

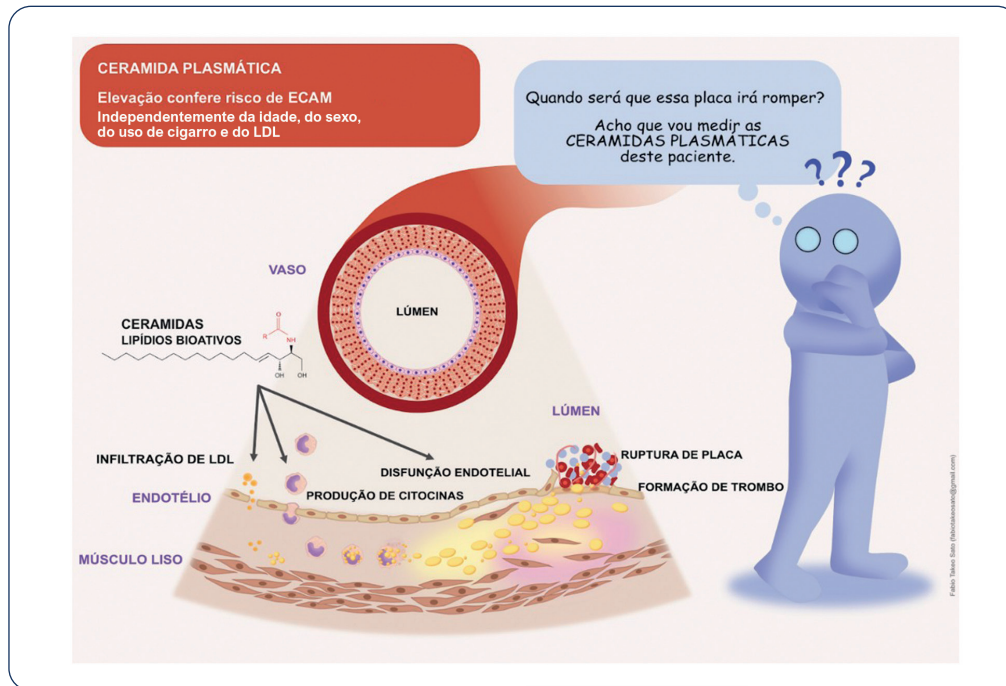


Figura 2 da Pág. 770

Editor-chefe
Carlos Rochitte

Coeditor Internacional
João Lima

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

O Ano de 2021 na Pesquisa Básica

Hipercolesterolemia Familiar em 11 Cidades Pequenas

Função Pulmonar, Capacidade Aeróbia e Prognóstico de IC

Mortalidade por Insuficiência Cardíaca

Microalbuminúria na Insuficiência Cardíaca Aguda

Papel da Hiponatremia na Fibrilação Atrial

Hipertensão e Fatores Associados em Adolescentes

Razão Neutrófilo-Linfócito e Aterosclerose

Gordura Epicárdica e Fibrose Atrial Esquerda em FA

Posicionamento sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra COVID-19 – 2022

Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022

Sumário - Contents

Editorial

O Ano de 2021 na Pesquisa Básica: a Procura por Modelos Translacionais

The Year in Basic Research 2021: the Search for Translational Models

Mariana Gatto, Gustavo Augusto Ferreira Mota, Marina Politi Okoshi

.....página 667

Artigo Original - Original Article

Rastreamento para Hipercolesterolemia Familiar em Municípios Pequenos: A Experiência de 11 Municípios Brasileiros do Programa HipercolBrasil

Screening for Familial Hypercholesterolemia in Small Towns: Experience from 11 Brazilian Towns in the HipercolBrasil Program

Cinthia Elim Jannes, Júnea Paolucci Paiva Silvino, Pâmela Rodrigues de Souza Silva, Isabella Ramos Lima, Mauricio Teruo Tada, Theo Gremen Mimary Oliveira, Raul D. Santos, José Eduardo Krieger, Alexandre da Costa Pereira

.....página 669

Minieditorial - Short Editorial

Triagem Direcionada da Hipercolesterolemia Familiar em 11 Pequenas Cidades Brasileiras: Uma Abordagem Eficaz para Detectar Aglomerados de Indivíduos Afetados

Targeted Screening of Familial Hypercholesterolemia in 11 Small Brazilian Cities: An Effective Approach to Detect Clusters of Affected Individuals

Maria Cristina Oliveira Izar e Francisco A. H. Fonseca

.....página 678

Artigo Original - Original Article

Relação da Função Pulmonar e da Força Inspiratória com Capacidade Aeróbica e com Prognóstico na Insuficiência Cardíaca

Relationship of Lung Function and Inspiratory Strength with Exercise Capacity and Prognosis in Heart Failure

Sergio Henrique Rodolpho Ramalho, Alexandra Correa Gervazoni Balbuena de Lima, Fabiola Maria Ferreira da Silva, Fausto Stauffer Junqueira de Souza, Lawrence Patrick Cahalin, Graziella França Bernardelli Cipriano, Gerson Cipriano Junior

.....página 680

Minieditorial - Short Editorial

Função Pulmonar e Força Muscular Inspiratória na Insuficiência Cardíaca: Podem ser Considerados Potenciais Marcadores Prognósticos?

Lung Function and Inspiratory Muscle Strength in Heart Failure: Can They be Considered Potential Prognostic Markers?

Filipe Ferrari

.....página 692

Artigo Original - Original Article

Mortalidade por Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária

Mortality from Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction

Giovanni Possamai Dutra, Bruno Ferraz de Oliveira Gomes, Plinio Resende, João Luiz Fernandes Petriz, Emilia Matos Nascimento, Basilio de Bragança Pereira, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

.....página 694

Minieditorial - Short Editorial

Prognóstico de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária: Uma História ou uma Versão?

Prognosis of Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction: A Story or a Version?

Adriana Lopes Latado

.....página 701

Artigo Original - Original Article

Microalbuminúria e seu Significado Prognóstico em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda com Fração de Ejeção Preservada, Intermediária e Reduzida

Microalbuminuria and its Prognostic Significance in Patients with Acute Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction

Ömer Doğan Alataş, Murat Biteker, Ahmet Demir, Birdal Yıldırım, Ethem Acar, Kemal Gökçek, Aysel Gökçek

.....página 703

Minieditorial - Short Editorial

Microalbuminúria e o Risco de Mortalidade em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda

Microalbuminuria and the Risk of Mortality in Patients with Acute Heart Failure

Jerzy Beltowski

.....página 710

Artigo Original - Original Article

Papel dos Níveis de Sódio na Fibrilação Atrial na Insuficiência Cardíaca: Jogador Ativo ou Bystander?

Role of Sodium Levels on Atrial Fibrillation in Heart Failure: Active Player or a Bystander?

Aydin Akyüz, Derya Baykız, Demet Ozkaramanli Gur, Sümeýra Gökçek, Muhammet Mucip Efe, Şeref Alpsoy

.....página 712

Artigo Original - Original Article

Hipertensão Arterial e Parâmetros Lipídicos, Glicídicos e de Adiposidade Associados em Adolescentes Escolares do Distrito Federal

Hypertension and Associated Lipid, Glucose, and Adiposity Parameters in School-Aged Adolescents in the Federal District, Brazil

Letícia Rocha Lima, Aline Bassetto Okamura, Kênia Mara Baiocchi de Carvalho, Eliane Said Dutra, Vivian Siqueira Santos Gonçalves

.....página 719

Minieditorial - Short Editorial

Hipertensão na Adolescência, uma Relação Direta com Obesidade e Resistência à Insulina

Hypertension in Adolescence, a Direct Relationship to Obesity and Insulin Resistance

Mario Fritsch Neves

.....página 727

Artigo Original - Original Article

Razão Neutrófilo-Linfócito e Aterosclerose da Aorta Abdominal entre Indivíduos Assintomáticos

Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Abdominal Aortic Atherosclerosis among Asymptomatic Individuals

Bárbara Said Marin, Fernando Cesena, Antonio Gabriele Laurinavicius, Raul D. Santos,
Marcio Sommer Bittencourt

.....página 729

Minieditorial - Short Editorial

Minieditorial Razão Neutrófilo-Linfócito e Aterosclerose da Aorta Abdominal entre Indivíduos Assintomáticos

Short Editorial Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Abdominal Aortic Atherosclerosis Among Asymptomatic Individuals

Henrique Murad

.....página 735

Artigo Original - Original Article

Relação entre Gordura Epicárdica e Fibrilação Atrial Não Pode Ser Totalmente Explicada pela Fibrose Atrial Esquerda

The Relationship between Epicardial Fat and Atrial Fibrillation Cannot Be Fully Explained by Left Atrial Fibrosis

Daniel Matos, Antônio Ferreira, Pedro Freitas, Gustavo Rodrigues, João Carmo, Francisco Costa, João Abecasis,
Pedro Carmo, Carla Saraiva, Diogo Cavaco, Francisco Morgado, Miguel Mendes, Pedro Adragao

.....página 737

Minieditorial - Short Editorial

Obesidade e Gordura Epicárdica Associados à Maior Recorrência de Fibrilação Atrial após Ablação: Apenas Coincidência?

Obesity and Epicardial Fat Associated with Higher Atrial Fibrillation Recurrence After Ablation: Just Coincidence?

Cristiano F. Pisani e Mauricio Scanavacca

.....página 743

Artigo Original - Original Article

O Impacto da COVID-19 no Diagnóstico de Doenças Cardíacas na América Latina Uma Subanálise do INCAPS COVID

The Impact of COVID-19 on Diagnosis of Heart Disease in Latin America an INCAPS COVID Sub-analysis

Rodrigo Julio Cerci, João Vicente Vitola, Diana Paez, Alejandro Zuluaga, Marcio Sommer Bittencourt,
Lilia M. Sierra-Galan, Patricia Carrascosa, Roxana Campisi, Claudia Gutierrez-Villamil, Amalia Peix,
Duane Chambers, Mayra Sánchez Velez, Carla M. G. Alvarado, Ana C. F. Ventura, Alejandro Maldonado,
Alfredo P. Castanos, Teresa C. Díaz, Yariela Herrera, Manuel C. Vasquez, Ana A. Arrieta, Fernando Mut,
Cole Hirschfeld, Eli Malkovskiy, Benjamin Goebel, Yosef Cohen, Michael Randazzo, Leslee J. Shaw,
Michelle C. Williams, Todd C. Villines, Nathan Better, Sharmila Dorbala, Paolo Raggi,
Thomas N. B. Pascual, Yaroslav Pynda, Maurizio Dondi, Andrew J. Einstein

.....página 745

Minieditorial - Short Editorial

Confinamento e Diagnóstico Cardiovascular em Época de Pandemia: O Difícil Equilíbrio no Fio da Navalha

Confinement and Cardiovascular Diagnosis in a Pandemic Season: The Difficult Balance on the Razor's Edge

Nuno Bettencourt

.....página 754

Artigo Original - Original Article

A Sonotrombólise Promove Melhora dos Índices de Motilidade e Perfusão do Ventrículo Esquerdo após o Infarto Agudo do Miocárdio

Sonothrombolysis Promotes Improvement in Left Ventricular Wall Motion and Perfusion Scores after Acute Myocardial Infarction

Bruno G. Tavares, Miguel Osman Aguiar, Jeane Tsutsui, Mucio Oliveira, Alexandre de Matos Soeiro, José Nicolau, Henrique Ribeiro, Hsu PoChiang, João Sbrano, Carlos Eduardo Rochitte, Bernardo Lopes, José Ramirez, Roberto Kalil Filho, Wilson Mathia

.....página 756

Minieditorial - Short Editorial

Ecocardiografia Terapêutica

Therapeutic Echocardiography

David Le Bihan

.....página 766

Artigo de Revisão - Review Article

Ceramidas Plasmáticas na Estratificação de Risco das Doenças Cardiovasculares

Plasma Ceramides in Cardiovascular Disease Risk Stratification

Débora L. M. Junqueira, Alline Stach, Adriano Caixeta, Juliana Sallum, Erika Yasaki, Jeane Tsutsui, Edgar Rizatti, Carlos E. Rochitte, Ching-Jianhong, Jean-Paul Kovalik, José E. Krieger, A. Mark Richards, Mark Y. Chan, Leonardo P. de Carvalho

.....página 768

Carta Científica - Research Letter

Secreção não Clássica: Um Possível Mecanismo para Explicar as Elevações da Troponina Cardíaca na Ausência de Infarto Agudo do Miocárdio

Non-Classical Secretion: A Possible Mechanism to Explain Cardiac Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction

Jose Manuel Gonzalez-Rayas, Jose Ascencion Hernandez-Hernandez, Rosa del Carmen Lopez-Sanchez, Ana Lilia Rayas-Gomez, Jose Manuel Gonzalez-Yanez

.....página 778

Carta Científica - Research Letter

Miocardite Aguda após a Vacina de mRNA contra a COVID-19

Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccine

Daniel A. Gomes, Rita R. Santos, Pedro Freitas, Mariana S. Paiva, Jorge Ferreira, Marisa Trabulo

.....página 783

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Prevalência e Fatores Associados à SRAG por COVID-19 em Adultos e Idosos com Doença Cardiovascular Crônica: Uma Análise Crítica

Prevalence and Associated Factors of SARS caused by Covid-19 in Adults and Aged People with Chronic Cardiovascular Disease: A Critical Analysis

Fernanda Gunha, Fernanda Pinzon Ribeiro, Aline Oenning Baggio, Chaiana Esmeraldino Mendes Marcon

.....página 787

Posicionamento - Statement

Posicionamento sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra COVID-19 – 2022

Position Statement on Cardiovascular Safety of Vaccines Against COVID-19 – 2022

Humberto Graner Moreira, Múcio Tavares de Oliveira Júnior, Bruno Pereira Valdigem, Cristiane Nunes Martins, Carisi Anne Polanczyk

.....página 789

Diretriz - Guidelines

Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022

Joint Guideline on Venous Thromboembolism – 2022

Ana Cristina Lopes Albricker, Cláudia Maria Vilas Freire, Simone Nascimento dos Santos, Monica Luiza de Alcantara, Mohamed Hassan Saleh, Armando Luis Cantisano, José Aldo Ribeiro Teodoro, Carmen Lucia Lascasas Porto, Salomon Israel do Amaral, Orlando Carlos Gloria Veloso, Ana Cláudia Gomes Pereira Petisco, Fanilda Souto Barros, Márcio Vinícius Lins de Barros, Adriano José de Souza, Marcone Lima Sobreira, Robson Barbosa de Miranda, Domingos de Moraes, Carlos Gustavo Yuji Verrastro, Alexandre Dias Mançano, Ronaldo de Souza Leão Lima, Valdair Francisco Muglia, Cristina Sebastião Matushita, Rafael Willain Lopes, Artur Martins Novaes Coutinho, Diego Bromfman Pianta, Alair Augusto Sarment Moreira Damas dos Santos, Bruno de Lima Naves, Marcelo Luiz Campos Vieira, Carlos Eduardo Rochitte

.....página 797



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Corpo Editorial

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Coeditor Internacional

João Lima

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Métodos Diagnósticos Não Invasivos

Nuno Bettencourt

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 4, Abril 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.

0 Ano de 2021 na Pesquisa Básica: a Procura por Modelos Translacionais

The Year in Basic Research 2021: the Search for Translational Models

Mariana Gatto,¹ Gustavo Augusto Ferreira Mota,¹ Marina Politi Okoshi¹

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista, UNESP,¹ Botucatu, SP – Brasil

Anualmente, as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por aproximadamente 19 milhões de mortes globalmente.¹ No Brasil, são responsáveis por cerca de um terço das mortes.² Nos últimos anos, houve significativo avanço na medicina cardiovascular. Entretanto, a via final comum das agressões sobre o coração, a insuficiência cardíaca, permanece com elevada incidência, prevalência, e mortalidade.³ Portanto, há necessidade de melhor entendimento das DCV e o desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas e não farmacológicas para seu tratamento. Em 2021, os Arquivos Brasileiros de Cardiologia publicaram artigos na área de ciências básicas que estiveram, em sua maioria, relacionados a modelos experimentais com elos para futura abordagem translacional para ampliar a compreensão do tratamento das DCV. Neste Editorial, apresentamos uma visão geral de artigos publicados recentemente com ênfase em modelos experimentais para futura abordagem translacional.

Os mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento da remodelação cardíaca ainda são amplamente investigados.⁴ Os micro-RNAs (miRNA) participam do controle das principais funções celulares, como proliferação, diferenciação, apoptose, resposta ao estresse e regulação transcricional. Em elegante estudo, Xu e Fang⁵ observaram que a expressão do miR-34a e miR-125b é reduzida no coração de pacientes com cardiomiopatia diabética no momento do transplante. Adicionalmente, os autores mostraram, em cultura primária, que aumento da expressão destes miRNAs previne a morte de cardiomiócitos induzida por hiperglicemia.

Apoptose mediada por hipoxemia é importante causa de perda de miócitos e injúria miocárdica. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido testado para melhorar a perfusão tecidual. Apesar do interesse na terapia gênica com o VEGF, seus efeitos não estão completamente esclarecidos. Zhang et al.,⁶ mostraram que aumento da expressão do VEGF121 melhora a resposta à hipoxemia de cardiomiócitos de ratos recém nascidos em cultura celular. Condicionamento isquêmico é o processo pelo qual repetidas aplicações de curtos períodos de isquemia alternados com reperfusão induz proteção miocárdica contra insultos isquêmicos de maior duração.⁷

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Pesquisa Experimental; Projetos de Pesquisa; Remodelação Ventricular; Insuficiência Cardíaca; Exercício; Pesquisa Médica Translacional.

Correspondência: Marina Politi Okoshi •

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - Rubião Junior, S/N. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220186>

Apesar de intensa investigação, não há fármacos disponíveis para prevenir ou atenuar a lesão induzida por isquemia/reperfusão. Chen et al.,⁸ observaram que a dexmedetomidina, agonista do receptor α_2 -adrenérgico principalmente utilizada em analgesia e sedação, atenua a lesão induzida por isquemia/reperfusão. O efeito foi caracterizado por melhora da função cardíaca e redução da área infartada. A melhora foi associada a diminuição da apoptose miocitária e inibição da expressão de proteínas da via apoptótica PERK/eIF2 α /TCF-4/CHOP. Redução da proteína GRP78, importante marcador de estresse do retículo endoplasmático, foi também observada.

Entre as terapias não farmacológicas, o exercício físico se destaca na prevenção e tratamento das DCV. A pesquisa básica e translacional tem focado nos mecanismos envolvidos nos efeitos benéficos do exercício.⁹⁻¹¹ Vários estudos mostraram que o exercício melhora a remodelação cardíaca induzida por infarto do miocárdio extenso.¹² Souza et al.,¹⁰ observaram que, também em situação de agressão cardíaca menos grave como no infarto do miocárdio pequeno, o exercício aeróbico em esteira, por 12 semanas, melhora a capacidade funcional e preserva a geometria ventricular esquerda. Da mesma maneira, o exercício resultou em efeitos benéficos em ratos com hipertensão renovascular.¹¹ Exercício resistido por 12 semanas aumentou a atividade de enzimas antioxidantes e reduziu o dano oxidativo cardíaco e renal, caracterizado por diminuição da concentração de peróxido de hidrogênio e preservação da concentração de grupos sulfidrílicos.¹¹

A suplementação com compostos naturais nas doenças cardiovasculares vem ocupando espaço no meio científico, devido à fácil aquisição e baixo custo e toxicidade. A L-carnitina atua no deslocamento de ácidos graxos para sítios de oxidação mitocondrial. A suplementação de L-carnitina reduziu a expressão de genes envolvidos na inflamação, tanto no coração como no tecido adiposo de camundongos diabéticos.¹³ Resultados inovadores foram observados com extrato bruto da planta *Sauromatum guttatum* em ratos Sprague-Dawley com hipertensão arterial induzida por ingestão excessiva de sal. A administração do extrato reduziu a pressão arterial e preservou a função endotelial; em aorta isolada de ratos normotensos, o extrato promoveu o relaxamento vascular.¹⁴ A ingestão de óleo de copaíba por ratos com hipertensão arterial pulmonar foi acompanhada por efeito antioxidante sistêmico, redução da resistência vascular, e melhora da função do ventrículo direito.¹⁵ Embora os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes do suco de laranja sejam conhecidos há longo tempo, não havia estudo sobre seu efeito na remodelação cardíaca induzida por infarto do miocárdio. Oliveira et al.,¹⁶ observaram que a suplementação com suco de laranja aumenta a expressão da heme-oxygenase-1, enzima crucial na homeostasia celular com efeitos anti-inflamatórios, antioxidante e anti-apoptótico.

A deficiência de vitamina D está associada a maior risco de desenvolver DCV, doenças imunes crônicas, e câncer. Entretanto, sua suplementação para prevenção e controle de doenças crônicas e DCV não tem mostrado benefícios.^{17,18} Santos et al.,¹⁹ observaram que a administração de doses não hipercalcêmicas de vitamina D para ratos normais foi associada a alterações metabólicas e aumento do estresse oxidativo cardíaco.

A doxorubicina é um potente agente antitumoral da família das antraciclinas, amplamente utilizada na terapia antineoplásica. No entanto, seu uso pode resultar em efeitos cardiotoxicos como modulação de proteínas heme, danos ao DNA, e cardiomiopatia.^{20,21} Consequentemente, há grande interesse na descoberta de agentes que possam reduzir a toxicidade da

doxorubicina. Brito et al.,²² avaliaram o efeito do resveratrol, um componente polifenólico, em cardiomiócitos de ratos recém nascidos tratados com doxorubicina. Os pesquisadores observaram que cardiomiócitos de neonatos cujas mães haviam sido suplementadas na gestação com resveratrol tiveram aumento da viabilidade, da atividade antioxidante e da proteção contra danos gênicos após a adição de doxorubicina.

A pesquisa básica experimental permite grande avanço na compreensão de mecanismos moleculares e celulares envolvidos na performance cardíaca em situações fisiológicas e patológicas. Entretanto, ainda há um longo caminho até que tratamentos farmacológicos e não farmacológicos promissores possam chegar a estudos clínicos e, finalmente, incorporar o arsenal terapêutico para o tratamento das doenças cardiovasculares.

Referências

1. Tsoo CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2022 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
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: 10.36660/abc.20211012
3. Cestari VRF, Garces TS, Sousa GJB, Maranhão TA, Souza Neto JD, Pereira MLD, et al. Spatial distribution of mortality for heart failure in Brazil, 1996 - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):41-51. doi: 10.36660/abc.20201325.
4. Cezar MD, Damatto RL, Martinez PF, Lima AR, Campos DH, Rosa CM, et al. Aldosterone blockade reduces mortality without changing cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(5):1275-87. doi: 10.36660/abc.20201325.
5. Xu C-R, Fang Q-J. Inhibiting glucose metabolism by miR-34a and miR-125b protects against hyperglycemia-induced cardiomyocyte cell death. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):415-22. doi: 10.36660/abc.20190529
6. Zhang Y, Yin W-H, Yang F, An Y-Q, Zhou W, Yu H, et al. VEGF121 mediates post-hypoxia cardioprotective effects via CaSR and mitochondria-dependent protease pathway. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):476-83. doi: 10.36660/abc.20190902
7. Gatto M, Mota GAF, Pagan LU, Gomes MJ, Okoshi MP. Preconditioning in ischemia-reperfusion lesion. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(2):1145-6. doi: 10.36660/abc.20210509
8. Chen Y, Cao S, Chen H, Yin CZ, Xu XP, Yang ZQ. Dexmedetomidine preconditioning reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting the PERK pathway. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(6):1134-44. doi: 10.36660/abc.20200672
9. Gimenes C, Gimenes R, Rosa CM, Xavier NP, Campos DHS, Fernandes AAH, et al. Low intensity physical exercise attenuates cardiac remodeling and myocardial oxidative stress and dysfunction in diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2015;2015:457848. doi: 10.1155/2015/457848
10. Souza LM, Okoshi MP, Gomes MJ, Gatto M, Rodrigues EA, Pontes THD, et al. Effects of late aerobic exercise on cardiac remodeling of rats with small-sized myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):784-92. doi: 10.36660/abc.20190813
11. Miguel-Dos-Santos R, Dos Santos JF, Macedo FN, Marçal AC, Santana Filho VJ, Wichi RB, et al. Strength training reduces cardiac and renal oxidative stress in rats with renovascular hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(1):4-11. doi: 10.36660/abc.20190391
12. Guizoni DM, Oliveira-Junior SA, Noor SL, Pagan LU, Martinez PF, Lima AR, et al. Effects of late exercise on cardiac remodeling and myocardial calcium handling proteins in rats with moderate and large size myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:406-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.072
13. Amiri R, Tabandeh MR, Hosseini SA. Novel cardioprotective effect of L-carnitine on obese diabetic mice: Regulation of chemerin and CMKLR1 expression in heart and adipose tissues. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):715-25. doi: 10.36660/abc.20200044
14. Bibi R, Salma U, Bashir K, Khan T, Shah AJ. Antihypertensive activity of *Sauromatum guttatum* mediated by vasorelaxation and myocardial depressant effects. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(6):1093-103. DOI: 10.36660/abc.20200055
15. Campos C, Turck P, Tavares AMV, Corssac G, Lacerda D, Araujo A, et al. Effects of copaiba oil in peripheral markers of oxidative stress in a model of cor pulmonale in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(6):1106-12. doi: 10.36660/abc.20200929
16. 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.
17. Okoshi MP, Cortez RM, Pagan LU, Martinez PF, Pereira FWL. Supplementation of Vitamin D. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(5):979-80. doi: 10.36660/abc.20210181
18. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Marz W, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: An updated narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2896. doi: 10.3390/ijms22062896
19. Dos Santos PP, Rafacho BPM, Gonçalves AF, Pires VCM, Roscani MC, Azevedo PS, et al. Vitamin D supplementation induces cardiac remodeling in rats: Association with thioredoxin-interacting protein and thioredoxin. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(5):970-8. doi: 10.36660/abc.20190633
20. Bhagat A, Kleiner ES. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Causes, mechanisms, and prevention. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1257:181-92. doi: 10.1007/978-3-030-43032-0_15.
21. Wang Z, Gao J, Teng H, Peng J. Effects of doxorubicin on heme biosynthesis and metabolism in cardiomyocyte. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2):315-22. doi: 10.36660/abc.20190437.
22. Brito VB, Nascimento LVM, Moura DJ, Saffi J. Cardioprotective effect of maternal supplementation with resveratrol on toxicity induced by doxorubicin in offspring cardiomyocytes. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(6):1147-58. doi: 10.36660/abc.20200752



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

Rastreamento para Hipercolesterolemia Familiar em Pequenos Municípios: A Experiência do Programa HipercolBrasil em 11 Municípios Brasileiros

Screening for Familial Hypercholesterolemia in Small Towns: Experience from 11 Brazilian Towns in the HipercolBrasil Program

Cynthia Elim Jannes,¹ Júnea Paolucci Paiva Silvino,² Pâmela Rodrigues de Souza Silva,³ Isabella Ramos Lima,¹ Mauricio Teruo Tada,¹ Theo Gremen Mimary Oliveira,⁴ Raul D. Santos,⁵ José Eduardo Krieger,¹ Alexandre da Costa Pereira¹

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular,¹ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Medicina,² Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal de Mato Grosso - Faculdade de Enfermagem,³ Cuiabá, MT - Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina - Instituto do Coração,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein Ringgold,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética dominante que se caracteriza por níveis sanguíneos elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), e está associada à ocorrência de doença cardiovascular precoce. No Brasil, o HipercolBrasil, que é atualmente o maior programa de rastreamento em cascata para HF, já identificou mais de 2.000 indivíduos com variantes genéticas causadoras de HF. A abordagem padrão baseia-se no rastreamento em cascata de casos índices referidos, indivíduos com hipercolesterolemia e suspeita clínica de HF.

Objetivos: Realizar rastreamento direcionado de 11 pequenos municípios brasileiros com suspeita de alta prevalência de indivíduos com HF.

Métodos: A seleção dos municípios ocorreu de 3 maneiras: 1) municípios em que houve suspeita de efeito fundador (4 municípios); 2) municípios em uma região com altas taxas de infarto do miocárdio precoce, conforme descrito pelo banco de dados do Sistema Único de Saúde (2 municípios); e 3) municípios geograficamente próximos a outros municípios com alta prevalência de indivíduos com HF (5 municípios). A significância estatística foi considerada como valor $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 105 casos índices e 409 familiares de primeiro grau. O rendimento dessa abordagem foi de 4,67 familiares por caso índice, o qual é significativamente melhor ($p < 0,0001$) do que a taxa geral do HipercolBrasil (1,59). Identificamos 36 CIs com variante patogênica ou provavelmente patogênica para HF e 240 familiares de primeiro grau afetados. Conclusão: Nossos dados sugerem que, uma vez detectadas, regiões geográficas específicas justificam uma abordagem direcionada para a identificação de aglomerações de indivíduos com HF.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia Familiar; Testes Genéticos; Doenças Cardiovasculares.

Abstract

Background: Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disease characterized by elevated serum levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and it is associated with the occurrence of early cardiovascular disease. In Brazil, HipercolBrasil, which is currently the largest FH cascade screening program, has already identified more than 2000 individuals with causal genetic variants for FH. The standard approach is based on cascade screening of referred index cases, individuals with hypercholesterolemia and clinical suspicion of FH.

Objectives: To perform targeted screening of 11 small Brazilian cities with a suspected high prevalence of people with FH.

Methods: The selection of cities occurred in 3 ways: 1) cities in which a founder effect was suspected (4 cities); 2) cities in a region with high rates of early myocardial infarction as described by the National Health System database (2 cities); and 3) cities that are geographically close to other cities with a high prevalence of individuals with FH (5 cities). Statistical significance was considered as p value < 0.05 .

Results: One hundred and five index cases and 409 first-degree relatives were enrolled. The yield of such approach of 4.67 relatives per index case was significantly better ($p < 0.0001$) than the general HipercolBrasil rate (1.59). We identified 36 IC with a pathogenic or likely pathogenic variant for FH and 240 affected first-degree relatives.

Correspondência: Cynthia Elim Jannes •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: cejannes@hotmail.com

Artigo recebido em 28/12/2020, revisado em 07/05/2021, aceito em 12/05/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201371>

Conclusion: Our data suggest that, once detected, specific geographical regions warrant a target approach for identification of clusters of individuals with FH.

Keywords: Familial Hypercholesterolemia; Genetic Testing; Cardiovascular Disease.

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

Introdução

Hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença autossômica dominante que se caracteriza clinicamente por níveis sanguíneos elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), e está associada à ocorrência de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) precoce.^{1,2}

A prevalência da HF no mundo é estimada em aproximadamente 1:250 na forma heterozigótica e 1:600.000 na forma homozigótica.³ Um estudo realizado pela coorte ELSA-Brasil estimou que a prevalência de indivíduos com os critérios clínicos para a HF no Brasil seria de 1:263. Considerando essas estimativas, haveria aproximadamente 760.000 pessoas com HF no Brasil.⁴

Porém, embora seja relativamente frequente, a forma heterozigótica ainda é uma doença subdiagnosticada.⁵ Para auxiliar na identificação de indivíduos com essa doença, tem sido utilizado o rastreamento genético em cascata em vários países, como a Holanda,⁶ o Reino Unido⁷ e a Espanha.⁸ Este método já foi reconhecido como sendo de custo efetivo para a identificação e a prevenção de DCVA precoce em indivíduos com a HF.^{9,10}

No Brasil, o HipercolBrasil, que é atualmente o maior programa de rastreamento genético em cascata, existe desde 2012¹¹ e já identificou mais de 2.000 indivíduos com variantes genéticas causadoras de HF. O programa atualmente realiza testes genéticos em qualquer indivíduo com LDL-C $\geq$ 230 mg/dL (caso índice [CI])¹² e nos familiares de primeiro grau daquelas com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas.

Entre julho de 2017 e julho de 2019, testamos uma nova metodologia para identificar novos indivíduos com mutações genéticas para HF, direcionada a pequenos municípios com prevalência potencialmente alta de HF.

O presente estudo descreve os primeiros resultados de triagem direcionada em 11 pequenos municípios brasileiros (até 60.000 habitantes) com suspeita de alta prevalência de pessoas com HF.

Métodos

O estudo foi realizado no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional (CAPPesq protocolo I00594212.0.1001.0068).

Amostra do estudo

A Figura 1 mostra os critérios de inclusão e o desenho do estudo. Cadastramos indivíduos de 11 municípios selecionados com até 60.000 habitantes em todo o território brasileiro. A seleção dos municípios ocorreu de 3 maneiras:

1) municípios em que houve suspeita de efeito fundador, ou seja, ocorrência de indivíduos homozigotos, mas sem histórico de qualquer grau de parentesco entre os pais (Major Vieira, Papanduva, Lagoa do Mato e Passagem Franca); 2) municípios em uma região com altas taxas de dislipidemia, conforme relatado por médicos locais (Bom Despacho e Moema);¹³ e 3) municípios geograficamente próximos a outros municípios com alta prevalência de indivíduos com HF (Bambu, Pimenta, Luz, Colinas e Buriti Bravo).

Registro de casos índices e familiares

Em todos os municípios, foi feito um contato inicial com a secretaria saúde local de para explicar o projeto e estabelecer um acordo sobre a parceria. Foi feito contato por telefone antes de visitar cada município e realizado um acordo entre ambas as partes por e-mail. Já no município, a equipe foi atendida por um agente de saúde indicado pela secretaria de saúde. Nos municípios onde havia evidências de efeito fundador e naquelas onde havia relato de alta incidência de dislipidemia, a coleta de amostras começou com familiares de CIs previamente selecionados. Nesses municípios, também ocorreu uma busca ativa para novos CIs a partir de prontuários e exames de colesterol realizados nos laboratórios de análise clínica das unidades de saúde locais. Indivíduos foram considerados CIs quando apresentavam colesterol total $>$ 300 mg/dL e/ou LDL-C $\geq$ 210 mg/dL com triglicerídeos $<$ 300 mg/dL. Nestes casos, foi coletada uma amostra de sangue para realização de uma segunda dosagem do colesterol em nosso laboratório. Aqueles com LDL-C confirmado $\geq$ 210 mg/dL na segunda dosagem foram selecionados para o sequenciamento genético, enquanto os indivíduos que não atingiram este valor receberam laudo com os valores de colesterol total e as frações e foram excluídos do estudo.

Sequenciamento genético e rastreamento em cascata

Foram coletadas as amostras de sangue (10 ml de sangue periférico em tubos de EDTA) e enviadas ao Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do InCor/HCFMUSP para análise genética. Foi extraído o DNA genômico usando QIAamp DNA MiniKit (QIAGEN), seguindo as instruções do fabricante. Os CIs foram sequenciados por sequenciamento de próxima geração em um painel de genes incluindo os seguintes genes relacionados à dislipidemia: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *STAP1*, *LIPA*, *APOE*, *ABCG5* e *ABCG8*. Foram realizadas as análises bioinformáticas em Varstation e CLC Genomic Workbench 9.0 (QIAGEN). A amplificação multiplex de sondas dependente de ligação (MLPA) em *LDLR* foi usada para rastrear variantes de número de cópias dos CIs sem qualquer tipo de variantes do tipo *missense*, *nonsense* ou *frameshift* identificadas no sequenciamento de próxima geração. Foi realizado o rastreamento de familiares com sequenciamento Sanger (para mutações pontuais ou pequenos

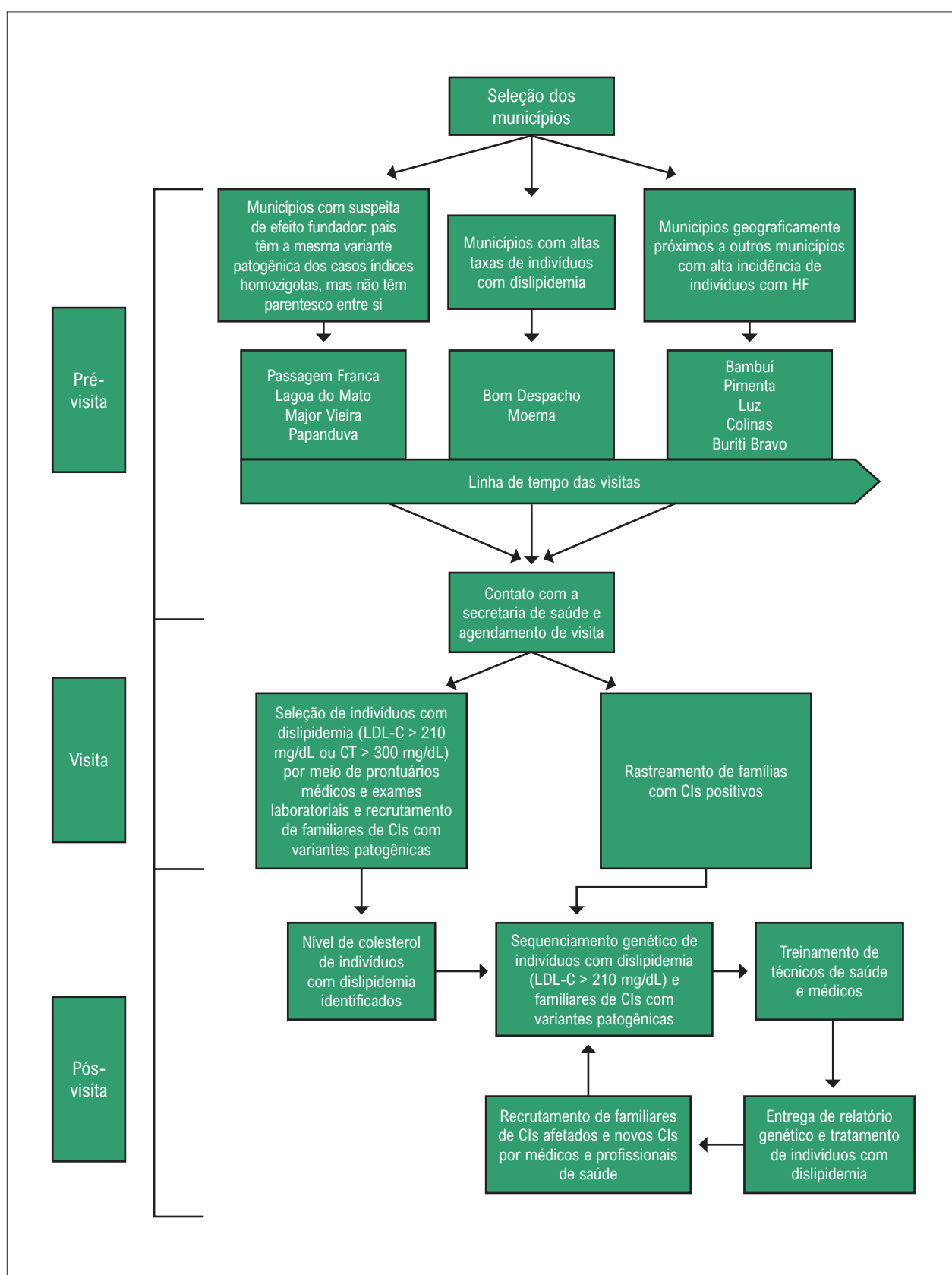


Figura 1 – Metodologia para selecionar municípios, identificar CIs e familiares e treinar profissionais de saúde para continuar o rastreamento genético em cascata.

indels) ou MLPA (para variantes de número de cópias). As variantes foram classificadas de acordo com as recomendações do American College of Medical Genetics and Genomics.¹⁴

Análise de dados

A análise visual da distribuição das variáveis foi realizada por meio de histogramas e foi verificada a normalidade dos dados. Para variáveis contínuas com distribuição normal, foram calculados a média e o desvio padrão. As variáveis categóricas são mostradas como frequências. As diferenças entre as frequências foram comparadas pelo teste de qui-quadrado. Foram comparadas as diferenças entre as médias com o teste t de Student não pareado ou ANOVA unilateral, se necessário. As variáveis testadas apresentaram distribuição normal e optamos pelo teste paramétrico. A significância estatística foi considerada como valor $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com SPSS v19.0 (IBM).

Resultados

Inicialmente, coletamos 230 CIs com pelo menos uma medida de colesterol que atendia aos critérios propostos (veja os Métodos). Porém, 125 deles apresentaram valores de LDL-C abaixo do ponto de corte após a segunda medição e não foi realizado sequenciamento posterior. No total, foram incluídos 105 ICs e 490 familiares na análise. A Tabela 1 mostra as características dos 11 municípios visitados, estado da federação brasileira, número de habitantes e data de cada visita. O município com o menor número de habitantes totais foi Moema com 7.028 e a maior foi Bom Despacho com 45.624, ambas no estado de Minas Gerais. Os primeiros municípios a serem visitados foram Major Vieira e Papanduva (setembro de 2017) e as últimas foram Buriti Bravo e Colinas (fevereiro de 2019).

A Tabela 2 mostra o número de CIs e familiares sequenciados por região e seu genótipo em relação à presença

de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas (positivos), sem variantes patogênicas (negativos) ou presença de uma variante de significado incerto (VSI), bem como o número de novos casos derivados de cada CI incluído.

A Tabela 3 mostra os três grupos de CIs (negativo, positivo ou VSI) e seus dados clínicos e bioquímicos. No total, foram sequenciados 105 CIs, sendo encontradas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em 36 (37,8%) indivíduos e VSI em 5 (5,25%). A maioria dos CIs era do sexo feminino (67,6%) e quando as características clínicas e bioquímicas foram avaliadas entre os três grupos, houve, como esperado, uma diferença estatisticamente significativa em relação ao colesterol total e LDL-C basais (não tratados), com o grupo positivo apresentando os maiores valores de colesterol total e LDL-C, 382 ± 150 mg/dL e 287 ± 148 mg/dL, respectivamente. A Tabela 4 mostra as características clínicas e bioquímicas dos familiares.

A Figura 2 mostra a distribuição geográfica dos 11 municípios localizados em 3 estados da federação brasileira, o número de casos registrados, o número de indivíduos genotipados e o número de indivíduos com uma variante patogênica.

Estados brasileiros, de cima para baixo: Maranhão, Minas Gerais e Santa Catarina

A Tabela 5 mostra todas as variantes encontradas e o local onde foram identificadas. No total, foram identificadas 21 variantes diferentes, com 3 variantes aparecendo com mais frequência. As frequências observadas para essas 3 variantes sugerem que elas têm efeitos fundadores nessas localidades. Foram encontrados 6 pacientes homozigotos e 1 heterozigoto composto em trans.

Discussão

O presente estudo descreve os resultados da implementação de um sistema de rastreamento em cascata para HF em 11 pequenos municípios brasileiros.

Tabela 1 – Características gerais dos municípios da amostra

Município	Estado do Brasil	Habitantes totais (Censo do IBGE)	Data da visita	Número de casos esperados (1:263) ^a	Número de casos positivos identificados
Bambu	Minas Gerais	22.709	Dez 2018	86	2
Bom Despacho	Minas Gerais	45.624	Ago 2018	173	45
Buriti Bravo	Maranhão	23.827	Fev 2019	91	0
Colinas	Maranhão	42.196	Fev 2019	160	4
Lagoa do Mato	Maranhão	10.955	Abr 2018	42	32
Luz	Minas Gerais	17.492	Dez 2018	67	6
Major Vieira	Santa Catarina	8.103	Set 2017	31	47
Moema	Minas Gerais	7.028	Ago 2018	27	36
Papanduva	Santa Catarina	18.013	Set 2017	68	48
Passagem Franca	Maranhão	17.296	Abr 2018	66	50
Pimenta	Minas Gerais	8.236	Dez 2018	31	6

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Tabela 2 – CIs e familiares incluídos por região e seus genótipos para a presença de variantes genéticas de HF

Origem	CIs			Familiares			Número de familiares por CIs identificados	Número de indivíduos genotipados por município
	Negativo	Positivo	VSI	Negativo	Positivo	VSI		
BambuÍ	0	1	0	0	1	0	1	2
Bom Despacho	15	11	2	34	31	3	2,4	96
Buriti Bravo	4	0	0	0	0	0	0	4
Colinas	6	1	1	1	3	0	0,5	12
Lagoa do Mato	3	2	0	25	30	0	11	60
Luz	21	4	1	0	2	0	0,08	28
Major Vieira	1	3	0	48	44	0	23	96
Moema	1	4	0	36	32	0	13,6	73
Papanduva	4	2	1	50	46	0	13,7	103
Passagem Franca	3	5	0	55	45	0	12,5	108
Pimenta	6	2	1	0	4	0	0,4	13
Total	64	35	6	249	238	3	4,7	595

CI: caso índice; VSI: variante de significado incerto; HF: Hipercolesterolemia familiar.

Tabela 3 – Características clínicas e bioquímicas de CIs negativos, positivos e alterados por VSI

	CI negativo	(64)	CI positivo	(36)	CI com VSI	(5)	valor p
Mulheres %	45 (70,3)	64	21 (58,3)	36	5 (100)	5	0,134
Homens %	19 (29,7)	64	15 (41,7)	36	-	5	
Idade (anos)	54±15	64	44±19	36	56±16	5	0,015
Uso de drogas hipolipemiantes	32 (50,0)	64	24 (66,7)	36	3 (60,0)	5	0,261
DAC precoce	2 (3,1)	64	4 (11,1)	36	-	5	0,297
Xantomas	3 (4,7)	64	3 (8,3)	36	1 (20,0)	5	0,365
Xantelasmas	4 (6,3)	64	1 (2,8)	36	-	5	0,696
Arco córneo	2 (3,1)	64	3 (8,3)	36	-	5	0,345
CT atual	279±65	62	316±107	36	302±28	5	0,102
LDL-C atual	195±56	64	234±104	36	207±35	5	0,051
CT basal	322±33	60	382±150	32	305±43	5	0,008
LDL-C basal	233±24	59	287±148	34	229±20	4	0,022

CI: caso índice; CT: colesterol total; DAC: doença arterial coronariana; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VSI: variante de significado incerto. DAC precoce definido como evento de doença cardiovascular aterosclerótica < 55 e 60 anos de idade em homens e mulheres, respectivamente; lipídios em mg/dL; lipídios basais = não tratados.

Apesar dos benefícios de custo conhecidos do rastreamento em cascata para HF, a implementação mundial tem sido abaixo do ideal. Diversas barreiras locais e obstáculos à implementação devem ser identificados e superados. A implementação do rastreamento em cascata em pequenas localidades, por exemplo, tem sido maiormente desconsiderado. Esse desafio é maior em países de dimensões continentais, como o Brasil, onde, além das enormes distâncias geográficas, existem desigualdades no acesso aos serviços de saúde. Descrevemos a experiência do

HipercolBrasil que realizou rastreamento em cascata abrangente em pequenos municípios brasileiros. Neste novo modelo, o rastreamento genético em cascata foi realizado em municípios que apresentavam evidências de maior prevalência de HF devido ao achado prévio de indivíduos com o fenótipo homozigoto no mesmo município, ou porque essas regiões relataram elevada frequência de infarto do miocárdio.

Os municípios que apresentaram evidências de efeito fundador foram os que apresentaram maior identificação

Artigo Original

Tabela 4 – Características clínicas e bioquímicas dos familiares positivos e negativos

	Familiares negativos	N (249)	Familiares positivos	N (240)	valor p
Mulheres %	136 (54,6)	249	135 (56,3)	240	0,504
Homens %	113 (45,4)	249	105 (43,8)	240	
Idade (anos)	40±21	249	38±21	240	0,710
Uso de drogas hipolipemiantes	31 (12,4)	249	93 (38,8)	240	0,001
DAC precoce	2 (0,8)	249	9 (3,8)	240	0,034
Xantomas	6 (2,4)	249	17 (7,1)	240	0,013
Xantelasmas	11 (4,4)	249	34 (14,2)	240	0,001
Arco córneo	1 (0,4)	249	9 (3,8)	240	0,009
CT atual	198±51	114	309±86	127	0,001
LDL-C atual	124±42	192	233±75	198	0,001
CT basal	220±191	97	318±97	130	0,001
LDL-C basal	126±41	169	243±82	178	0,001

DAC: doença arterial coronariana; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; CT: colesterol total. DAC precoce definido como evento de doença cardiovascular aterosclerótica < 55 e 60 anos de idade em homens e mulheres, respectivamente; lipídios em mg/dL; lipídios basais = não tratados.

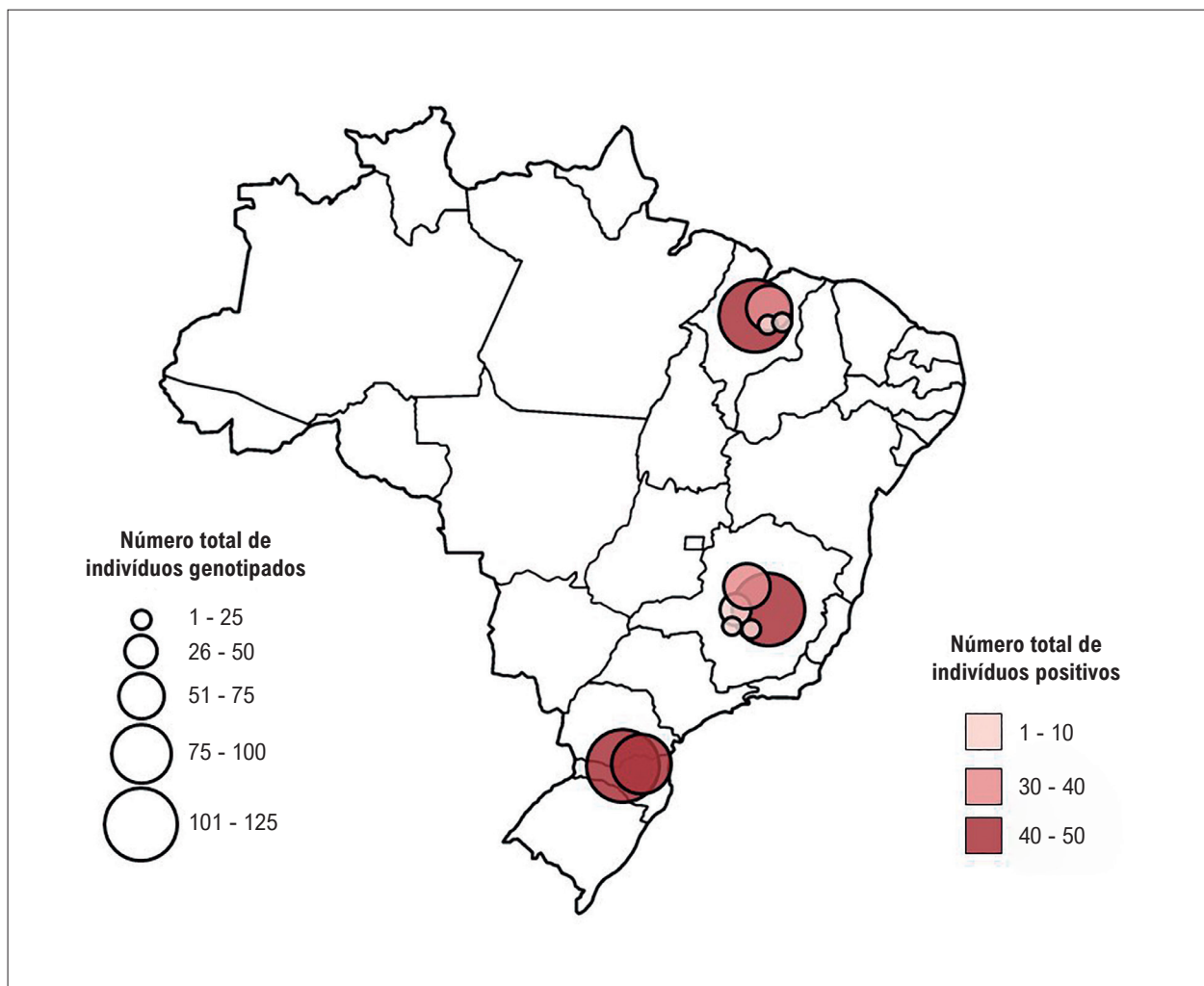


Figura 2 – Distribuição geográfica dos casos, número de indivíduos genotipados e número de indivíduos com variante patogênica identificada (positivos).

Tabela 5 – Variantes patogênicas, provavelmente patogênica e VSI de HF encontradas por município

Gene	Variante	Classificação da variantes	BambuÍ	Bom Despacho	Luz	Pimenta	Moema	Buriti Bravo	Colinas	Lagoa do Mato	Passagem Franca	Major Vieira	Papanduva	Total
LDLR	Duplicação do exon 4 para 8 (b)	Patogênica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45 ^b	41	86
LDLR	Duplicação do promotor para o exon 6	Patogênica	0	0	0	0	0	1	4	29	49 ^a	0	0	83
LDLR	p.Asp224Asn	Patogênica	0	39	4	0	34	0	0	0	0	0	0	77
LDLR	p.Cys222*	Patogênica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
LDLR	c.1359-1G >C	Patogênica	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	5
LDLR	p.Gly592Glu	Patogênica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
LDLR	p.Ala771Val	Patogênica	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
LDLR	p.Pro699Leu	Patogênica	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
LDLR	p.Asp601His	Provavelmente patogênica	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	4
LDLR	p.Cys34Arg	Provavelmente patogênica	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
LDLR	p.Arg257Trp	Provavelmente patogênica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
LDLR	p.Ser854Gly	Provavelmente patogênica	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
LDLR	c.-228G>C	VSI	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
LDLR	p.Ala30Gly	VSI	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
APOB	p.Ala2790Thr	VSI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
APOB	p.Met499Val	VSI	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
PCSK9	p.Arg237Trp	VSI	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
PCSK9	p.Arg357Cys	VSI	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
STAP1	p.Pro176Ser	VSI	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
LDLR	p.Cys222*	Patogênica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ^c	1 ^c
LDLR	Duplicação do exon 4 para 8	Patogênica												
PCSK9	p.Arg215Cys	Provavelmente patogênica												
APOB	p.Asp2213Asn	VSI	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1 ^c
APOB	p.Val3290Ile	VSI												
PCSK9	p.Arg215Cys	Provavelmente patogênica	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1 ^c
APOB	p.Val3293Ile	VSI												
PCSK9	p.Arg215Cys	Provavelmente patogênica	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1 ^c
APOB	p.Asp2213Asn	VSI												

2 homozigotas (b) 4 homozigotas (c) heterozigota composta em trans. VSI: variante de significado incerto; HF: Hipercolesterolemia familiar.

de indivíduos afetados por cada CI analisado (em ordem decrescente Major Vieira, Papanduva, Lagoa do Mato e Passagem Franca). Nestas cidades, começamos com indivíduos homozigotos cujos pais não tinham parentesco e nasceram em regiões geográficas diferentes. Obviamente, sempre que essa situação for sinalizada por

um programa de rastreamento em cascata, ela merece a implantação de uma abordagem que abranja todo o município, pois os custos-benefícios deste cenário são os mais vantajosos. A implementação da cascata genética em municípios de pequeno porte mostrou-se mais eficiente quando comparada à cascata genética realizada pelo

Artigo Original

HipercolBrasil¹¹ considerando que as taxas de familiares por CI foram de 4,7 e 1,6, respectivamente ($p < 0,0001$).

É importante notar que a taxa de familiares testados por CI também foi maior em municípios com suspeita de efeito fundador. Isso provavelmente ocorreu porque esses municípios possuíam um número pequeno de habitantes e a maioria dos familiares tinha algum grau de relação familiar. Isso não ocorreu em Bom Despacho, que é um município consideravelmente maior que os demais (45.624 habitantes) e, embora o número de familiares coletados tenha sido semelhante ao de outras cidades, houve maior número de CIs coletados (28), diminuindo a taxa de parentes/CI para 2,4. Essa situação exemplifica o equilíbrio tênue entre o tamanho do município e o sucesso da abordagem descrita.

Os municípios visitados que eram geograficamente próximos a municípios com suspeita de efeito fundador (Bambu, Buriti Bravo, Colinas, Pimenta e Luz) apresentaram baixa captação de CIs e, consequentemente, baixo número de familiares identificados. Isso sugere que a concentração de esforços no município selecionado, ao invés de estender a abordagem para cidades próximas, deve ser priorizada e a captura de casos potenciais próximos deve ser deixada para o mecanismo usual de rastreamento em cascata.

Conclusão

Rastreamento em cascata em pequenos municípios (menos de 60.000 habitantes) com efeito fundador mostrou-se eficaz. Porém, alguns pontos podem ser de grande importância para que o rastreamento em cascata seja eficaz, podendo ser considerados os seguintes antes de decidir quais cidades rastrear: estabelecimento de uma parceria formal e interesse explícito por parte do departamento de saúde local em receber o programa e realizar o rastreamento em cascata; disponibilidade de conjuntos de dados laboratoriais de análises clínicas para a realização de levantamento

retrospectivo dos testes de colesterol; e divulgação via rádios e redes sociais sobre a doença e o programa para maior adesão dos moradores.

O presente estudo é limitado pelo número relativo de municípios avaliados considerando o tamanho continental do Brasil. No entanto, sugere que a abordagem desenhada pode ser útil para detectar indivíduos com HF. Em conclusão, nossos dados sugerem que, uma vez detectadas, regiões geográficas específicas justificam uma abordagem direcionada para a identificação de aglomerações de indivíduos com HF.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Jannes CE, Pereira AC; Obtenção de dados: Jannes CE, Silvino JPP, Lima IR, Tada MT; Análise e interpretação dos dados: Jannes CE, Silvino JPP, Pereira AC; Análise estatística: Silva PRS, Pereira AC; Obtenção de financiamento: Jannes CE, Krieger JE, Pereira AC; Redação do manuscrito: Jannes CE, Oliveira TGM, Santos RD, Pereira AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silvino JPP, Santos RD, Krieger JE, Pereira AC.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Amgen Biotechnology (grant number 682/2016)

Vinculação acadêmica

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

Referências

- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, Diagnosis and Management of Pediatric and Adult Patients: Clinical Guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):1-8. doi: 10.1016/j.jacl.2011.04.003.
- van der Graaf A, Kastelein JJP, Wiegman A. Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Childhood: Cardiovascular Risk Prevention. *J Inher Metab Dis*. 2009;32(6):699. doi: 10.1007/s10545-009-1165-1.
- Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, Genetics, Diagnosis and Screening Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):9-17. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.452.
- Harada PH, Miname MH, Benseñor IM, Santos RD, Lotufo PA. Familial Hypercholesterolemia Prevalence in an Admixed Racial Society: Sex and RACE MATter. The ELSA-Brasil. *Atherosclerosis*. 2018;277:273-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.021.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial Hypercholesterolemia is Underdiagnosed and Undertreated in the General Population: Guidance for Clinicians to Prevent Coronary Heart Disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273.
- Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of First 5 Years of Screening for Familial Hypercholesterolemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357(9251):165-8. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03587-X.
- Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, Yazdgerdi S, Marks D, Bhatnagar D, et al. Family Tracing to Identify Patients with Familial Hypercholesterolemia: The Second Audit of the Department of Health Familial Hypercholesterolemia Cascade Testing Project. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 1):24-32. doi: 10.1258/acb.2008.008094.
- Mozas P, Castillo S, Tejedor D, Reyes G, Alonso R, Franco M, et al. Molecular Characterization of Familial Hypercholesterolemia in Spain: Identification of 39 Novel and 77 Recurrent Mutations in LDLR. *Hum Mutat*. 2004;24(2):187. doi: 10.1002/humu.9264.

9. Sperlongano S, Gragnano F, Natale F, D'Erasmo L, Concilio C, Cesaro A, et al. Lomitapide in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Cardiology Perspective From a Single-Center Experience. *J Cardiovasc Med*. 2018;19(3):83-90. doi: 10.2459/JCM.0000000000000620.
10. Lázaro P, Isla LP, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñoz O, et al. Cost-Effectiveness of a Cascade Screening Program for the Early Detection of Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):260-71. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.002.
11. Jannes CE, Santos RD, Silva PRS, Turolla L, Gagliardi ACM, Marsiglia JDC, et al. Familial Hypercholesterolemia in Brazil: Cascade Screening Program, Clinical and Genetic Aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009
12. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas NA, Pereira AC, et al. Clinical and Molecular Aspects of Familial Hypercholesterolemia in Ibero-American Countries. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):160-6. doi: 10.1016/j.jacl.2016.11.004.
13. Silvino JPP, Jannes CE, Tada MT, Lima IR, Silva IFO, Pereira AC, et al. Cascade Screening and Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Clusters of the Southeastern Region from Brazil. *Mol Biol Rep*. 2020;47(12):9279-88. doi: 10.1007/s11033-020-06014-0.
14. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.



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

Triagem Direcionada da Hipercolesterolemia Familiar em 11 Pequenas Cidades Brasileiras: Uma Abordagem Eficaz para Detectar Agrupamentos de Indivíduos Afetados

Targeted Screening of Familial Hypercholesterolemia in 11 Small Brazilian Cities: An Effective Approach to Detect Clusters of Affected Individuals

Maria Cristina Oliveira Izar¹ e Francisco A. H. Fonseca¹ 

Universidade Federal de São Paulo, ¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Rastreamento para Hipercolesterolemia Familiar em Pequenos Municípios: A Experiência do Programa HipercolBrasil em 11 Municípios Brasileiros

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença autossômica codominante associada a níveis elevados de LDL-colesterol e a doença cardiovascular aterosclerótica prematura.¹ A condição é pouco reconhecida e devem ser implementadas ferramentas de rastreamento para melhorar o diagnóstico e promover o tratamento precoce.² Os métodos de triagem incluem triagem universal, seletiva, em cascata, cascata reversa e triagem oportunística;^{3,4} no entanto, em cidades pequenas de certas regiões, onde o efeito fundador pode estar presente, a busca por novos casos a partir de indivíduos afetados pode ser uma opção interessante. O HipercolBrasil é um programa de rastreamento genético em cascata realizado no Instituto do Coração, com mais de 2.000 pacientes identificados com variantes patogênicas⁵ e, a partir desses resultados, foram selecionados casos índices (CI) de pequenas cidades com variantes patogênicas para amplificar a cascata. O programa realiza testes genéticos para HF em indivíduos com LDL-C $\geq$ 210 mg/dL confirmados em duas análises separadas: (CI)⁶ e em parentes de primeiro grau daqueles nos quais foram identificadas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas.

Em nosso país, as recomendações para testes genéticos seguem as Primeira Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar,⁷ endossadas pela Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021.⁸

No artigo de Jannes et al.,⁹ os autores utilizaram um método de triagem direcionado aplicado a candidatos de 11 pequenas cidades brasileiras (com menos de 60.000 habitantes) com suspeita de alta prevalência de pessoas com HF. Selecionaram quatro cidades com suspeita de efeito fundador (Major Vieira, Papanduva,

Lagoa do Mato e Passagem Franca); dois municípios em regiões com altas taxas de dislipidemia e infarto precoce, conforme descrito pelo banco de dados do Sistema Único de Saúde (Bom Despacho e Moema); e cinco cidades geograficamente próximas a outras cidades com alta prevalência de indivíduos com HF (Bambuí, Pimentas, Luz, Colinas e Buriti Bravo). Cento e cinco casos índice e 409 parentes de primeiro grau foram registrados nessas cidades. Usando tal abordagem, os autores encontraram 4,67 parentes por caso índice, o que foi significativamente maior ($p < 0,0001$) em comparação com a taxa geral do HipercolBrasil (1,59). Os métodos utilizados para confirmar o diagnóstico de HF foram *Next Generation Sequencing* (NGS) com um painel incluindo *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *STAP1*, *LIPA*, *APOE*, *ABCG5* e *ABCG8*. A triagem genética foi complementada por MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) no gene *LDLR* para detectar variações no número de cópias do gene (CNVs) associadas à HF quando nenhuma mutação foi identificada. Este estudo mostrou que as taxas de detecção de HF foram maiores que as do programa HipercolBrasil e foram maiores nos municípios com efeitos fundadores. Por outro lado, em cidades próximas àquelas em que o efeito fundador esteve presente, a taxa de detecção de casos índice foi menor, consequentemente, o número de familiares afetados.

Em uma publicação anterior, os autores relataram que seu programa de rastreamento genético em cascata de HF poderia prever a inclusão de novos familiares com base nas características do IC, informações úteis para a elaboração de abordagens de triagem melhores e mais eficazes para indivíduos sob risco.¹⁰ No entanto, existe uma lacuna importante na percepção de risco, manejo do colesterol e outros aspectos relacionados à HF.¹¹ A estratégia de triagem alvo em cidades pequenas pode ser eficaz, mas algumas questões devem ser levadas em consideração antes de escolher a cidade a ser triada. A participação do sistema de saúde local, a disponibilização de resultados laboratoriais prévios e a divulgação desta campanha em diferentes mídias sociais podem melhorar a adesão da população e melhores resultados.

Palavras-chave

Hiperlipoproteinemia Tipo II/genética; Testes Genéticos/métodos; Mutação com ganho de função; Diagnóstico Precoce; Doenças Genéticas Inatas

Correspondência: Maria Cristina Oliveira Izar •

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina – Rua Loefgren, 1350. CEP 04023-062, Vila Clementino, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mcoizar@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220027>

Referências

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial Hypercholesterolaemia is Underdiagnosed and Undertreated in the General Population: Guidance for Clinicians to Prevent Coronary Heart Disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehv273.
2. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman J, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.
3. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al.; Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-80. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
4. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JJ, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3):133-40. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.001.
5. Jannes CE, Santos RD, Silva PRS, Turolla L, Gagliardi ACM, Marsiglia JDC, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009.
6. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas NA, Pereira AC, et al. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):160-6. doi: 10.1016/j.jacl.2016.11.004.
7. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99(2 Suppl 2):1-28. doi: 10.5935/abc.20120202.
8. Izar MCO, Giraldez VZR, Bertolami A, Santos Filho RDS, Lottenberg AM, Assad MHV, et al. Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(4):782-844. doi: 10.36660/abc.20210788.
9. Jannes CE, Silvino JP, Silva PRS, Lima IR, Tada MT, Oliveira TGM, Santos RD, et al. Screening for Familial Hypercholesterolemia in Small Towns: Experience from 11 Brazilian Towns in the HipercolBrasil Program. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(4):669-677.
10. Silva PRS, Jannes CE, Oliveira TGM, Gómez LMG, Krieger JE, Santos RD, Pereira AC. Predictors of family enrollment in a genetic cascade screening program for familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(4):578-584. doi: 10.5935/abc.20180156.
11. Santos RD, Pereira C, Cesena F, Laurinavicius AG, Tabone V, Bittencourt MS. Cardiovascular risk misperception and low awareness of familial hypercholesterolemia in individuals with severe hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):706-712. doi: 10.36660/abc.20190516.



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

Relação da Função Pulmonar e da Força Inspiratória com Capacidade Aeróbica e com Prognóstico na Insuficiência Cardíaca

Relationship of Lung Function and Inspiratory Strength with Exercise Capacity and Prognosis in Heart Failure

Sergio Henrique Rodolpho Ramalho,¹ Alexandra Correa Gervazoni Balbuena de Lima,¹ Fabiola Maria Ferreira da Silva,¹ Fausto Stauffer Junqueira de Souza,¹ Lawrence Patrick Cahalin,³ Graziella França Bernardelli Cipriano,^{1,2} Gerson Cipriano Junior^{1,2}

Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde – Universidade de Brasília,¹ Brasília, DF – Brasil

Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação – Universidade de Brasília,² Brasília, DF – Brasil

Universidade de Miami – Miller School of Medicine,³ Miami – EUA

Resumo

Fundamento: A espirometria é subutilizada na insuficiência cardíaca (IC) e não está claro o grau de associação de cada defeito com a capacidade de exercício e com o prognóstico desses pacientes.

Objetivo: Determinar a relação da %CVF prevista (ppCVF) e do VEF₁/CVF contínuos com: 1) pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e desempenho ao exercício; e 2) prognóstico, para o desfecho composto de morte cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular.

Métodos: Coorte de 111 participantes com IC (estágios AHA C/D) sem pneumopatia; foram submetidos a espirometria, manovacuometria e teste cardiopulmonar máximo. As magnitudes de associação foram verificadas por regressões lineares e de Cox (HR; IC 95%), ajustadas para idade/sexo, e p < 0,05 foi considerado significativo.

Resultados: Com idade média 57 ± 12 anos, 60% eram homens, 64% em NYHA III. A cada aumento de 10% no VEF₁/CVF [β 7% (IC 95%: 3-10)] e no ppCVF [4% (2-6)], foi associado à reserva ventilatória (VRes); no entanto, apenas o ppCVF associado à P_{Imáx} [3,8 cmH₂O (0,3-7,3)], à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) [2,1% (0,5-3,8)] e ao VO₂ pico [0,5 mL/kg/min (0,1-1,0)], considerando idade/sexo. Em 2,2 anos (média), ocorreram 22 eventos; tanto FEV₁/FVC (HR 1,44; IC 95%: 0,97-2,13) quanto ppCVF (HR 1,13; 0,89-1,43) não foram associados ao desfecho. Apenas no subgrupo FEVE ≤ 50% (n = 87, 20 eventos), VEF₁/CVF (HR 1,50; 1,01-2,23), mas não ppCVF, foi associado a risco.

Conclusão: Na IC crônica, ppCVF reduziu-se a menor P_{Imáx}, FEVE, VRes e VO₂ pico, mas não distinguiu pior prognóstico em 2,2 anos de acompanhamento. Entretanto, VEF₁/CVF associou-se apenas com VRes, e, em participantes com FEVE ≤ 50%, o VEF₁/CVF reduzido mostrou pior prognóstico proporcional. Portanto, VEF₁/CVF e ppFVC contribuem para melhor fenotipagem de pacientes com IC.

Palavras-chave: Insuficiência Respiratória; Músculos Respiratórios; Função Ventricular; Tolerância ao Exercício; Medição de Risco.

Abstract

Background: Spirometry is underused in heart failure (HF) and the extent to which each defect associates with exercise capacity and prognosis is unclear. Objective: To determine the distinct relationship of continuous %predicted FVC (ppFVC) and FEV₁/FVC with: 1) maximal inspiratory pressure (MIP), left ventricular ejection fraction (LVEF), exercise performance; and 2) prognosis for the composite of cardiovascular death, heart transplantation or left ventricular assist device implant.

Methods: A cohort of 111 HF participants (AHA stages C/D) without diagnosed pneumopathy, spirometry, manovacuometry and maximum cardiopulmonary test. The association magnitudes were verified by linear and Cox (HR; 95% CI) regressions, age/sex adjusted. A p < 0.05 was considered significant.

Results: Age was 57 ± 12 years, 60% men, 64% in NYHA III. Every 10%-point increase in FEV₁/FVC [β 7% (95% CI: 3–10)] and ppFVC [4% (2–6)] associated with ventilatory reserve (VRes), however only ppFVC associated with MIP [3.8 cmH₂O (0.3–7.3)], LVEF [2.1% (0.5–3.8)] and VO₂ peak [0.5 mL/kg/min (0.1–1.0)], accounting for age/sex. In 2.2 years (mean), 22 events occurred, and neither FEV₁/FVC (HR 1.44; 95% CI: 0.97–2.13) nor ppFVC (HR 1.13; 0.89–1.43) was significantly associated with the outcome. Only in the LVEF ≤ 50% subgroup (n = 87, 20 events), FEV₁/FVC (HR 1.50; 1.01–2.23), but not ppFVC, was associated with greater risk.

Correspondência: Sergio Henrique Rodolpho Ramalho •

Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – Laboratório de Fisiologia - Campus Universitário, Centro Metropolitano – CEP 72220-275, Ceilândia Sul, Brasília, DF – Brasil

E-mail: shrramalho@gmail.com

Artigo recebido em 20/10/2020, revisado em 02/04/2021, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201130>

Conclusions: In chronic HF, reduced ppFVC associated with lower MIP, LVEF, VRes and VO_{2peak} , but no distinct poorer prognosis over 2.2 years of follow-up. Distinctively, FEV_1/FVC was associated only with VRes, and, in participants with $LVEF \leq 50\%$, FEV_1/FVC reduction proportionally worsened prognosis. Therefore, FEV_1/FVC and ppFVC add supplementary information regarding HF phenotyping.

Keywords: Respiratory Insufficiency; Respiratory Muscles; Ventricular Function; Exercise Tolerance; Risk Assessment.

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

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) e a disfunção pulmonar frequentemente coexistem, emergindo de vários mecanismos: espessamento septal e congestão parenquimatosa; redução da função vascular pulmonar e hipoperfusão microvascular; desregulação e remodelação das vias aéreas; fraqueza muscular inspiratória e periférica; desequilíbrio dos quimio, ergo e metaborreflexos para controle ventilatório; cardiomegalia; e diminuição da condutância brônquica.¹⁻³ No entanto, a espirometria é amplamente subutilizada na IC. Mesmo quando IC e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) coexistem, 80% dos indivíduos realizam ecocardiografia, mas <50% realizam espirometria.⁴⁻⁶

Alterações ventilatórias subclínicas estão presentes nos estágios iniciais da IC, contribuindo para dispneia e intolerância ao exercício.³ A obstrução das vias aéreas pode ser encontrada principalmente em pacientes não compensados, e defeitos restritivos são descritos, sobretudo, em indivíduos crônicos e estáveis.^{7,8} O reconhecimento de alterações espirométricas de base fundamenta a interpretação do teste de exercício cardiopulmonar (CPX) para o diagnóstico diferencial de limitação de esforço,^{8,9} e também identifica o risco de mortalidade em IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) ou IC com fração de ejeção reduzida (ICFER).^{10,11}

No entanto, a associação dos parâmetros espirométricos com a limitação do exercício e prognóstico na IC ainda é controversa,⁸ dado o seu uso em diferentes fenótipos e estados de gravidade da IC, a possível contribuição diferencial de cada defeito obstrutivo e restritivo e as potenciais relações não lineares e pouco exploradas entre as disfunções pulmonares e cardíacas.¹² Nossa hipótese é que, na IC estável crônica, o comprometimento da capacidade vital forçada (CVF) e da relação do volume expirado forçado em 1 segundo (VEF_1)/CVF se associam de forma diferente com outros parâmetros funcionais em repouso e no exercício e, consequentemente, com pior prognóstico. Portanto, os objetivos foram (1) definir até que ponto o VEF_1 /CVF e CVF se associam com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), força respiratória e respostas ao exercício; e (2) determinar suas associações com a incidência de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, transplante cardíaco e dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE)).

Métodos

População do estudo e características clínicas

Esta coorte incluiu 158 pacientes consecutivos com IC encaminhados ao laboratório de fisiologia (Universidade de Brasília, Brasília, Brasil) para CPX de junho de 2015 a julho de 2016, que foram seguidos até julho de

2018, correspondendo a pelo menos 24 meses de acompanhamento. Pacientes diagnosticados com IC, independentemente da etiologia ou FEVE, deveriam estar clinicamente estáveis por pelo menos 3 meses antes da inclusão no estudo (sem descompensação ou hospitalização), sem doença pulmonar diagnosticada (asma, DPOC, enfisema ou em uso de broncodilatadores), sem condições clínicas que impossibilitassem um CPX máximo em cicloergômetro. Os participantes foram submetidos à ecocardiograma (HD 11XE, Phillips, Amsterdam, Holanda) até 1 mês antes da inclusão. Para esta análise, incluímos 111 pacientes com IC, considerando dados espirométricos incompletos em 43 participantes, e 4 não conseguiram manobras com qualidade mínima para interpretação adequada.¹³

No primeiro dia, os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica, seguida de avaliação da força respiratória e espirometria após 30 minutos de repouso. O CPX foi realizado no dia seguinte. O ecocardiograma foi realizado de acordo com as recomendações;¹⁴ a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi estimada a partir da velocidade de pico do jato de regurgitação tricúspide com Doppler, quando disponível. Hipertensão e diabetes foram definidos com base no autorrelato, uso de medicamentos ou medidas elevadas na consulta (pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg e glicemia de jejum ≥ 126 ou glicose aleatória ≥ 200 mg/dL, respectivamente). Dislipidemia foi definida como $LDL \geq 160$ mg/dL ou uso de hipolipemiante. O tabagismo foi autorrelatado. O cardiologista assistente informou a etiologia primária da IC e a prescrição farmacológica.

Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado e a aprovação do conselho de revisão institucional foi obtida no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE 50414115.4.0000.0030).

Avaliação da função pulmonar e força respiratória

A espirometria foi realizada de acordo com as recomendações-padrão.¹³ VEF_1 foi obtido a partir do volume de gás exalado no primeiro segundo da expiração. A CVF foi obtida a partir do volume de gás vigorosamente exalado após uma inspiração máxima (Microlab, Carefusion, Yorba Linda, USA). A melhor de cinco tentativas foi utilizada. Os parâmetros de referência derivaram de equações brasileiras.¹⁵ O VEF_1 /CVF e o percentual do previsto da CVF (ppCVF) foram considerados as principais exposições primárias como variáveis contínuas na análise principal. Em análise de sensibilidade, também analisamos os tercís de cada padrão espirométrico e, ainda, a dicotomização em padrões obstrutivo e não obstrutivo (VEF_1 /CVF ≤ 70 e >70 , respectivamente) e padrões restritivos e não restritivos (ppCVF $<80\%$ e $\geq 80\%$, respectivamente). A força muscular inspiratória (Plmáx) e expiratória (PEmáx) máximas foram medidas de acordo com as recomendações,¹⁶ obtidas com

Artigo Original

um transdutor digital (MVD300, Globalmed, Porto Alegre, Brasil). Os participantes estavam na posição sentada usando clipe nasal e bucal. A P_{lmáx} foi determinada com um esforço inspiratório máximo a partir do volume mais próximo possível ao residual, contra uma via aérea ocluída, com escape aéreo mínimo (2mm). A P_{Emáx} foi determinada com um esforço expiratório máximo a partir do mais próximo possível da capacidade, contra uma via aérea obstruída. Foram realizadas três a cinco manobras reproduzíveis ($\leq 10\%$ da variação entre os valores), sustentadas por pelo menos 1 segundo cada; foram separadas por 1 minuto de descanso e o maior valor foi utilizado para análise.¹⁶ A P_{lmáx} baixa foi considerada quando a P_{lmáx} era $\leq 80\text{cmH}_2\text{O}$ em homens e $\leq 60\text{cmH}_2\text{O}$ em mulheres.¹⁷

Teste de esforço cardiopulmonar

Os pacientes foram submetidos a um CPX máximo, sintoma-limitado,¹⁸ usando o protocolo de rampa com cicloergômetro (Corival, Lode, Holanda) e um analisador metabólico de gases expirados (Quark CPET, Cosmed, Itália). Calibração de gases e volumes foi realizada antes de cada teste. A ventilação-minuto (VE), o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2) foram adquiridos respiração por respiração e a média foi calculada em intervalos de 10 segundos. O limiar anaeróbio ventilatório (LAV) foi determinado pelo método V-slope. O VO_2 de pico foi definido como a maior média de 10 segundos durante o platô final, se o paciente o atingiu, ou a maior média de 20 segundos no minuto final do teste sintoma-limitado. O VE/VCO_2 -slope foi calculado a partir de uma regressão linear, entre a VE e a VCO_2 desde o início do teste até o pico do exercício. Devido à fadiga relatada nos testes preliminares de VVM (ventilação voluntária máxima) (não exibidos), subestimando resultados de manobras forçadas subsequentes ou limitando a realização de medida reproduzível, especialmente nos pacientes mais avançados, não conseguimos utilizar a VVM como padrão em toda a coorte, para garantir a comparabilidade. Portanto, a reserva ventilatória foi estimada a partir do VEF_1 (calculada como $100 - [\text{VE}/(\text{VEF}_{1 \times 40}) \times 100]$).¹⁸ A potência circulatória foi calculada a partir do produto do VO_2 pico e pressão arterial sistólica máxima e a potência ventilatória calculada pelo quociente entre a pressão arterial sistólica máxima e a VE/VCO_2 -slope.¹⁹

Eventos incidentais

O desfecho incidental foi composto de mortalidade cardiovascular, transplante cardíaco de urgência ou implantação de DAVE após a inclusão no estudo. A vigilância dos eventos ocorreu a cada 3 meses, por meio telefônico, revisando prontuários hospitalares ou confirmação de registros de atestados de óbito.

Abordagem estatística

As características gerais foram descritas usando média e desvio padrão para variáveis contínuas e números absolutos e porcentagens para variáveis categóricas. Kolmogorov-Smirnov foi utilizado e todas as variáveis mostraram distribuição normal. Para a análise transversal, foi utilizada regressão linear para avaliar associações entre VEF_1/CVF e ppCVF, como

variáveis de exposição contínuas, com estrutura cardíaca, força respiratória e parâmetros do CPX como variáveis dependentes, em modelos não ajustados e ajustados por idade e sexo, exibidos como coeficiente- β e intervalo de confiança 95% (95%IC), para cada 10 pontos percentuais de aumento no parâmetro espirométrico. Considerando a distribuição normal e a independência das observações dentro de cada modelo (correlação de Pearson $< 0,35$ entre cada exposição e desfecho), as premissas foram verificadas para a regressão linear. Para abordar potenciais associações não lineares, também testamos modelos polinomiais (*splines*) cúbicos restritos usando 3 a 7 nós, não ajustados e ajustados para idade e sexo.

Para análise de sensibilidade, as variáveis de exposição também foram categorizadas em: a) tercis sexo-específicos para VEF_1/CVF e ppCVF, sendo o primeiro tercil representando a pior função pulmonar, e o terceiro tercil, a melhor função pulmonar; e b) grupos dicotômicos, comparando padrões obstrutivos ($\text{VEF}_1/\text{CVF} \leq 70$) com não obstrutivos ($\text{VEF}_1/\text{CVF} > 70$) e padrões restritivos (ppCVF $< 80\%$) com não restritivos (ppCVF $\geq 80\%$). Regressões lineares e logísticas e teste de Qui-quadrado para tendência foram usados para avaliar as associações. Para verificar possíveis assimetrias entre participantes incluídos e excluídos, esses grupos foram comparados usando o Qui-quadrado para variáveis categóricas e teste *t* para amostras independentes para contínuas.

Para a análise prospectiva, regressão de Cox foi utilizada para determinar a magnitude da associação entre a redução de 10 pontos percentuais na função pulmonar com o a incidência do desfecho composto, mostrado como *hazard ratio* (HR) e IC 95%. Associações não lineares foram investigadas usando regressão cúbica restrita (*spline*) com o número de nós selecionados para minimizar o modelo AIC (3 a 7 nós testados). A presunção de riscos proporcionais foi testada para todos os modelos usando resíduos de Schoenfeld, e nenhuma violação foi detectada.

Para a análise prospectiva, a regressão de Cox foi usada para determinar a magnitude da associação da diminuição de 10 pontos percentuais na variável da espirometria com o desfecho composto incidental, mostrado como razão de risco (HR) e IC 95%. As associações não lineares foram investigadas usando regressão *spline* cúbica restrita com o número de nós selecionados para minimizar o modelo AIC (3 a 7 nós testados). A suposição de riscos proporcionais foi testada para todos os modelos usando resíduos de Schoenfeld, e nenhuma violação foi detectada. Como abordagem de sensibilidade, regressões de Cox foram realizadas restringindo 4 subgrupos: FEVE $\leq 50\%$; FEVE $> 50\%$; P_{lmáx} baixa; e P_{lmáx} normal.

Um valor de *p* bicaudal $< 0,05$ foi considerado significativo para todas as análises. Foi utilizado o programa STATA versão 14.2 (Stata Corp LP, College Station, Texas, EUA).

Resultados

Entre os 111 participantes com IC, a etiologia isquêmica foi predominante, estágios American Heart Association C

ou D, tratados de acordo com as diretrizes, dentre os quais 24 apresentaram FEVE >50% (Tabela 1). Aproximadamente metade dos indivíduos apresentava um padrão restritivo ($ppCVF < 80\%$); um quarto, um padrão obstrutivo ($VEF_1/CVF \leq 70\%$); e 14 indivíduos (13%), disfunções combinadas; enquanto, em 40 deles (36%), a espirometria era normal. Dos 26 (23%) pacientes com índice de massa corporal (IMC) maior que 30kg/m^2 , 15 (65%) apresentaram um $ppCVF < 80\%$. Entre 57 pacientes com $ppCVF < 80\%$ (51%), 15 tinham $IMC > 30\text{kg/m}^2$. Baixa $Plmáx$ foi um achado frequente. O VO_2 de pico médio foi baixo, mesmo garantindo critérios de esforço máximo. A fadiga muscular geral ou a de membros inferiores foram sintomas limitantes, não houve sibilância ou cianose. Cinco pacientes apresentaram reserva ventilatória inferior a 20%, dentre eles 4 com 10% a 15%; com distúrbios basais restritivos (3) ou combinados (2) e FEVE <34%. Entre estes, o intervalo RQ foi 1,09 e 1,22. Aqueles não incluídos por falta de dados ou por espirometria de má qualidade apresentaram características semelhantes aos incluídos, exceto pela média de idade mais jovem ($51,6 \pm 14,2$ anos) (Tabela Suplementar S1).

Relação do VEF_1/CVF com variáveis funcionais e com prognóstico

Em modelos contínuos, o VEF_1/CVF foi proporcionalmente associado ao VEF_1 e à reserva ventilatória pelo CPX, de modo que, a cada aumento de 10 pontos percentuais no VEF_1/CVF , houve aumento de 200mL (IC 95% 100-310mL, $p < 0,001$) em VEF_1 e de 7 pontos percentuais (IC 95% 3-10%; $p < 0,001$) de aumento na reserva ventilatória, após ajuste para idade e sexo (Tabela 2). Embora a $Plmáx$ baixa fosse um achado comum em indivíduos com padrão obstrutivo ($n=15$, 54%), a frequência foi semelhante quando comparada ao padrão não obstrutivo ($n=36$, 47%; $p=0,54$), e a $Plmáx$ não foi associada ao VEF_1/CVF contínuo ($p=0,90$). Além disso, foi observada uma associação não linear entre VEF_1/CVF e VEF_1 , de forma que essa relação é mais robusta se VEF_1/CVF for inferior a 75% (Figura 1A). Nenhuma outra métrica de estrutura ou função cardiopulmonar foi associada com VEF_1/CVF . Esses achados foram consistentes também entre os tercís VEF_1/CVF (Tabela Suplementar S2).

No seguimento médio de $2,2 \pm 0,7$ anos, 15 indivíduos tiveram morte cardiovascular, 3 foram transplantados e 4 tiveram implante de DAVE. Houve tendência de menor VEF_1/CVF aumentar o risco para o desfecho composto, porém não foi linearmente significativo quando considerados a idade e o sexo (Tabela 3). Por outro lado, houve associação não linear entre VEF_1/CVF e o desfecho composto, de forma que o risco diminui quando $VEF_1/CVF > 75$ (Figura 2).

Duas análises de sensibilidade foram realizadas. Primeiramente, excluindo aqueles com FEVE >50% ($n=24$), dentre os 87 sujeitos restantes, 20 eventos ocorreram. Nesse cenário, cada redução de 10 pontos percentuais no VEF_1/CVF foi associada a um aumento de 50% na probabilidade de o desfecho composto incidir por ano de observação, levando em consideração a idade e o sexo ($p=0,04$) (Figura Suplementar S1). Entre aqueles

com FEVE >50%, apenas dois eventos ocorreram. Em segundo lugar, entre indivíduos com baixa $Plmáx$ ($n=51$, 13 eventos), VEF_1/CVF reduzido foi associado a maior risco para o desfecho primário (HR 1,72; 1,14-2,61; $p=0,009$), enquanto no subgrupo com $Plmáx$ normal ($n=57$, seis eventos), não foi associado ao desfecho (HR 0,98; 0,36-2,69) (Figura Suplementar S1).

Relação da porcentagem da CVF prevista com variáveis funcionais e com prognóstico

Considerando a idade e o sexo, cada aumento de 10 pontos percentuais no $ppCVF$ ajustado foi proporcionalmente associado a um aumento linear no VEF_1 , de 230mL (IC 95% 190-270mL, $p < 0,001$) (Tabela 2). A $Plmáx$ também aumentou $3,8\text{cmH}_2\text{O}$ (IC 95% 0,3-7,3, $p=0,03$), mas a análise não linear mostrou que essa associação foi mais robusta para $ppCVF < 80\%$ (Tabela 2 e Figura 1G). A $Plmáx$ baixa foi mais frequente em indivíduos com IC com padrão restritivo ($n=34$, 65%) quando comparados àqueles sem padrão restritivo ($n=17$, 32%; $p < 0,001$). A FEVE aumentou aproximadamente 2 pontos percentuais para cada aumento de 10 pontos percentuais no $ppCVF$, que também foi mais proeminente quando $ppCVF < 80\%$ (Figura 1F). Em relação ao CPX, quanto maior o $ppCVF$, maior a potência de pico, o VO_2 de pico relativo e a reserva ventilatória nos modelos ajustados. Nenhuma outra métrica de estrutura ou função cardiopulmonar foi associada ao $ppCVF$, como variável contínua (Tabela 2) ou categorizada em tercís (Tabela Suplementar S3).

O $ppFVC$ mais baixo não foi capaz de distinguir indivíduos com IC sob maior risco para o desfecho composto na análise primária (Tabela 3 e Figura 2) ou de sensibilidade (Figura Suplementar S2).

Discussão

Em uma coorte de mundo real de 111 indivíduos com IC crônica de classes C ou D, dentro de uma ampla faixa de fração de ejeção, investigamos como o espectro de distúrbios espirométricos normal a grave se relacionava com as métricas funcionais de repouso e de exercício, e com eventos cardiovasculares incidentais maiores. Em todas as faixas de obstrução das vias aéreas e de comprometimento da capacidade vital, levando em consideração a idade e o sexo, tanto o VEF_1/CVF baixo quanto o $ppCVF$ foram associados à redução da reserva ventilatória ao exercício, mas apenas o $ppCVF$ baixo foi associado à menor fração de ejeção, fraqueza inspiratória e menor capacidade de exercício, que foi mais proeminente quando o $ppCVF$ foi inferior a 80%. Embora tais disfunções pulmonares fossem comuns, o risco para o desfecho composto de morte cardiovascular, transplante cardíaco ou implante de DAVE teve associação não linear apenas com VEF_1/CVF , mas não com $ppCVF$, sugerindo um melhor prognóstico com padrão não obstrutivo ($VEF_1/CVF > 75\%$). Além disso, entre os subgrupos de baixa FEVE e baixa $Plmáx$, apenas o VEF_1/CVF reduzido distinguiu um risco maior. Portanto, VEF_1/CVF e $ppCVF$ fenotipam aspectos clínicos de pacientes com IC de maneira diferente (Figura 3).

Artigo Original

Tabela 1 – Características basais da população com insuficiência cardíaca (n=111). Valores são mostrados como média ± DP ou n (%)

Participantes, n	111
Dados demográficos e clínicos	
Idade, anos	57,4 ± 11,8
Masculino, n(%)	67 (60%)
Etiologia, n(%)	
Chagas	32 (29%)
Isquêmica	43 (39%)
Idiopática	23 (21%)
Outra	13 (12%)
IMC, kg/m ²	26,6 ± 4,8
IMC >30 kg/m ² ; n(%)	26 (23%)
História médica	
Hipertensão, n(%)	63 (57%)
Diabetes, n(%)	20 (18%)
Fumantes ativos, n(%)	29 (26%)
Dislipidemia, n(%)	44 (40%)
NYHA, n(%)	
I	15 (13%)
II	25 (22%)
III	71 (64%)
Medicações e dispositivos	
Betabloqueadores, n(%)	100 (90%)
IECA/BRA, n(%)	94 (84%)
Espironolactona, n(%)	73 (66%)
Digoxina, n(%)	22 (20%)
Estatina, n(%)	70 (63%)
Furosemida, n(%)	67 (60%)
Marca-passo/CDI, n(%)	25 (22%)
Função pulmonar	
VEF ₁ , L	2,3 ± 0,7
CVF, L	3,0 ± 0,9
Porcentagem prevista da CVF, %	80 ± 17
Porcentagem prevista da CVF <80%	57 (51%)
VEF ₁ /CVF	75 ± 9
VEF ₁ /CVF ≤70	28 (25%)
PEmáx, cmH ₂ O	84,7 ± 40,1
Plmáx, cmH ₂ O	75,4 ± 35,4
Plmáx reduzida, n(%)	51 (49%)
Ecocardiograma	
FEVE, %	38,4 ± 15,0
FEVE >50%, n(%)	24 (23%)
Volume do AE indexado, mL/m ²	44,7 ± 16,7
PSAP estimada, mmHg	38,9 ± 12,0
Teste cardiopulmonar	
Potência de pico, W	80,3 ± 30,6
Frequência cardíaca de pico, bpm	118 ± 26
Pressão sistólica de pico, mmHg	151 ± 25
VO ₂ absoluto de pico, mL/min	966 ± 401
VO ₂ relativo de pico, mL/kg/min	13,4 ± 4,6
RER	1,23 ± 0,18
VO ₂ absoluto no LAV, mL/min	618 ± 281
VO ₂ relativo no LAV, mL/kg/min	8,6 ± 3,5
Pulso de O ₂ , mL/batimento	8,4 ± 3,1
OUES	1145 ± 465
VE max, (L/min)	45,0 ± 16,6
Reserva ventilatória, %	48 ± 19
VE/VCO ₂ slope	37,3 ± 8,1
Poder circulatório, mmHg.mL/kg/min	2165 ± 1024
Poder ventilatório, mmHg	4,3 ± 1,4

IMC: índice de massa corporal; VEF₁: volume expirado forçado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; NYHA: classe funcional da New York Heart Association; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina II; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; PEmáx: pressão expiratória máxima; Plmáx: pressão inspiratória máxima; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VO₂: consumo de oxigênio; OUES: curva da eficiência de captação de oxigênio; VE: ventilação minuto; VE/VCO₂ slope: VE/produção de dióxido de carbono; RER: razão de troca respiratória; LAV: limiar anaeróbio ventilatório.

Tabela 2 – Relação contínua entre os parâmetros espirométricos (por aumento de 10 pontos percentuais em cada VEF₁/CVF e ppCVF) e a função cardiopulmonar em participantes com insuficiência cardíaca

Função cardíaca e pulmonar		VEF ₁ /CVF		% prevista da CVF	
		Coefficiente (95%IC)	p	Coefficiente (95%IC)	p
VEF ₁ , L	Modelo 1	0,24 (0,10; 0,38)	0,001	0,25 (0,18; 0,31)	<0,001
	Modelo 2	0,20 (0,10; 0,31)	<0,001	0,23 (0,19; 0,27)	<0,001
PEmáx cmH ₂ O	Modelo 1	2,7 (-6,6; 11,9)	0,57	-0,9 (-5,8; 4,1)	0,73
	Modelo 2	0,6 (-7,5; 8,8)	0,88	-1,5 (-5,8; 2,9)	0,50
PI máx, cmH ₂ O	Modelo 1	0,9 (-0,6; 8,2)	0,81	4,1 (0,2; 8,1)	0,04
	Modelo 2	0,4 (-6,1; 6,9)	0,90	3,8 (0,3; 7,3)	0,031
FEVE, %	Modelo 1	1,9 (-1,0; 4,9)	0,20	2,2 (0,6; 3,9)	0,007
	Modelo 2	1,6 (-1,4; 4,7)	0,28	2,1 (0,5; 3,8)	0,013
Potência pico, W	Modelo 1	1,5 (-4,6; 7,6)	0,63	4,2 (0,9; 7,5)	0,012
	Modelo 2	0,3 (-4,3; 4,9)	0,89	3,5 (1,1; 6,0)	0,005
VO ₂ absoluto de pico, mL/min	Modelo 1	30 (-50; 111)	0,45	35 (-9; 78)	0,11
	Modelo 2	18 (-49; 86)	0,59	27 (-9; 63)	0,14
VO ₂ relativo de pico, mL/kg/min	Modelo 1	-0,3 (-1,3; 0,6)	0,47	0,6 (0,1; 1,1)	0,02
	Modelo 2	-0,4 (-1,3; 0,4)	0,30	0,5 (0,1; 1,0)	0,028
Razão de troca ventilatória	Modelo 1	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,48	0,02 (-0,003; 0,04)	0,09
	Modelo 2	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,40	0,01 (-0,003; 0,03)	0,10
VO ₂ absoluto no LAV, mL/min	Modelo 1	-8 (-66; 49)	0,77	12 (-20; 44)	0,45
	Modelo 2	-12 (-67; 44)	0,68	13 (-18; 44)	0,42
VO ₂ relativo no LAV, mL/kg/min	Modelo 1	-0,7 (-1,4; -0,004)	0,05	0,2 (-0,2; 0,6)	0,31
	Modelo 2	-0,7 (-1,4; 0,007)	0,05	0,2 (-0,2; 0,6)	0,25
Pulso de O ₂ , mL/batimento	Modelo 1	0,4 (-0,2; 1,0)	0,21	0,1 (-0,2; 0,5)	0,45
	Modelo 2	0,4 (-0,2; 0,9)	0,18	0,1 (0,2; 0,4)	0,47
OUES	Modelo 1	62 (-31; 155)	0,19	19 (-32; 70)	0,47
	Modelo 2	48 (-34; 130)	0,25	9 (-36; 54)	0,70
VE máx, L/min	Modelo 1	-0,4 (-3,7; 2,9)	0,82	1,6 (-0,2; 3,4)	0,08
	Modelo 2	-0,6 (-3,3; 2,1)	0,68	1,5 (0,02; 2,9)	0,05
Reserva ventilatória, %	Modelo 1	7,4 (3,9; 10,9)	<0,001	4,6 (2,8; 6,5)	<0,001
	Modelo 2	6,8 (3,3; 10,3)	<0,001	4,3 (2,5; 6,2)	<0,001
VE/VCO ₂ slope	Modelo 1	-0,2 (-2,0; 1,7)	0,87	-0,6 (-1,6; 0,3)	0,19
	Modelo 2	0,2 (-1,6; 2,0)	0,85	-0,5 (-1,5; 0,5)	0,35
Pot. circulatória, mmHg.mL/kg/min	Modelo 1	-20 (-202; 163)	0,83	85 (-14; 183)	0,09
	Modelo 2	-43 (-212; 125)	0,61	72 (-19; 163)	0,12
Pot. ventilatória, mmHg	Modelo 1	0,08 (-0,20; 0,35)	0,59	0,12 (-0,03; 0,27)	0,11
	Modelo 2	0,04 (-0,22; 0,31)	0,76	0,10 (-0,04; 0,24)	0,17

VEF₁: volume expirado forçado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; PEmáx: pressão expiratória máxima; PI máx: pressão inspiratória máxima; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo do VE; VO₂: consumo de oxigênio; LAV: limiar anaeróbio ventilatório; OUES: curva da eficiência de captação de oxigênio; VE: ventilação minuto; VCO₂: produção de dióxido de carbono; Pot.: potência. Modelo 1: não ajustado; Modelo 2: idade e sexo. Nota: valores de p se referem à respectiva análise de regressão linear.

Artigo Original

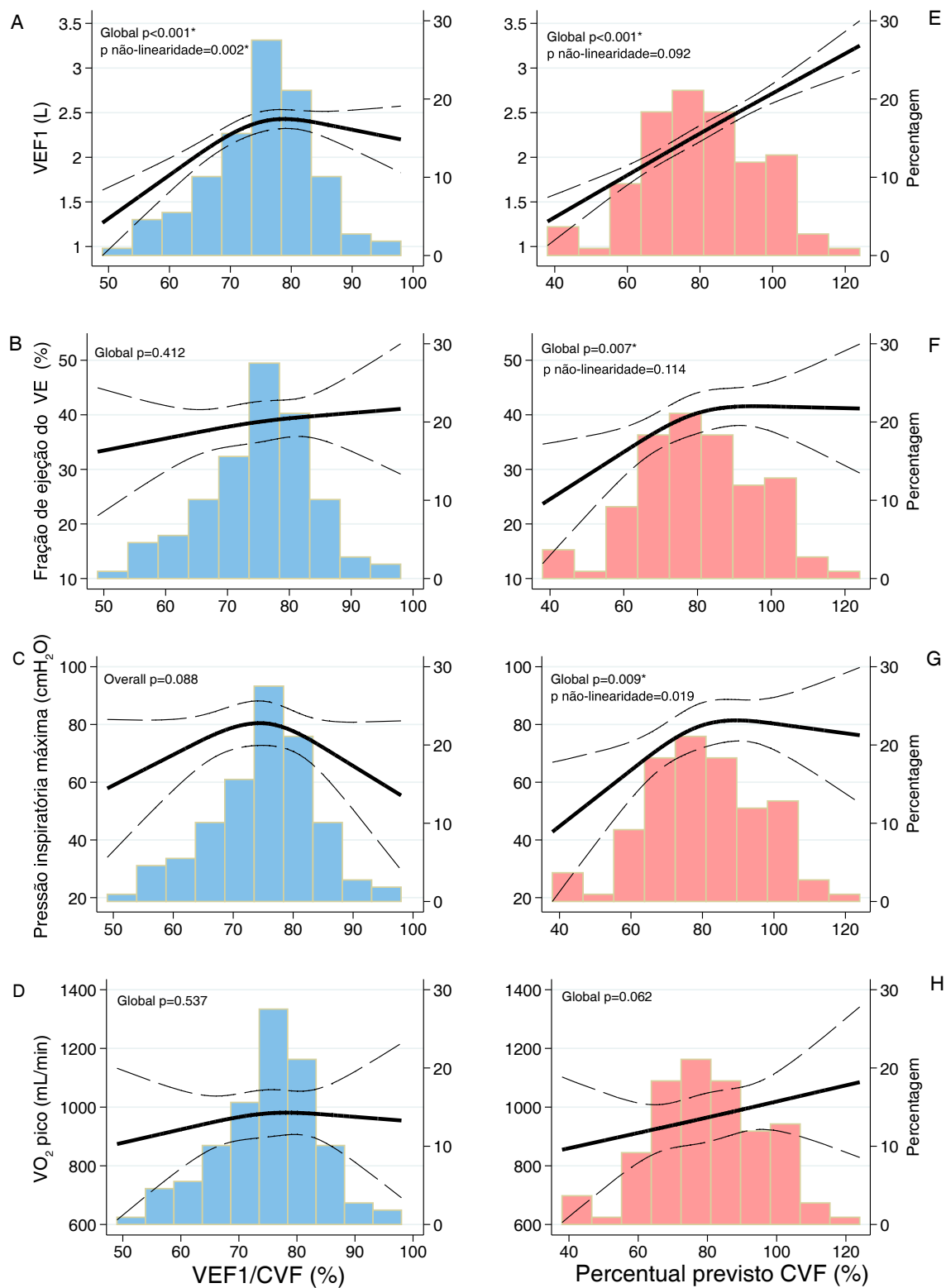


Figura 1 – Associação contínua da VEF₁/CVF (azul) e do percentual previsto da CVF (vermelho-claro) com VEF₁, FEVE, P_{lm}ax e VO₂ de usando splines cúbicos restritos. Modelos foram construídos usando splines cúbicos restritos com 3 nós. * $p < 0,05$ em modelos adicionalmente ajustados para idade e sexo.

Tabela 3 – Associação das variáveis espirométricas basais com a incidência do desfecho composto (mortalidade cardiovascular, transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda; 22 eventos) entre participantes com insuficiência cardíaca (n=111), acompanhados por 2,2±0,7 anos

	n	Eventos	Não ajustado HR (95%IC)*	p	Ajuste por sexo e idade HR (95%IC)*	p
VEF₁/CVF						
Obstrutivo	28	9	2,45 (1,05-5,77)	p=0,039	2,28 (0,95-5,44)	p=0,064
Não obstrutivo	83	13				
Contínuo	111	22	1,48 (1,00-2,18)	p=0,050	1,44 (0,97-2,13)	p=0,069
ppCVF						
Restritivo	57	14	1,83 (0,77-4,37)	p=0,172	1,86 (0,78-4,44)	p=0,163
Não restritivo	54	8				
Contínuo	111	22	1,16 (0,92-1,46)	p=0,207	1,13 (0,89-1,43)	p=0,306

*por 10 unidades de redução. Nota: valores de p se referem à respectiva análise de regressão de Cox.

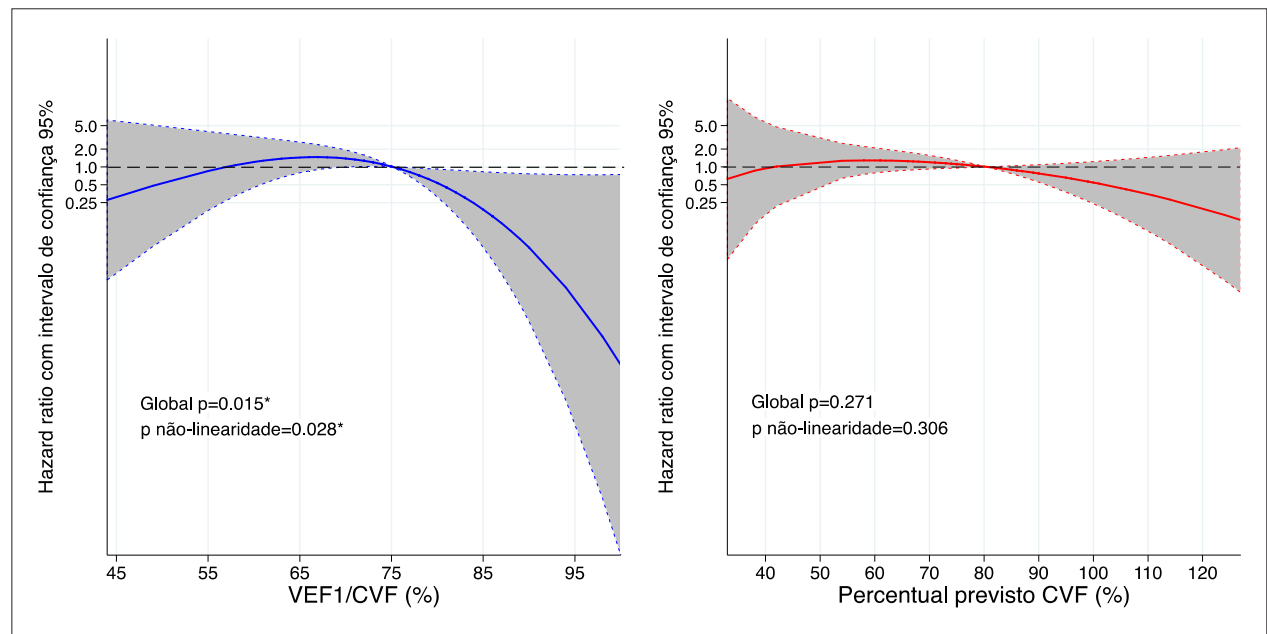


Figura 2 – Associações contínuas de VEF₁/CVF (azul) e percentual previsto da CVF (vermelho) basais com o desfecho composto (morte cardiovascular, transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência ventricular), em tempo médio de acompanhamento de 2,2±0,7 anos (22 eventos). Modelos foram construídos para a variável primária de exposição (VEF₁/CVF e percentual previsto da CVF) usando splines cúbicos restritos com 3 nós. Linear corresponde à análise de regressão de Cox. *p <0,05 em modelos adicionalmente ajustados para idade e sexo.

Relação de função pulmonar de repouso com desempenho ao exercício

Os efeitos diretos da IC nas vias aéreas, como congestão vascular, edema parenquimatoso e alveolar e fibrose intersticial, estão relacionados à constrição aguda/subaguda do diâmetro das vias aéreas e à redução subaguda/crônica do volume pulmonar.¹⁻³ Como resultado, o VEF₁ e a CVF diminuem de forma independente ou paralela, sugerindo que mesmo a disfunção subclínica pode contribuir de forma diferente para a intolerância ao exercício. Consequentemente, o VEF₁ se associa de forma mais robusta à capacidade aeróbia

(VO₂ de pico) do que a FEVE.^{8,20} Portanto, espera-se que a ventilação voluntária máxima (derivada do VEF₁) seja prejudicada na IC, proporcionalmente à gravidade da disfunção pulmonar subjacente. No entanto, a intolerância ao exercício em indivíduos com IC é multifatorial, e a reserva ventilatória reduzida no pico expressa apenas parcialmente a contribuição pulmonar.⁷ De fato, observamos que a reserva ventilatória aumentou 7 e 4 pontos percentuais para cada aumento de 10 pontos percentuais no VEF₁/CVF e na ppFVC, respectivamente. No entanto, a reserva ventilatória foi tão baixa quanto 38% e 39%, em média, nos tercís inferiores de

Artigo Original

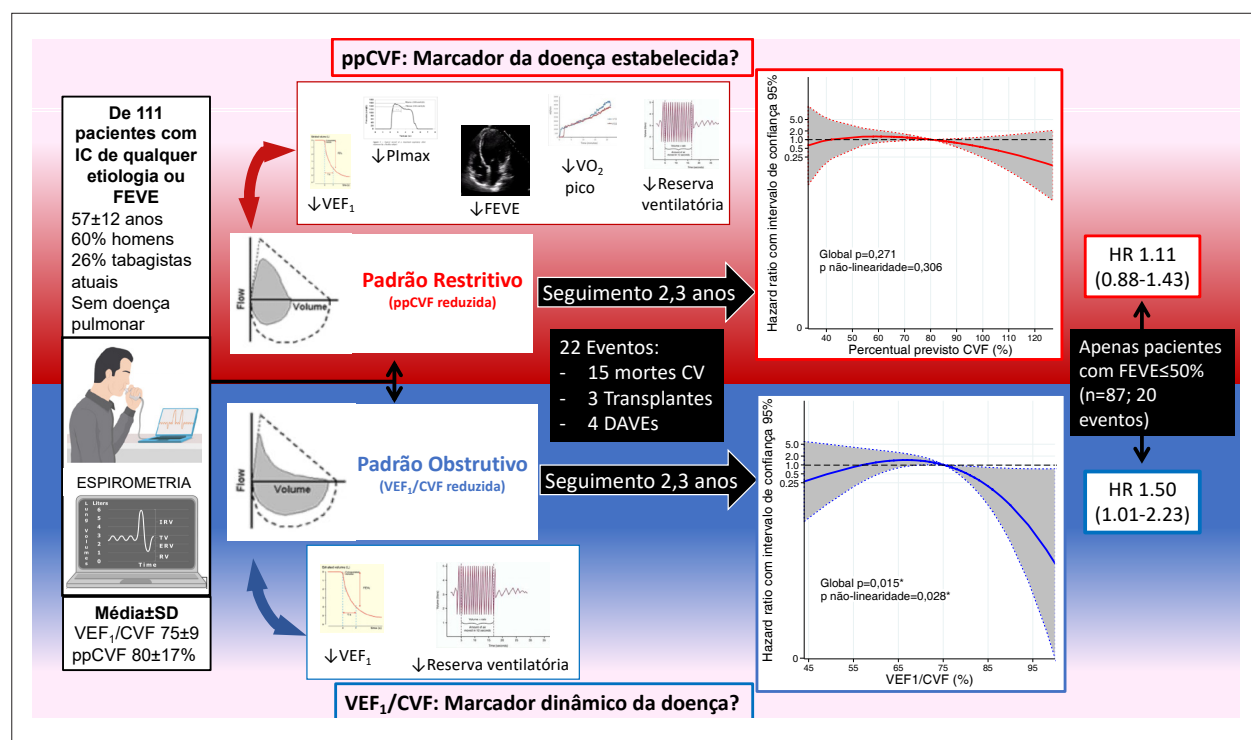


Figura 3 – Resumo visual dos achados principais: VEF₁/CVF e ppCVF caracterizam de forma diferencial pacientes com insuficiência cardíaca. IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEF₁: volume expiratório forçado em 1 segundo; ppCVF: percentual previsto da capacidade vital forçada; PImax: pressão inspiratória máxima; CV: cardiovascular; DAVE: dispositivo de assistência ventricular esquerda; HR: hazard ratio. Apesar de a ppCVF estar associada a outras variáveis funcionais além da reserva ventilatória, apenas o VEF₁/CVF foi associado a prognóstico de curto prazo, particularmente para aqueles com fração de ejeção reduzida, sugerindo que cada marcador agrega diferentes informações em relação aos fenótipos da insuficiência cardíaca.

VEF₁/CVF e ppCVF, respectivamente; valores maiores que os 20% esperados para assumir inequivocamente uma restrição ventilatória no pico do exercício, sugerindo a limitação cardiocirculatória como origem primária – mas não única – da limitação de esforço em nossos pacientes.

Parâmetros como OUES e VE/VCO₂ slope são menos dependentes do pico de esforço e são mais sensíveis para distinguir restrições ventilatórias de cardiocirculatórias.^{20,21} Os valores médios reduzidos do OUES, elevados de VE/VCO₂ slope e reduzidos do pulso de O₂ em nosso estudo, na verdade, sugerem uma limitação cardiocirculatória predominante, mas a falta de associação entre VEF₁/CVF e ppCVF em repouso com outras variáveis ventilatórias de exercício, incluindo eficiência ventilatória, foi contrária à nossa hipótese *a priori*. Portanto, a capacidade da espirometria de repouso para determinar precisamente a contribuição ventilatória para limitação ao exercício, além da reserva ventilatória, pode ser limitada, sobrepujada pelo componente cardiocirculatório nos estágios de IC mais avançados, como em nossa coorte, composta de pacientes em estágios C/D, predominantemente em NYHA III (64%) e VO₂ pico médio de 13mL/kg/min.²²

Em relação às outras variáveis funcionais, apenas o ppCVF, mas não o VEF₁/CVF, foi adicionalmente associado à PImax em repouso, mas não à PEmax, à FEVE e ao pico de potência e VO₂ pico relativo, levando em consideração a idade e o sexo.

Possivelmente, dadas as características graves, mas estáveis dos indivíduos com IC neste estudo, as correlações discrepantes para cada exposição poderiam resultar da influência primária da IC na redução da capacidade pulmonar total, diminuindo desproporcionalmente a CVF em relação ao VEF₁, atenuando, portanto, o efeito do VEF₁/CVF para prever as respostas do exercício.¹ Assim, um padrão restritivo é comum na síndrome de IC,^{1,7,8} particularmente em ICFER.²³ Além disso, a relação direta do ppCVF com a FEVE apoia a hipótese de que um coração potencial aumentado e disfuncional está relacionado ao volume pulmonar reduzido devido aos efeitos de ocupação de espaço e de congestão vascular e parenquimatosa mencionados anteriormente. Tais alterações, agravadas pela fraqueza inspiratória, podem comprometer a mecânica respiratória em resposta às demandas crescentes, reduzindo ainda mais a complacência pulmonar, e todas podem contribuir para a limitação do exercício, representada pelo baixo VO₂ de pico.^{1,7,8}

Curiosamente, apenas o ppCVF foi associado a PImax. Na IC, a redução da capacidade vital está associada à baixa PImax e à disfunção diafragmática,^{24,25} que desempenha papel significativo na limitação do exercício na ICFER^{26,27} e na ICFEP²⁸ e demonstra relevância prognóstica independente.²⁹ Consistentemente com nossos achados, a disfunção e as anormalidades estruturais da musculatura esquelética generalizada, diafragmática em particular,

contribuem amplamente para a intolerância ao exercício em ambas, ICFER e ICFEF.³⁰ Automaticidade e constante sobrecarga de trabalho, mesmo em estado de repouso, caracterizam unicamente a predisposição do diafragma à disfunção precoce na síndrome de IC, que é mais proeminente que a de outros músculos expiratórios e/ou periféricos.³¹

Função pulmonar e prognóstico cardiovascular

O declínio da função pulmonar, mesmo subclínico, mostrou-se associado à incidência de insuficiência cardíaca em populações não selecionadas.^{32,33} Além disso, em indivíduos com ICFER estável, a espirometria previu significativamente mortalidade por qualquer causa.³⁴ Olson et al.³⁴ estudaram 134 indivíduos com ICFER com VO_2 pico de 19 mL/kg/min e 66% eram NYHA classes I e II, e mostraram que quanto menor VEF_1 ou CVF, menores as taxas de sobrevivência. Em contraste, na ICFER avançada pré-transplante, Georgiopoulou et al. demonstraram que a espirometria não forneceu informações prognósticas.³⁵ Em nossa coorte, posicionada entre os estudos anteriores quanto à gravidade dos participantes, o VEF_1 /CVF contínuo e o ppCVF não foram capazes de distinguir indivíduos com IC com risco aumentado para eventos cardiovasculares maiores em modelos lineares.

Provavelmente, dados os estágios crônicos da IC e a limitação cardiocirculatória predominante do CPX conforme demonstrado, a contribuição do comprometimento ventilatório forneceu poucas informações prognósticas adicionais considerando todo o espectro de FEVE na IC. Tentando abordar a potencial relação dinâmica desta complexa interação biológica, investigamos associações não lineares para possíveis intervalos ou limites sob risco diferencial, em todo o espectro de ambas as exposições. Encontramos associação não linear entre VEF_1 /CVF e o desfecho composto, em que indivíduos com IC com VEF_1 /CVF maior que 75% diminuíram a probabilidade de apresentar eventos cardiovasculares maiores em uma média de 2,2 anos de acompanhamento. Podemos supor que: 1) a DPOC, a principal causa de obstrução das vias aéreas que frequentemente coexiste com a IC, poderia não ter sido detectada, aumentando a carga de risco;⁴ ou 2) dos efeitos primários da IC no sistema respiratório, as alterações do VEF_1 podem ser mais sensíveis que a CVF em períodos mais curtos, influenciadas por alterações dinâmicas em brônquios de calibres pequenos e médios.²³ A capacidade vital reduzida, como marca registrada da IC avançada,⁹ foi menos sensível para distinguir o risco de eventos incidentais ao longo deste tempo de acompanhamento.

Contribuições potenciais da função pulmonar para a incidência de eventos cardiovasculares também parecem diferir entre os fenótipos ICFEF e ICFER. Restringindo a análise a um subconjunto de indivíduos com $\text{LVEF} \leq 50\%$, uma diminuição no VEF_1 /CVF, mas não na ppCVF, identificou maior risco para o desfecho composto, enquanto nenhuma conclusão pôde ser feita para aqueles com FEVE > 50% com apenas dois eventos. Da mesma forma, no subconjunto de fraqueza inspiratória, a redução do VEF_1 /CVF distinguiu maior risco de eventos cardiovasculares maiores, o que não foi observado entre aqueles sem fraqueza ou em todo o espectro ppCVF. Poderíamos especular que a fisiopatologia do padrão

obstrutivo impactou negativamente principalmente aqueles com FEVE reduzida e com fraqueza inspiratória.

Limitações

Várias limitações devem ser observadas. Como um estudo observacional, a causalidade não pôde ser abordada e podem existir fatores de confusão residuais e não medidos para as observações descritas. Apenas um subconjunto de pacientes foi incluído, com espirometria completa, necessária para este estudo e, dada a idade mais jovem daqueles excluídos, vies de seleção involuntário poderia estar presente. As medidas espirométricas foram realizadas sem broncodilatadores, de forma que a obstrução reversível permaneceu indetectável; além disso, os padrões restritivos foram baseados apenas na CVF, porque medidas mais precisas e diretas de volumes e capacidades não estavam disponíveis, o que poderia ter limitado a capacidade de detectar a verdadeira restrição de volume pulmonar, porém poderia aumentar a validade externa dos achados. Além disso, um mecanismo importante de limitação do exercício pode ser devido ao aprisionamento de ar, que não pode ser detectado pela espirometria.

Infelizmente, a VVM medida não foi viável para todos os participantes, o que pode ter influenciado métricas de reserva ventilatória, provavelmente subestimadas, embora apenas 5 participantes tiveram < 20% de reserva ventilatória. No entanto, trocamos resultados potencialmente não confiáveis, por valores uniformes e comparáveis em toda a coorte usando a medida de MVV estimada. Apesar de uma correlação razoável entre FEV_1 e MVV ($r^2 = 0,82$),³⁶ reconhecemos que o VVM deve ser realizado antes do CPX em nível individual, sempre que possível.

Também reconhecemos que a baixa saturação de oxigênio durante o exercício pode representar um desacoplamento de ventilação-perfusão ou restrição ventilatória, o que não é exclusivamente, mas mais frequentemente associada ao comprometimento do sistema respiratório, particularmente DPOC avançada, doenças pulmonares intersticiais e hipertensão pulmonar,¹⁸ condições excluídas no início do estudo. No entanto, um oxímetro compatível com nosso sistema de CPX estava indisponível durante a aquisição de dados, e o transdutor digital existente produziu valores não confiáveis. Portanto, recorremos ao exame físico normal (sem sibilância ou cianose no pico de esforço) para supor que a hipóxia era improvável.

Por fim, o tempo de acompanhamento relativamente curto e, consequentemente, a taxa de eventos podem ter limitado a capacidade de detectar associações prognósticas com ppCVF, mas não com VEF_1 /CVF, devido ao comportamento mais crônico do primeiro.

Implicações para a prática clínica

A espirometria e a manovacuometria são ferramentas de função pulmonar amplamente disponíveis, embora subutilizadas na IC.^{4,26} A interpretação de defeitos ventilatórios pode ser desafiadora nesses indivíduos, particularmente naqueles com ICFEF, cuja variação fenotípica pode sobrepor sintomas cardíacos e pulmonares, e menos dados são disponíveis.⁹ No entanto, podem

fornecer valiosas informações sobre o impacto da IC no sistema respiratório, diferenciando-se da doença pulmonar não diagnosticada (e subtratada), interpretando melhor a CPX, identificando potenciais alvos terapêuticos (reabilitação, treinamento ventilatório) e definindo fatores prognósticos, enfatizando que a espirometria é uma ferramenta disponível e viável, que deve ser realizada previamente ao CPX e para apoiar a estratificação de risco na IC. Alterações subclínicas e em estágios iniciais da função pulmonar podem prever eventos cardiovasculares futuros. Somando-se a esse conhecimento, nosso estudo sugere que, também na IC mais crônica e estável, a presença e o tipo de disfunção pulmonar auxiliam na melhor interpretação das respostas ao exercício e na identificação de sujeitos sob maior risco.

Conclusão

Em uma coorte do mundo real com indivíduos com IC crônica, com ampla faixa de fração de ejeção, VEF_1/CVF e ppCVF foram diretamente associados à reserva ventilatória no exercício, levando em consideração a idade e o sexo. No entanto, apenas ppCVF reduzida foi adicionalmente associada a baixa fração de ejeção, fraqueza inspiratória e baixa capacidade de exercício. Em seguimento médio de 2,2 anos, apenas o VEF_1/CVF , mas não a ppCVF, distinguiu indivíduos com IC sob maior risco de eventos cardiovasculares maiores, sendo mais proeminentes entre aqueles com fração de ejeção reduzida e baixa pressão inspiratória. Portanto, VEF_1/CVF e ppCVF adicionam informações distintas sobre os fenótipos de IC.

Referências

1. Nader JA, Rocha A, Berton DC, O'Donnell DE. Clinical and Physiologic Implications of Negative Cardiopulmonary Interactions in Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):421-38. doi: 10.1016/j.ccm.2019.02.006.
2. Cundrle I Jr, Olson LJ, Johnson BD. Pulmonary Limitations in Heart Failure. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):439-48. doi: 10.1016/j.ccm.2019.02.010.
3. Lalonde S, Cross TJ, Keller-Ross ML, Morris NR, Johnson BD, Taylor BJ. Exercise Intolerance in Heart Failure: Central Role for the Pulmonary System. *Exerc Sport Sci Rev*. 2020;48(1):11-9. doi: 10.1249/JES.0000000000000208.
4. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, Fernandez-Vivancos C, Pinilla JMC, Nyolczas N, et al. Characteristics, Treatments and 1-year Prognosis of Hospitalized and Ambulatory Heart Failure Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):100-10. doi: 10.1002/ehf.964.
5. Lawson CA, Mamas MA, Jones PW, Teece L, McCann G, Khunti K, et al. Association of Medication Intensity and Stages of Airflow Limitation With the Risk of Hospitalization or Death in Patients with Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA Netw Open*. 2018;1(8):e185489. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5489.
6. Damarla M, Celli BR, Mullerova HX, Pinto-Plata VM. Discrepancy in the Use of Confirmatory Tests in Patients Hospitalized with the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Congestive Heart Failure. *Respir Care*. 2006;51(10):1120-4.
7. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, O'Malley KA, Allison TG, Squires RW, et al. Ventilatory Constraints during Exercise in Patients with Chronic Heart Failure. *Chest*. 2000;117(2):321-32. doi: 10.1378/chest.117.2.321.
8. Tzani P, Piepoli MF, Longo F, Aiello M, Serra W, Maurizio AR, et al. Resting Lung Function in the Assessment of the Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure. *Am J Med Sci*. 2010;339(3):210-5. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181c78540.
9. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What Can We Learn from Pulmonary Function Testing in Heart Failure? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1222-9. doi: 10.1002/ehf.946.
10. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al. The Prognostic Importance of Lung Function in Patients Admitted with Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):685-91. doi: 10.1093/eurjhf/hfq050.
11. Andrea R, López-Giraldo A, Falces C, López T, Sanchis L, Gistau C, et al. Pulmonary Function Predicts Mortality and Hospitalizations in Outpatients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Respir Med*. 2018;134:124-9. doi: 10.1016/j.rmed.2017.12.004.
12. Ramalho SHR, Shah AM. Lung Function and Cardiovascular Disease: A Link. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(2):93-8. doi: 10.1016/j.tcm.2019.12.009.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of Spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.

Agradecimento

Agradecemos a todos os pacientes que aceitaram participar do nosso estudo, doando-nos seu tempo e esperança de melhorar o entendimento da IC, em busca de uma assistência de melhor qualidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ramalho SHR, Lima ACGB, Cipriano GFB, Cipriano Junior G; Obtenção de dados: Ramalho SHR, Lima ACGB, Silva FMF, Souza FSJ, Cipriano GFB, Cipriano Junior G; Análise e interpretação dos dados: Ramalho SHR, Cahalin LP, Cipriano GFB, Cipriano Junior G; Análise estatística: Ramalho SHR; Obtenção de financiamento: Lima ACGB, Cipriano GFB, Cipriano Junior G; Redação do manuscrito: Ramalho SHR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ramalho SHR, Lima ACGB, Silva FMF, Souza FSJ, Cahalin LP, Cipriano GFB, Cipriano Junior G.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Capes e CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Sergio Henrique Rodolpho Ramalho pela Universidade de Brasília.

14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
15. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference Values for Lung Function Tests. I. Static Volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17. doi: 10.1590/s0100-879x1999000600006.
16. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference Values for Lung Function Tests. II. Maximal Respiratory Pressures and Voluntary Ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-27. doi: 10.1590/s0100-879x1999000600007.
17. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JC, Prina E, et al. Diagnostic Methods to Assess Inspiratory and Expiratory Muscle Strength. *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):110-23. doi: 10.1590/S1806-3713201500004474.
18. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-74. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826fb946.
19. Castelo-Simões V, Minatel V, Karsten M, Simões RP, Perseguini NM, Milan JC, et al. Circulatory and Ventilatory Power: Characterization in Patients with Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):476-85. doi: 10.5935/abc.20150035.
20. Barron AJ, Medlow KI, Giannoni A, Unsworth B, Coats AJ, Mayet J, et al. Reduced Confounding by Impaired Ventilatory Function with Oxygen Uptake Efficiency Slope and VE/VCO₂ Slope Rather Than Peak Oxygen Consumption to Assess Exercise Physiology in Suspected Heart Failure. *Congest Heart Fail*. 2010;16(6):259-64. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00183.x.
21. Barron A, Francis DP, Mayet J, Ewert R, Obst A, Mason M, et al. Oxygen Uptake Efficiency Slope and Breathing Reserve, Not Anaerobic Threshold, Discriminate between Patients with Cardiovascular Disease Over Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):252-61. doi: 10.1016/j.jchf.2015.11.003.
22. Ingle L, Shelton RJ, Cleland JG, Clark AL. Poor Relationship Between Exercise Capacity and Spirometric Measurements in Patients with More Symptomatic Heart Failure. *J Card Fail*. 2005;11(8):619-23. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.06.430.
23. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Challenges Facing Physicians and Health Services. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2795-803. doi: 10.1093/eurheartj/ehd192.
24. Miyagi M, Kinugasa Y, Sota T, Yamada K, Ishisugi T, Hirai M, et al. Diaphragm Muscle Dysfunction in Patients with Heart Failure. *J Card Fail*. 2018;24(4):209-16. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.12.004.
25. Nakagawa NK, Diz MA, Kawauchi TS, Andrade GN, Umeda IK, Murakami FM, et al. Risk Factors for Inspiratory Muscle Weakness in Chronic Heart Failure. *Respir Care*. 2020;65(4):507-16. doi: 10.4187/respcare.06766.
26. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory Muscle Function and Exercise Intolerance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(2):95-101. doi: 10.1007/s11897-009-0015-7.
27. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory Muscle Training in Patients with Heart Failure and Inspiratory Muscle Weakness: A Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757-63. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.052.
28. Yamada K, Kinugasa Y, Sota T, Miyagi M, Sugihara S, Kato M, et al. Inspiratory Muscle Weakness is Associated with Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Preliminary Study. *J Card Fail*. 2016;22(1):38-47. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.010.
29. Ramalho SHR, Cipriano G Jr, Vieira PJC, Nakano EY, Winkelmann ER, Callegaro CC, et al. Inspiratory Muscle Strength and Six-Minute Walking Distance in Heart Failure: Prognostic Utility in a 10 Years Follow up Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220638. doi: 10.1371/journal.pone.0220638.
30. Tucker WJ, Haykowsky MJ, Seo Y, Stehling E, Forman DE. Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure: Role of Skeletal Muscle Morphology and Function. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(6):323-31. doi: 10.1007/s11897-018-0408-6.
31. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm Abnormalities in Heart Failure and Aging: Mechanisms and Integration of Cardiovascular and Respiratory Pathophysiology. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):191-207. doi: 10.1007/s10741-016-9549-4.
32. Cuttica MJ, Colangelo LA, Dransfield MT, Bhatt SP, Rana JS, Jacobs DR Jr, et al. Lung Function in Young Adults and Risk of Cardiovascular Events Over 29 Years: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(24):e010672. doi: 10.1161/JAHA.118.010672.
33. Silvestre OM, Nadruz W Jr, Roca GQ, Claggett B, Solomon SD, Mirabelli MC, et al. Declining Lung Function and Cardiovascular Risk: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1109-22. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.049.
34. Olson TP, Denzer DL, Sinnett WL, Wilson T, Johnson BD. Prognostic Value of Resting Pulmonary Function in Heart Failure. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2013;7:35-43. doi: 10.4137/CCRPM.S12525.
35. Georgiopoulou VV, Deka A, Li S, Niaz AA, Farooq K, Kalogeropoulos AP, et al. Pulmonary Function Testing and Outcomes in Subjects with Heart Failure Listed for Heart Transplantation. *Respir Care*. 2015;60(5):731-9. doi: 10.4187/respcare.03709.
36. Dillard TA, Hnatiuk OW, McCumber TR. Maximum Voluntary Ventilation. Spirometric Determinants in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Normal Subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):870-5. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.870.

*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

Função Pulmonar e Força Muscular Inspiratória na Insuficiência Cardíaca: Elas Podem ser Consideradas Potenciais Marcadores Prognósticos?

Lung Function and Inspiratory Muscle Strength in Heart Failure: Can They be Considered Potential Prognostic Markers?

Filipe Ferrari^{1,2} 

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Relação da Função Pulmonar e da Força Inspiratória com Capacidade Aeróbica e com Prognóstico na Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa considerada um grande problema de saúde pública. Diferentes subtipos de IC são classicamente definidos com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).¹ Embora seu prognóstico tenha melhorado nas últimas décadas – explicado, em parte, pelos grandes avanços terapêuticos² – a IC persiste com uma alta mortalidade influenciando negativamente a qualidade de vida.^{3,4} Nesse sentido, sintomas comuns experimentados nessa doença, como a falta de ar e a intolerância ao exercício, contribuem muito para esse declínio acentuado na qualidade de vida dos indivíduos.⁵ Outra condição, considerada um importante fator de risco que geralmente acompanha a IC, é a disfunção pulmonar.⁶ Os comprometimentos respiratórios observados na IC podem estar relacionados a diversas razões, como comprometimento da mecânica pulmonar e da difusão gasosa,⁷ além de fraqueza muscular respiratória – agravando o aumento da dispneia, sendo uma das principais limitações ao exercício físico.⁸

A espirometria é um teste amplamente utilizado que permite a análise da função pulmonar – medindo a quantidade de ar inspirado e expirado ao máximo. Como a doença pulmonar obstrutiva crônica compartilha sinais e sintomas semelhantes aos da IC, sua identificação em indivíduos com IC pode ser um desafio; nesse sentido, a espirometria pode ajudar a confirmar o diagnóstico.⁹ Na avaliação da gravidade potencial de algumas doenças pulmonares, o teste ergométrico também pode ser útil, observando uma série de parâmetros, como a relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF₁/CVF).¹⁰ A gravidade da

doença ainda pode ser classificada com base no VEF₁ quando está abaixo do limite inferior da normalidade (variando de leve quando $\geq 70\%$ do previsto a muito grave quando $< 35\%$ do previsto). Embora a própria IC possa levar a uma diminuição do VEF₁ e da CVF em cerca de 20% do previsto,¹⁰ além do fato de que um VEF₁ pior pode predizer maior mortalidade,¹¹ evidências convincentes que examinem o papel prognóstico do VEF₁ no cenário da IC ainda precisam de mais investigação.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Ramalho et al.¹² compartilharam dados de um estudo de coorte com 111 adultos brasileiros (média de idade: 57 anos; 40% mulheres) com IC crônica, sem doença pulmonar diagnosticada e que realizaram teste de força muscular respiratória e espirometria; os participantes foram posteriormente acompanhados por uma média de 2,2 anos. Alguns dos objetivos do estudo foram analisar a relação VEF₁/CVF com (a) pressão inspiratória máxima, (b) FEVE e (c) prognóstico dos pacientes – este último definido como um composto de morte cardiovascular (CV), transplante cardíaco de emergência ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda. No geral, a FEVE média inicial foi de 38%, mas 24 dos pacientes apresentaram FEVE $> 50\%$; a grande maioria da amostra (64%) estava na classe III pela classificação da NYHA. A cardiopatia isquêmica e a doença de Chagas foram as principais etiologias observadas (39% e 29%, respectivamente). Os pacientes estavam relativamente bem tratados, recebendo terapia médica otimizada (betabloqueadores em 90%, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona em 84% e antagonistas dos receptores mineralocorticoides em 66%).

Este artigo tem várias descobertas interessantes que merecem destaque. Tanto a CVF quanto a VEF₁/CVF não se correlacionaram com melhor ou pior prognóstico durante o seguimento médio. Por outro lado, após uma análise de sensibilidade, uma VEF₁/CVF baixa foi indicada como um potencial marcador de risco para aumento de eventos adversos cardiovasculares maiores nos indivíduos teoricamente mais graves, ou seja, com FEVE $< 50\%$. Além disso, um risco maior de eventos cardiovasculares foi observado naqueles com pressão inspiratória máxima reduzida e VEF₁/CVF (razão de risco 1,72; intervalo de confiança de 95%, 1,14 a 2,61).

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Respiratória; Músculos Respiratórios; Função Ventricular; Tolerância ao Exercício; Medição de Risco

Correspondência: Filipe Ferrari •

R. Ramiro Barcelos, 2400. CEP 90035-003, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: ferrari.filipe88@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211060>

Décadas atrás, Tockman et al.¹³ relataram o VEF₁ como um preditor independente de mortalidade CV após acompanhar uma coorte de homens aparentemente saudáveis. Em outros estudos observacionais que avaliaram o prognóstico da pressão inspiratória máxima em pacientes com IC, Hamazaki et al.¹⁴ relataram menor incidência de eventos clínicos em pacientes com grande variedade de FEVE (maioria na classe funcional II da NYHA) quando uma pressão inspiratória máxima maior estava presente, após sessões de reabilitação cardíaca e com seguimento médio de 1,8 anos, mesmo após ajuste para fatores de confusão. Meyer et al. sugeriram que a força muscular inspiratória poderia ser útil na estratificação de risco dos pacientes.¹⁵

Apesar dos achados interessantes, que em certa medida corroboram estudos anteriores, o estudo de Ramalho et al.¹² não permite inferências causais com segurança devido ao seu

desenho observacional e deve ser interpretado à luz desta e de outras possíveis limitações. Embora esteja bem estabelecido que a IC é comumente caracterizada por anormalidade dos músculos respiratórios, com consequente declínio na qualidade de vida e possivelmente pior prognóstico, seria prematuro concluir definitivamente uma associação direta entre a pressão inspiratória máxima ou VEF₁/CVF com risco aumentado de eventos cardiovasculares nesta população, independentemente da FEVE. Apesar destes comentários, este estudo fornece informações importantes para a literatura e reacende a possibilidade de que a VEF₁/CVF possa ser usada como ferramenta prognóstica, oferecendo informações incrementais no cenário da IC, especialmente no grupo de pacientes considerados de maior risco. Ainda assim, seria prudente afirmar que a relação entre esses marcadores e o prognóstico desses indivíduos permanece incerta.

Referências

1. Jorge AJL, Barbetta LMDS, Correia ETO, Martins WA, Leite AR, Saad MAN, et al. Characteristics and Temporal Trends in the Mortality of Different Heart Failure Phenotypes in Primary Care. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(2):300-6. doi: 10.36660/abc.20190912.
2. Iacoviello M, Palazzuoli A, Gronda E. Recent advances in pharmacological treatment of heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(11):e13624. doi: 10.1111/eci.13624
3. Fernandes SL, Carvalho RR, Santos LG, Sá FM, Ruivo C, Mendes SL, et al. Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: State of the Art and Prospects for the Future. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):120-9. doi: 10.36660/abc.20190111.
4. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56. doi: 10.1002/ehfj.1858.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
6. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J.* 2013;34(36):2795-803. doi: 10.1093/eurheartj/ehf192
7. Agostoni P, Bussotti M, Cattadori G, Margutti E, Contini M, Muratori M, et al. Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2538-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehl302.
8. Gomes Neto M, Ferrari F, Helal L, Lopes AA, Carvalho VO, Stein R. The impact of high-intensity inspiratory muscle training on exercise capacity and inspiratory muscle strength in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2018;32(11):1482-92. doi: 10.1177/0269215518784345
9. Plesner LL, Dalsgaard M, Schou M, Køber L, Vestbo J, Kjoller E, et al. The prognostic significance of lung function in stable heart failure outpatients. *Clin Cardiol.* 2017;40(11):1145-51. doi: 10.1002/clc.22802.
10. Bektas S, Franssen FME, van Empel V, Uszko-Lencer N, Boyne J, Knackstedt C, et al. Impact of airflow limitation in chronic heart failure. *Neth Heart J.* 2017;25(5):335-42. doi: 10.1007/s12471-017-0965-4.
11. Heidorn MW, Steck S, Müller F, Tröbs SO, Buch G, Schulz A, et al. FEV1 Predicts Cardiac Status and Outcome in Chronic Heart Failure. *Chest.* 2022;161(1):179-89.
12. Ramalho SHR, Balbuena de Lima AC, da Silva FM, Souza FSJ, Cahalin LP, Cipriano GB, et al. Relationship of Lung Function and Inspiratory Strength with Exercise Capacity and Prognosis in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(4):680-691.
13. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL, Metter EJ, Kao SY, Rampal KG, et al. Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):390-8. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842197.
14. Hamazaki N, Kamiya K, Yamamoto S, Nozaki K, Ichikawa T, Matsuzawa R, et al. Changes in Respiratory Muscle Strength Following Cardiac Rehabilitation for Prognosis in Patients with Heart Failure. *J Clin Med.* 2020;9(4):952. doi: 10.3390/jcm9040952.
15. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation.* 2001;103(17):2153-8. doi: 10.1161/01.cir.103.17.2153.



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

Mortalidade por Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária

Mortality from Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction

Giovanni Possamai Dutra,^{1,2} Bruno Ferraz de Oliveira Gomes,^{1,2} Plínio Resende do Carmo Júnior,^{1,2} João Luiz Fernandes Petriz,² Emilia Matos Nascimento,³ Basílio de Bragança Pereira,¹ Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹

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

Hospital Barra D'or – Cardiologia,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Centro Universitário Estadual da Zona Oeste – UEZO,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A importância prognóstica da classificação 'insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção (FE) intermediária' permanece incerta.

Objetivo: Analisar as características clínicas, comorbidades, complicações e mortalidade hospitalar e tardia de pacientes classificados em IC com FE intermediária (ICFEi - FE: 40%-49%) e comparar às daqueles em IC com FE preservada (ICFEp - FE > 50%) e IC com FE reduzida (ICFER - FE < 40%) na internação por IC descompensada.

Métodos: Coorte ambispectiva de pacientes internados por IC descompensada em unidade cardiointensiva. Foram avaliadas características clínicas, comorbidades, complicações e mortalidade hospitalar e tardia. Utilizou-se o software R, com significância de 5%, para a realização dos testes qui-quadrado, análises de variância, multivariada de Cox e curva de sobrevida de Kaplan Meier, além de técnicas de machine learning (Elastic Net, árvore de sobrevida).

Resultados: Foram incluídos 519 indivíduos entre setembro de 2011 e junho de 2019, com média da idade de 74,87±13,56 anos, sendo 57,6% homens. Observou-se frequência de ICFEp, ICFEi e ICFER de 25,4%, 27% e 47,6%, respectivamente. O infarto prévio foi mais frequente na ICFEi. O tempo médio de seguimento foi 2,94±2,55 anos, sem diferença estatística da mortalidade entre os grupos (53,8%, 52,1% e 57,9%). Na curva de sobrevida, não houve diferença entre os grupos ICFEp e ICFEi, nem entre ICFEp e ICFER, mas houve entre os grupos ICFEi e ICFER. Idade maior que 77 anos, IC prévia, história de readmissão, demência e necessidade de vasopressores foram associadas com maior mortalidade tardia na árvore de sobrevida.

Conclusão: A FE não foi selecionada como variável associada a mortalidade nos pacientes com IC descompensada.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Mortalidade; Fração de Ejeção Intermediária.

Abstract

Background: The prognostic importance of the classification 'heart failure (HF) with mid-range ejection fraction (EF)' remains uncertain.

Objective: To analyze the clinical characteristics, comorbidities, complications, and in-hospital and late mortality of patients classified as having HF with mid-range EF (HFmrEF - EF: 40%-49%), and to compare them to those of patients with HF with preserved EF (HFpEF - EF > 50%) and with HF with reduced EF (HFrEF - EF < 40%) on admission for decompensated HF.

Methods: Ambispective cohort of patients admitted to the cardiac intensive care unit due to decompensated HF. Clinical characteristics, comorbidities, complications, and in-hospital and late mortality were assessed. The software R was used, with a 5% significance, for the tests chi-square, analysis of variance, Cox multivariate, and Kaplan-Meier survival curve, in addition to machine-learning techniques (Elastic Net and survival tree).

Results: 519 individuals were included between September 2011 and June 2019 (mean age, 74.87 ± 13.56 years; 57.6% were men). The frequencies of HFpEF, HFmrEF and HFrEF were 25.4%, 27% and 47.6%, respectively. Previous infarction was more frequent in HFmrEF. The mean follow-up time was 2.94 ± 2.55 years, with no statistical difference in mortality between the groups (53.8%, 52.1%, 57.9%). In the survival curve, there was difference between neither the HFpEF and HFmrEF groups, nor the HFpEF and HFrEF groups, but between the HFmrEF and HFrEF groups. Age over 77 years, previous HF, history of readmission, dementia and need for vasopressors were associated with higher late mortality in the survival tree.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – Prédio do HU 8º andar – sala 6. CEP 21941-913, UFRJ – Cidade Universitária – RJ – Brasil

E-mail: glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 18/06/2020, revisado em 04/04/2021, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210050>

Conclusion: The EF was not selected as a variable associated with mortality in patients with decompensated HF.

Keywords: Heart Failure; Mortality; Mid-Range Ejection Fraction.

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

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma complexa síndrome clínica de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender às necessidades metabólicas tissulares.¹ É a terceira causa de morte cardiovascular nos países desenvolvidos e importante causa de morbidade e hospitalização.² No Brasil, a taxa de mortalidade por IC em números absolutos apresentou um declínio não significativo de 2008 a 2015.³ No registro BREATHE, o primeiro registro nacional e multicêntrico de IC aguda do Brasil, pacientes com IC descompensada apresentaram elevada taxa de mortalidade hospitalar.⁴ A IC foi a principal causa cardiovascular de hospitalizações no Brasil entre 2008 e 2017, com 2.380.133 autorizações de internação hospitalar pagas, cerca de 21% do total.³

A mortalidade relacionada com IC, bem como a necessidade de internação por essa causa, está intimamente associada com a avaliação da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, que é empregada para diagnóstico, tratamento e prognóstico dessa síndrome. Em 2016, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou uma diretriz com nova proposta de classificação da FE, introduzindo o conceito de IC com FE intermediária (ICFEi) para os pacientes com FE entre 40% e 49%.⁵ Nessa classificação, a IC com FE maior do que 50% foi denominada IC com FE preservada (ICFEp) e, quando a FE foi menor que 40%, IC com FE reduzida (ICFER).⁵

A relevância para a prática clínica da classificação de ICFEi permanece incerta em relação à mudança de abordagem diagnóstica e terapêutica individualizada para essa categoria. O estudo CHART-2, publicado em 2017, com 3.480 pacientes do Registro do Distrito de Tohoku seguidos por 1 ano, demonstrou que as características clínicas dos pacientes com ICFEi eram distintas, sugerindo que a ICFEi representava uma faixa de transição entre ICFEp e ICFER ou uma sobreposição do limite inferior da ICFEp com o limite superior da ICFER.⁶

Devido às dúvidas ainda existentes na literatura, o objetivo deste artigo foi analisar as características clínicas, comorbidades, complicações e mortalidade hospitalar e tardia de pacientes classificados com ICFEi e compará-las às daqueles com ICFEp e ICFER na internação por IC descompensada. A análise desses dados poderá permitir melhor entendimento sobre a importância da ICFEi para a abordagem terapêutica e o prognóstico de pacientes brasileiros hospitalizados por IC.

Métodos

Coorte ambispectiva de pacientes internados em unidade cardiointensiva por IC descompensada no período de setembro de 2011 a junho de 2019. Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos que preencheram os critérios de Framingham e Boston. Foram excluídas 203 internações múltiplas, sendo considerada somente a última internação. A informação sobre mortalidade tardia por todas as causas

foi extraída do site da Corregedoria Geral da Justiça do Rio de Janeiro (<http://www4.tjrj.jus.br/SEIDEWEB/default.aspx>). Os pacientes foram analisados por 3 anos para o desfecho morte por todas as causas.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, gênero, frequência cardíaca de admissão, história familiar de doença arterial coronariana e revascularização miocárdica e presença de comorbidades, como diabetes, hipertensão, fibrilação atrial, doença renal crônica (taxa de filtração glomerular < 60ml/min/1,73m²), infarto, IC, acidente vascular cerebral e demência. Avaliou-se o uso prévio de betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA) e nitratos. Foram avaliados: creatinina e BNP de admissão, necessidade de realização de angiografia coronária, uso de cateter vesical de demora, emprego de vasopressores e tratamento dialítico.

As variáveis foram coletadas em questionário padronizado. Foi utilizado o ecocardiograma da admissão com o método de Teichholz ou Simpson para aferição e classificação da FE. Os pacientes foram separados em três grupos de acordo com a FE, considerando-se ICFEp, ICFEi e ICFER em conformidade com a classificação proposta pela última diretriz.^{5,7}

O projeto foi submetido ao Conselho de Ética em Pesquisa e aprovado conforme parecer emitido em 18/09/2019 sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética de número 18502319.3.0000.5249 (Parecer: 3.582.453), com dispensa da utilização do termo de consentimento livre e esclarecido, por se tratar de análise ambispectiva de banco de dados coletados de forma parcialmente prospectiva.

Análise estatística

A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Os resultados foram exibidos através de média $\pm$ desvio padrão (variáveis contínuas) ou número de ocorrência com percentual (variáveis categóricas). Foram utilizados o teste de qui-quadrado para variáveis categóricas e a análise de variância (ANOVA unidirecional) para comparar médias. A curva de Kaplan-Meier foi empregada para analisar a sobrevivência ao longo do tempo, utilizando-se o teste Tarone-Ware para as comparações entre os grupos.^{8,9}

Empregou-se o modelo semi-paramétrico de Cox, sequencialmente estimado através de Elastic Net, técnica de regularização em machine learning, para seleção inicial de variáveis, em seguida reestimado através de máxima verossimilhança guardando-se as variáveis significantes. Empregou-se a árvore de sobrevivência (machine learning) para identificação das variáveis explicativas da mortalidade ao longo do tempo. O software R foi utilizado para as análises estatísticas com nível de significância de 5%.¹⁰

As larguras dos intervalos de confiança não foram ajustadas para multiplicidade e, portanto, eles não

Artigo Original

devem ser usados para inferir o tratamento definitivo. Os modelos de Cox foram usados para calcular as medidas de associação (riscos relativos) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Resultados

Foram incluídos 519 indivíduos com média de idade de $74,87 \pm 13,56$ anos e maioria de homens (57,6%). As distribuições das frequências de ICFEp, ICFEi e ICFEr foram 25,4%, 27% e 47,6%, respectivamente. Todas as variáveis contínuas exibiram comportamento de normalidade. O sexo masculino foi mais frequente nos grupos com ICFEi e ICFEr comparado ao ICFEp. A ocorrência de IC prévia e fibrilação atrial permanente foi significativamente maior na ICFEp, enquanto a de infarto do miocárdio prévio foi maior na ICFEi. O uso prévio de betabloqueadores foi semelhante entre os grupos, e o de IECA e BRA foi maior nos grupos com ICFEi e ICFEr. Houve um gradiente crescente entre a necessidade do uso de vasopressores e a diminuição da FE (Tabela 1).

O tempo de seguimento médio foi de $2,94 \pm 2,55$ anos. No período de seguimento, 287 (52,3%) pacientes foram a óbito e 75 (14,5%) faleceram durante o período de hospitalização, não havendo diferença estatística entre os grupos (Figura 1). Na análise das causas específicas de óbito hospitalar, observou-se maior frequência das causas infecciosas, representadas pela septicemia e pneumonia,

com 7,3% e 4,2% do total de menções, respectivamente. Na sequência, vieram as doenças do aparelho circulatório, representadas pela IC e doença isquêmica aguda e crônica do coração, que foram responsáveis por 5,6%, 3,7% e 3,4% do total de menções, respectivamente.

Na curva de sobrevida de Kaplan-Meier⁸ (Figura 2), o teste Tarone Ware¹⁰ indica que não há diferença significativa na comparação da sobrevida entre os grupos com ICFEp e ICFEi ($p=0,27$) e entre aqueles com ICFEp e ICFEr ($p=0,21$). Por outro lado, houve diferença estatística significativa entre os grupos com ICFEi e ICFEr ($p=0,02$).

A análise multivariada do modelo de Cox (Tabela 2) identificou 13 variáveis associadas ao risco de morte no tempo de seguimento. Entre essas variáveis, destacam-se por sua importância clínica e maior risco relativo: necessidade de monitoração do débito urinário com cateter vesical de demora, relato de readmissão, cirurgia de revascularização miocárdica prévia, demência e IC prévias, necessidade de tratamento dialítico e uso de vasopressores.

A árvore de sobrevivência auxilia na identificação de padrões de menor sobrevida, considerando todas as variáveis em conjunto (Figura 3). A idade acima de 77 anos e a necessidade de vasopressores foram associadas com maior mortalidade. O segundo padrão de maior mortalidade foi dos pacientes com mais de 77 anos que tinham IC prévia ou demência. O uso de vasopressor e a readmissão foram o terceiro padrão associado a maior

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, intermediária e reduzida

Variáveis	ICFEp	ICFEi	ICFEr	Total	p
n (%)	132(25,4%)	140(27%)	247(47,6%)	519	-
Idade (média)	77,8±15,8	74,2±11,9	73,6±12,8	74,8±13,5	0,13 [#]
Homens	45(34,1%)	87(62,1%)	167(67,6%)	299(57,6%)	<0,001
FE (média)	66,9±8,9	45,1±3,3	30,3±7,6	43,6±16,6	<0,001 [#]
BNP (médio)	3807	4969	6301	5307	0,17 [#]
DM	43(32,6%)	52(37,1%)	93(37,8%)	188(36,2%)	0,59
HAS	109(82,6%)	109(77,9%)	191(77,3%)	409(78,8%)	0,46
FA permanente	40(30,3%)	20(14,3%)	41(16,6%)	101(19,5%)	0,001
DRC* (TFG <60ml/min/1,73m ²)	21(15,9%)	26(18,6%)	30(12,1%)	77(14,8%)	0,21
IM *	22(16,7%)	48(34,3%)	65(26,3%)	135(26,3%)	0,004
IC *	56(42,4%)	35(25%)	96(38,9%)	187(36%)	0,005
AVC*	12(9,1%)	9(6,4%)	37(6,5%)	37(7,1%)	0,59
Demência prévia	14(10,6%)	15(10,7%)	17(6,9%)	46(8,9%)	0,32
Betabloqueador prévio	55(41,7%)	60(42,9%)	94(38,1%)	209(40,3%)	0,60
IECA/BRA prévio	13(9,8%)	48(34,3%)	73(29,3%)	134(25,8%)	<0,001
Uso de vasopressores	10(7,6%)	21(15%)	59(23,9%)	90(17,3%)	<0,001

Valores apresentados como média e desvio padrão. IC: insuficiência cardíaca; FE: fração de ejeção; ICFEp: IC com FE preservada; ICFEi: IC com FE intermediária; ICFEr: IC com FE reduzida; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina; BNP: peptídeo natriurético cerebral; DM: diabetes mellitus; DRC: doença renal crônica; FA: fibrilação atrial; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IM: infarto do miocárdio; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; AVC: acidente vascular cerebral; TFG: taxa de filtração glomerular. (*) existentes quando da internação; # ANOVA, demais variáveis, qui-quadrado.

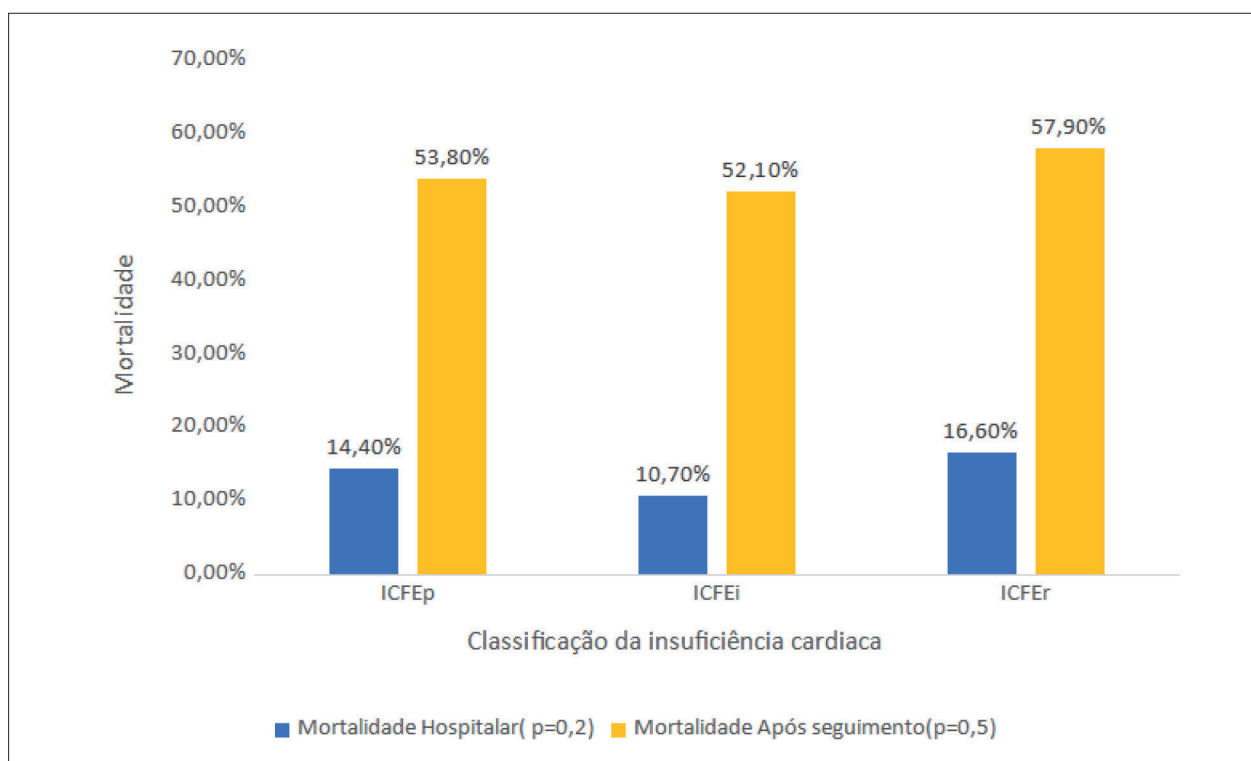


Figura 1 – Mortalidade hospitalar e após o seguimento (2,94 anos) em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFeP), insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFeI) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR).

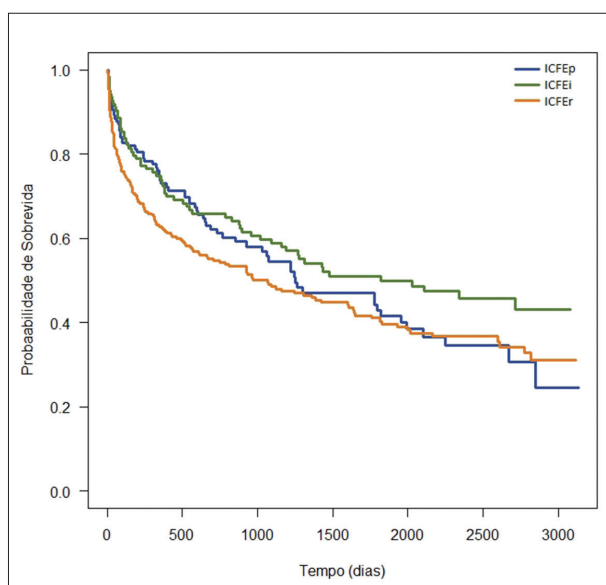


Figura 2 – Sobrevida (Curva de Kaplan-Meier⁸) dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFeP), insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFeI) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR).

mortalidade independentemente da idade. A creatinina de admissão maior que 1,48 mg/dl foi o padrão subsequente de maior mortalidade.

Discussão

Este artigo avaliou uma coorte prospectiva de indivíduos internados por IC descompensada e empregou inteligência artificial para identificar características próprias da ICFeI quanto a mortalidade hospitalar e tardia, relacionando-a com os grupos categorizados conforme a FE. O infarto prévio foi mais frequente na ICFeI e não houve diferença estatística de mortalidade entre os grupos no seguimento de $2,94 \pm 2,55$ anos. Na curva de sobrevida, também não houve diferença entre os pacientes com ICFeP e ICFeI, nem entre aqueles com ICFeP e ICFeR, mas observou-se diferença estatística entre pacientes com ICFeI e ICFeR. Idade maior que 77 anos, presença de IC prévia, história de readmissão, presença de demência e necessidade de vasopressores foram associadas com maior mortalidade tardia na árvore de sobrevida. Cabe ressaltar que a FE não foi selecionada como variável associada com mortalidade nos pacientes com IC descompensada.

Metanálise publicada em 2018, com 606.762 pacientes adultos, comparou a taxa de hospitalização e a mortalidade da ICFeI com as da ICFeP e ICFeR. Os resultados sugeriram diferenças significativas na mortalidade por todas as causas e na mortalidade não cardíaca entre os pacientes com ICFeR e ICFeI. Por outro lado, a ICFeP diferiu significativamente da ICFeI em relação à morte cardíaca. A hospitalização relacionada a IC não apresentou distinção entre os grupos.¹¹ Esse achado foi semelhante ao observado no presente estudo, onde a mortalidade por todas as causas foi diferente entre os grupos da ICFeI e ICFeR. Os autores salientaram a

Tabela 2 – Modelo de Cox para o desfecho mortalidade com seguimento médio foi de $2,94 \pm 2,55$ anos

Variáveis	Coefficiente (RR)	Intervalo de confiança 95%	p valor
HFDAC	0,56	0,33 - 0,96	0,037
Realização de angiografia coronariana	0,61	0,38 - 0,99	0,004
Nitrato prévio	0,68	0,51 - 0,91	0,009
Creatinina de admissão	0,88	0,79 - 0,98	0,002
FC de admissão	0,98	0,98 - 0,99	0,001
Idade	1,03	1,02 - 1,04	<0,001
Uso de CVD	1,48	1,14 - 1,94	<0,001
Readmissão	1,52	1,18 - 1,96	0,001
CRVM prévia	1,63	1,13 - 2,35	0,008
Demência	1,72	1,21 - 2,44	0,002
IC prévia	2,24	1,73 - 2,90	<0,001
Tratamento dialítico	2,56	1,62 - 4,04	<0,001
Vasopressor	2,91	2,06 - 4,11	<0,001

RR: risco relativo; HFDAC: história familiar de doença arterial coronariana; FC: frequência cardíaca; CVD: cateter vesical de demora; CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica; IC: insuficiência cardíaca.

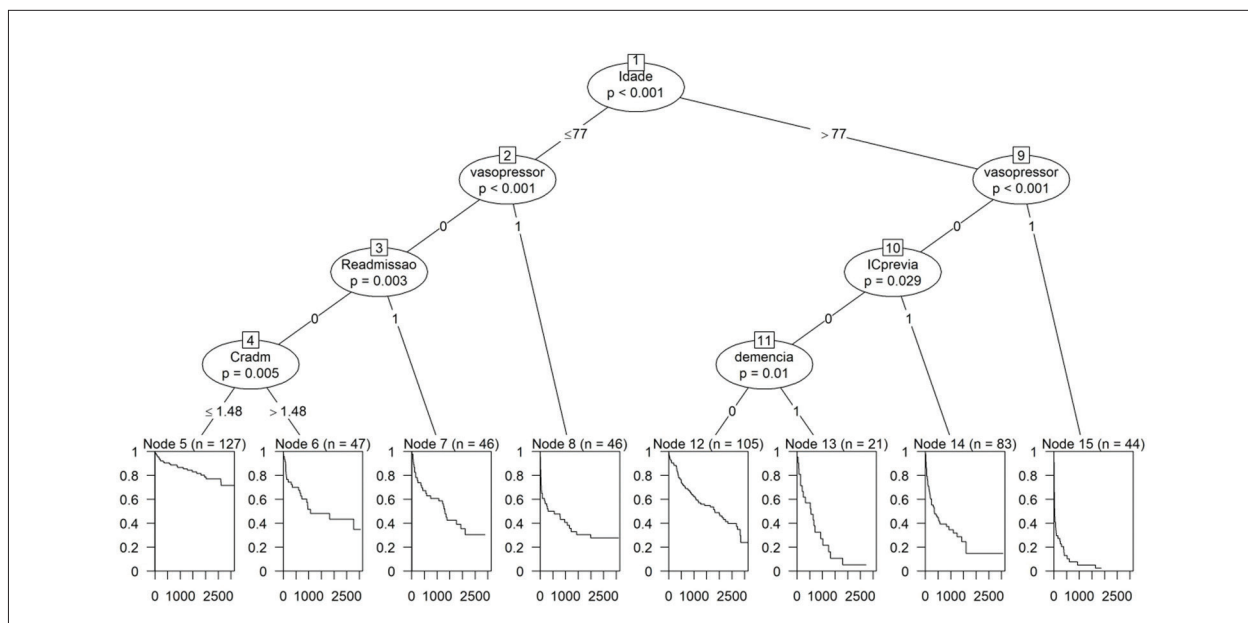


Figura 3 – Árvore de sobrevivência dos pacientes internados com insuficiência cardíaca. Cradm: creatinina na admissão; IC: insuficiência cardíaca.

importância das comorbidades concomitantes para os achados relacionados com a mortalidade.¹¹ Além disso, observamos maior prevalência de infarto do miocárdio nos pacientes com ICFei, assim como de fibrilação atrial permanente no grupo da ICFeP.

Outra metanálise de 2018, com 109.257 pacientes oriundos de 12 estudos, analisou as características clínicas, a hospitalização e a mortalidade por todas as causas nos três grupos categorizados de acordo com a FE. Os autores

observaram diferenças marcantes nas características basais, na mortalidade cardiovascular e por todas as causas e na internação por IC entre as três categorias. Nessa metanálise, os pacientes com ICFei eram idosos, com predominância de homens, apresentando menos doença isquêmica do coração em comparação aos pacientes com ICFeP.¹² Observou-se um gradiente de frequência entre idade, gênero, presença de doença isquêmica do coração, hipertensão, fibrilação atrial, doença pulmonar obstrutiva crônica e redução da taxa de filtração glomerular em relação à categorização da FE.

O mesmo ocorreu com o uso de betabloqueadores e IECA. Em aproximadamente 3 anos, as mortes por todas as causas foram em número menor na ICFei do que na ICFeR, porém maior do que na ICFeP. De forma similar, a mortalidade de causa cardiovascular e as hospitalizações foram menores na ICFei quando comparada à ICFeR e discretamente maior quando comparada à ICFeP. Esses achados também sugerem que a ICFei, considerando os dados e desfechos, ocupa posição intermediária, sendo mais associada a desfechos de pior prognóstico que a ICFeP, porém menos associada que a ICFeR. Uma observação relevante é que as populações dos estudos incluídos eram heterogêneas e observacionais, com amostras de diferentes tamanhos. Somente cinco dos estudos tinham dados de hospitalização por IC e morte cardiovascular, demonstrando que o resultado deve ser interpretado de forma cautelosa.¹²

Cabe salientar que os estudos citados não consideraram a relação das variáveis e suas associações com os desfechos ao longo do tempo, bem como as interações entre todas as variáveis. A média da idade do nosso estudo foi de aproximadamente 75 anos, pouco elevada em comparação com a literatura, com a metanálise anterior (62 anos) ou o registro BREATHE (64 anos).⁴ Essa pode ser uma das razões do ponto de corte de 77 anos na árvore de sobrevida. Também houve predominância do sexo masculino entre os pacientes com ICFei e ICFeR.¹³

As causas infecciosas, septicemia e pneumonia, foram listadas como as maiores mortalidades específicas hospitalares nessa amostra. Estudo¹⁴ demonstrou que o prognóstico cardiovascular de IC de início recente melhorou substancialmente entre 2002 e 2014 (razão de risco: 0,73; IC95%: 0,68-0,80) para pacientes acima e abaixo da idade de 80 anos. No entanto, naqueles com idade maior que 80 anos, a queda na mortalidade cardiovascular foi totalmente compensada pela mortalidade por causa não cardiovascular. O tratamento, nesse caso, mudou a forma como os pacientes idosos morreram, como observado em nosso estudo.

A presença de síndrome demencial, especialmente não relacionada ao uso de vasopressores na internação, foi um fator de pior prognóstico demonstrado na análise de sobrevivência. Estudo recente relatou declínio funcional em 15% dos pacientes, sendo, em 80% desses, prévio à internação por IC descompensada, que foi associado a maior risco de longo prazo para desfecho composto por hospitalização e morte por todas as causas ou IC, semelhante aos nossos achados.¹⁵

A presença de IC prévia nesta amostra foi relacionada à maior mortalidade ao longo do tempo, bem como às readmissões por IC e à necessidade de agentes inotrópicos, identificados pela técnica de *machine learning*. Essas três variáveis indicam piora de prognóstico dos pacientes internados por IC descompensada no longo prazo, sendo marcadores de gravidade que independem da FE. Pacientes internados por IC têm elevada taxa de re-hospitalização em até 6 meses (30% a 40%)¹⁶ e o risco de morte após hospitalização por IC permanece aumentado entre 12 e 18 meses após o evento índice,¹⁷ sendo uma das variáveis utilizadas para indicação de transplante cardíaco.¹⁸ As taxas de readmissão por IC em adultos jovens são similares às de

idosos, o que sugere que o risco de re-hospitalização está presente independentemente da idade.¹⁹

Disfunção renal crônica e IC frequentemente coexistem, compartilhando muitos fatores de risco, como diabetes, hipertensão e hiperlipidemia, o que agrava o prognóstico da IC crônica descompensada.²⁰ A síndrome cardiorenal, caracterizada por agravamento da função renal durante a hospitalização por IC ou logo após a alta, também concorre para piorar o prognóstico da IC descompensada.²¹ A creatinina de admissão maior que 1,48 mg/dl foi associada a pior prognóstico nos indivíduos com idade inferior a 77 anos, representando maior risco para disfunção renal, síndrome cardiorenal e necessidade de terapia dialítica.

Existem vários modelos de previsão de mortalidade para IC, como o *Get With the Guidelines-Heart Failure* (GWTG-HF)²² e o *Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure* (MAGGIC),²³ com acurácia insatisfatória e sem validação para a população brasileira. Algoritmos que empregam *deep learning*, como o DAHF, apresentaram melhora da capacidade de predição da mortalidade por IC hospitalar e aos 12 e 36 meses após a internação, mas também não foram desenvolvidos para a população brasileira.²⁴ A força deste estudo reside na seleção, por Elastic Net e árvores de sobrevida (*machine learning*), de padrões de apresentação clínica associados com pior mortalidade hospitalar e tardia de pacientes internados com IC descompensada em unidade cardiointensiva brasileira.

Este estudo tem como limitação sua realização em um único centro e a ausência de coleta de todas as medicações prévias à internação, como o uso de diuréticos. Há, portanto, potencial viés de seleção inerente aos estudos observacionais. Há, nas múltiplas análises entre variáveis independentes e mortalidade, natureza exploratória. Tais características podem comprometer a validade externa dos achados. Sobre a validade interna dos dados, as estatísticas pontuais, como médias e riscos relativos, são mais importantes. A hipótese de que a categorização da FE seria variável preditora de morte hospitalar e tardia nesta amostra não foi corroborada pela análise empregando *machine learning*. Nesse contexto, a morte relacionada a IC descompensada parece representar a soma do envelhecimento às falências orgânicas evolutivas.

Conclusão

Não houve diferença estatística da mortalidade entre os grupos no seguimento de $2,94 \pm 2,55$ anos. Na curva de sobrevida, também não houve diferença entre ICFeP e ICFei, nem entre ICFeP e ICFeR, sendo observada diferença entre pacientes com ICFei e ICFeR. A idade maior que 77 anos, IC anterior à internação, história de readmissão, presença de demência, creatinina de admissão maior que 1,48 mg/dl e necessidade de vasopressores foram associadas com maior mortalidade tardia na árvore de sobrevida.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e redação do manuscrito: Dutra GP, Gomes BFO, Junior PRC, Petriz JLF, Nascimento EM, Pereira BB, 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 da tese de mestrado de Giovanni Possamai Dutra pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1):1-33. doi: 10.1590/s0066-782x2012001000001.
2. Martínez RB, Isla JA, Alberio MJM. Mortalidad por Insuficiencia Cardíaca en España, 1977-1998. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(3):219-26. doi: 10.1016/s0300-8932(02)76589-5.
3. Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT, et al. A 10-Year Trend Analysis of Heart Failure in the Less Developed Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(2):222-31. doi: 10.36660/abc.20180321.
4. Albuquerque DCD, Souza JDD, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq. Bras. Cardiol.* 2015;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of Heart Failure Patients with Mid-Range Left Ventricular Ejection Fraction-a Report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1258-69. doi: 10.1002/ehf.807.
7. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
8. Rupert G, Miller JR. *Survival Analysis.* Hoboken: John Wiley & Sons; 1997.
9. Tarone RE, Ware J. On Distribution-Free Tests for Equality of Survival Distribution. 1977. *Biometrika.* 64(1):156-60. doi: 10.2307/2335790.
10. R Foundation. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2019.
11. Altaie S, Khalife W. The Prognosis of Mid-Range Ejection Fraction Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESC Heart Fail.* 2018;5(6):1008-16. doi: 10.1002/ehf2.12353.
12. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and Long-Term Prognosis of Patients with Heart Failure and Mid-Range Ejection Fraction Compared with Reduced and Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):685-94. doi: 10.1002/ehf2.12283.
13. Hsieh EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Eapen ZJ, Xian Y, Schwamm LH, Bhatt DL, Fonarow GC. Relationship Between Sex, Ejection Fraction, and B-type Natriuretic Peptide Levels in Patients Hospitalized with Heart Failure and Associations with Inhospital Outcomes: Findings from the Get with The Guideline-Heart Failure Registry. *Am Heart J.* 2013;166(6):1063-1071.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.08.029.
14. Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes AC, Millett ERC, et al. Temporal Trends and Patterns in Mortality After Incident Heart Failure: A Longitudinal Analysis of 86 000 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2019;4(11):1102-111. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3593.
15. Yaku H, Kato T, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes of Functional Decline During Hospitalisation in Very Old Patients with Acute Decompensated Heart Failure: An Observational Study. *BMJ Open.* 2020;10(2):e032674. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032674.
16. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in Comorbidity, Disability, and Polypharmacy in Heart Failure. *Am J Med.* 2011;124(2):136-43. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.08.017.
17. Kristensen SL, Jhund PS, Køber L, Preiss D, Kjekshus J, McKelvie RS, et al. Comparison of Outcomes After Hospitalization for Worsening Heart Failure, Myocardial Infarction, and Stroke in Patients with Heart Failure and Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(2):169-76. doi: 10.1002/ehf.211.
18. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito FS, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq. Bras. Cardiol.* 2018;111(2):230-89.
19. Ranasinghe I, Wang Y, Dharmarajan K, Hsieh AF, Bernheim SM, Krumholz HM. Readmissions After Hospitalization for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia Among Young and Middle-Aged Adults: A Retrospective Observational Cohort Study. *PLoS Med.* 2014;11(9):e1001737. doi: 10.1371/journal.pmed.1001737.
20. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal Impairment, Worsening Renal Function, and Outcome in Patients with Heart Failure: An Updated Meta-Analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehu386.
21. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation.* 2010;121(23):2592-600. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886473.
22. Lagu T, Pekow PS, Shieh MS, Stefan M, Pack QR, Kashef MA, et al. Validation and Comparison of Seven Mortality Prediction Models for Hospitalized Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(8). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002912.
23. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting Survival in Heart Failure: A Risk Score Based on 39 372 Patients from 30 Studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.
24. Kwon JM, Kim KH, Jeon KH, Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Artificial Intelligence Algorithm for Predicting Mortality of Patients with Acute Heart Failure. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219302. doi: 10.1371/journal.pone.0219302.



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

Prognóstico de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária: Uma História ou uma Versão?

Prognosis of Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction: A Story or a Version?

Adriana Lopes Latado^{1,2} 

Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Medicina da Bahia,¹ Salvador, BA – Brasil

Universidade Federal da Bahia – Hospital Universitário Professor Edgard Santos,² Salvador, BA – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Mortalidade por Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária

A categoria “insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção intermediária” (ICFEi), ou seja, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) entre 40-49%, foi descrita pela primeira vez em 2016 nas Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia sobre a síndrome.¹ A partir daí, grande parte da comunidade cardiológica mundial adotou a classificação da IC em três categorias de FEVE (reduzida, intermediária e preservada), incluindo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018),² apesar das incertezas existentes sobre o real significado da nova classificação e, mais importante, qual seria o impacto da identificação do subgrupo ICFEi na prática clínica. Diferentemente da maioria, a American Heart Association e o American College of Cardiology (2013) têm utilizado a terminologia IC ‘borderline’ com FEVE preservada (ICFEp) para definir pacientes com FEVE entre 41 e 49%, o que não foi atualizado no documento de 2017.^{3,4}

Nesse contexto, em 2021, diversas sociedades internacionais de cardiologia publicaram um relatório propondo uma definição e classificação universal da IC. Em relação à classificação por FEVE, embora atrativa do ponto de vista clínico e epidemiológico, os autores revisaram as limitações de seu uso sob diferentes aspectos e propuseram categorias de IC nas quais a estratégia terapêutica seria diferente. ICFEi passou a ser sinônimo de IC com FEVE “levemente reduzida”, o que também foi adotado pela atualização das Diretrizes Brasileiras de IC, 2021.^{5,6}

Nos últimos anos, um grande volume de pesquisas clínicas tem sido publicado para compreender melhor a população com ICFEi quanto à sua morbidade e prognóstico. Os pacientes classificados como ‘intermediários’ parecem apresentar uma sobreposição nas características clínicas, biomarcadores, achados de imagem cardíaca e desfechos clínicos em comparação com aqueles com IC com FEVE reduzida (ICFEr) e ICFEp havendo, entretanto, uma tendência de maior similaridade com pacientes portadores de ICFEr. Pacientes

com ICFEi, como ICFEr, são mais jovens do que em ICFEp e apresentam maior prevalência de cardiopatia isquêmica e sexo masculino, enquanto, em geral, apresentam menor proporção de fibrilação atrial.^{1,7} No entanto, essa descrição pode variar dependendo na coorte estudada ou nos cenários clínicos avaliados (por exemplo, pacientes ambulatoriais ou internados).⁷

Em relação aos desfechos clínicos, estudos observaram maior mortalidade total na ICFEr, e os pacientes com ICFEi, em geral, estavam na situação intermediária ou mais próxima dos casos de ICFEp.^{8,9} Por outro lado, uma metanálise recente (2021) de 27 estudos prospectivos encontrou que a mortalidade anual total foi significativamente menor na ICFEi (37,5%) do que na ICFEr (43,7%) e na ICFEp (47,3%). A mortalidade cardiovascular, por sua vez, foi menor na ICFEp, maior na ICFEr e intermediária na ICFEi, grupo que teve a menor incidência de internação por IC.¹⁰

O prognóstico da IC, por outro lado, não está necessariamente relacionado à FEVE.⁵ A ICFEi representa, em média, 10-20% dos casos de IC e, em muitos pacientes, a FEVE intermediária representa um estado transitório e dinâmico, no qual se pode estar diante de uma recuperação de ICFEr ou de uma piora em direção à ICFEr.^{5,11} O tema ainda é bastante controverso, sendo necessários novos estudos, envolvendo populações de diferentes regiões geográficas e cenários clínicos variados.

Nesta edição, Dutra et al.,¹² avaliaram o prognóstico de uma coorte ambispectiva de 519 pacientes com IC descompensada internados na unidade de terapia intensiva de um único centro brasileiro durante um seguimento médio de quase três anos.¹² Do total da amostra, 27,0%, 25,4% e 47,6% tinham ICFEi, ICFEp e ICFEr, respectivamente. A média de idade foi elevada, sendo os pacientes com ICFEi e ICFEr levemente mais jovens do que aqueles com ICFEp, mas sem significância estatística. Semelhante a outros artigos, sexo masculino foi mais frequente em ICFEi e ICFEr, e a fibrilação atrial foi significativamente mais prevalente na ICFEp. A mortalidade intra-hospitalar foi alta (14,5%), predominantemente por causas não cardiovasculares, assim como a mortalidade a longo prazo (52,3%). Os autores observaram menor mortalidade na ICFEi em relação à ICFEr, o que foi estatisticamente significativo. Além disso, finalmente, eles identificaram ‘padrões’ (grupos de variáveis) associados à pior sobrevida, sendo a combinação idade de admissão > 77 anos e necessidade de terapia vasopressora a de pior prognóstico. Demência, IC prévia, readmissão hospitalar e creatinina sérica basal > 1,48 mg/dL também foram associados, isoladamente ou em grupos, a maior mortalidade no seguimento tardio.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Insuficiência Cardíaca/epidemiologia; Prognóstico; Volume Sistólico; Fibrilação Atrial; Mortalidade

Correspondência: Adriana Lopes Latado •

Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Medicina da Bahia – Sede Master. Praça XV de novembro, s/n - Largo do Terreiro de Jesus. CEP 40026-010. Salvador, Bahia, Brazil
E-mail: adrianalatado@cardiol.br

DOI: : <https://doi.org/10.36660/abc.20220170>

O estudo de Dutra et al.,¹² é útil e pertinente para investigar um conteúdo tão atual e controverso em representantes da população brasileira. Algumas limitações impedem conclusões definitivas, a maioria já discutida pelos autores na publicação, mas o estudo acrescenta informações que agregam dados anteriores, também exploratórios em sua maioria, no avanço da compreensão da ICFei. Em 2021, Petersen et al. publicaram os resultados do seguimento de uma coorte prospectiva (n=380) de IC descompensada internada em hospital terciário do Rio Grande do Sul, Brasil, na qual 31,8%, 16,6% e 51,6% apresentavam ICFeR, ICFei e ICFeP, respectivamente.¹³ Os pacientes eram mais jovens e apresentaram menor mortalidade hospitalar (7,6%) do que no estudo de Dutra et al.¹² Para a mortalidade total a longo

prazo (desfecho primário), os índices também foram elevados, sem detectar diferenças entre as categorias de IC. A causa cardiovascular foi a principal responsável pelos óbitos observados e, em modelos exploratórios multivariados, a ICFei e a ICFeR foram associadas a maior risco de mortalidade cardiovascular.

Embora o estudo de Dutra et al.,¹² não conclua definitivamente sobre as características clínicas, etiológicas ou prognósticas da ICFei, seus dados alimentam a lacuna de conhecimento sobre esse subgrupo de pacientes com IC. Em breve, esperamos que novas e consistentes evidências científicas nos informem se os pacientes com ICFei são intermediários de dois extremos ou, de fato, de um subgrupo específico.

Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-e327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
5. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;51071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
6. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
7. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e003875. doi: 10.1161/circheartfailure.117.003875.
8. Bozkurt B, Ezekovitz J. Substance and Substrate: LVEF and Sex Subgroup Analyses of PARAGON-HF and PARADIGM-HF Trials. *Circulation*. 2020;141:362-6. DOI: 10.1161/circulationaha.120.045008362.
9. Bhambhani V, Kizer JR, Lima JAC, van der Harst P, Bahrami H, Nayor M, et al. Predictors and Outcomes of Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*; 20(4): 651-9. doi:10.1002/ejhf.1091.
10. Liang M, Bian B, Yang Q. Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):5-17. doi: 10.1002/clc.23754.
11. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Outcomes for Heart Failure Patients with a Mid-Range Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12): 1597-605. doi:10.1002/ejhf.879.
12. Dutra GP, Gomes BFO, Resende P, Petriz JLF, Nascimento EM, Pereira BB, et al. Mortality from Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(4):694-700.
13. Petersen LC, Danzmann LC, Bartholomay E, Bodanese LC, Donay BG, Magedanz EH, et al. Sobrevida de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda e Fração de Ejeção Intermediária em um País em Desenvolvimento – Estudo de Coorte no Sul do Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(1):14-23. doi: 10.36660/abc.20190427.



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

Microalbuminúria e seu Significado Prognóstico em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda com Fração de Ejeção Preservada, Intermediária e Reduzida

Microalbuminuria and its Prognostic Significance in Patients with Acute Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction

Ömer Doğan Alataş,¹ Murat Biteker,² Ahmet Demir,¹ Birdal Yıldırım,¹ Ethem Acar,¹ Kemal Gökçek,¹ Aysel Gökçek²

Muğla Sıtkı Koçman University, Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine,¹ Muğla – Turquia

Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,² Muğla – Turquia

Resumo

Fundamento: A prevalência e o significado da microalbuminúria não foram bem estudados em pacientes com diferentes subtipos de insuficiência cardíaca.

Objetivo: A prevalência e o significado da microalbuminúria não foram bem estudados em pacientes com diferentes subtipos de insuficiência cardíaca. Portanto, nosso objetivo foi investigar a frequência e o valor prognóstico da microalbuminúria em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca aguda (ICA) com fração de ejeção preservada (ICFEp), fração de ejeção de faixa média (ICFEfm) e fração de ejeção reduzida (ICFEr).

Métodos: Todos os pacientes adultos consecutivos encaminhados ao hospital devido a ICA entre junho de 2016 e junho de 2019 foram inscritos. A microalbuminúria é definida como o nível de albumina urinária para relação de creatinina (AURC) na faixa de 30–300 mg/g. A mortalidade hospitalar foi o critério de valoração deste estudo.

Resultados: Dos 426 pacientes com ICA (idade média de 70,64 ± 10,03 anos, 53,3% do sexo feminino), 50% tinham ICFeR, 38,3% tinham ICFeP e 11,7% tinham ICFeFm na apresentação. A prevalência de microalbuminúria foi de 35,2%, 28,8% e 28,0% em ICFeR, ICFeP e ICFeFm, respectivamente. Um total de 19 (4,5%) pacientes morreram durante o curso intra-hospitalar, e a mortalidade intra-hospitalar foi maior em pacientes com ICFeR (6,6%) em comparação com pacientes com ICFeP (2,5%) e ICFeFm (2,0%). A análise multivariada mostrou que a presença de microalbuminúria previu mortalidade intra-hospitalar em pacientes com ICFeR e ICFeFm, mas não em ICFeP.

Conclusão: Embora a microalbuminúria fosse comum em todos os subgrupos de pacientes com ICA, descobriu-se que ela prediz o prognóstico apenas em pacientes com ICFeR e ICFeFm.

Palavras-chave: Albuminúria/fisiopatologia; Prognóstico; Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Hospitalização; Adultos; Mortalidade.

Abstract

Background: The prevalence and significance of microalbuminuria have not been well studied in patients with different heart failure subtypes.

Objective: The prevalence and significance of microalbuminuria have not been well studied in patients with different heart failure subtypes. Therefore, we aimed to investigate the frequency and prognostic value of microalbuminuria in patients hospitalized for acute heart failure (AHF) with preserved ejection fraction (HFpEF), mid-range ejection fraction (HFmrEF), and reduced ejection fraction (HFrEF).

Methods: All consecutive adult patients referred to the hospital due to AHF between June 2016 and June 2019 were enrolled. Microalbuminuria is defined as urinary albumin to creatinine ratio (UACR) level in the range of 30–300 mg/g. Hospital mortality was the endpoint of this study.

Results: Of the 426 AHF patients (mean age 70.64 ± 10.03 years, 53.3 % female), 50% had HFrEF, 38.3% had HFpEF, and 11.7% had HFmrEF at presentation. The prevalence of microalbuminuria was 35.2%, 28.8%, and 28.0% in HFrEF, HFpEF, and HFmrEF, respectively. A total of 19 (4.5%) patients died during the in-hospital course, and in-hospital mortality was higher in HFrEF patients (6.6%) compared to patients with HFpEF (2.5%) and HFmrEF (2.0%). Multivariate analysis showed that the presence of microalbuminuria predicted in-hospital mortality in patients with HFrEF and HFmrEF but not in HFpEF.

Correspondência: Ömer Doğan Alataş •

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi - Orhaniye Mah. Haluk Özsoy Cad. 48000/MUĞLA

E-mail: omerdoganalatas@gmail.com

Artigo recebido em 24/10/2020, revisado em 02/05/2021, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201144>

Conclusion: Although microalbuminuria was common in all subgroups of AHF patients, it has been found to predict prognosis only in patients with HFrEF and HFmrEF.

Keywords: Albuminuria/physiopathology; Prognosis; Heart Failure; Stroke Volume; Hospitalization; Adults; Mortality.

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

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) foi classificada em três grupos com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nas diretrizes atuais; IC com FE reduzida (ICFEr), IC com FE de faixa média (ICFEfm) e IC com FE preservada (ICFEp).¹ A insuficiência cardíaca aguda (ICA), que pode ser desenvolvida em todos os tipos de IC, é uma causa significativa de mortalidade e custos de saúde em países industrializados e em desenvolvimento.^{2,3} Apesar dos avanços no manejo da ICA nas últimas décadas, 4% a 7% dos pacientes morrem durante a internação, e metade deles morre em cinco anos.^{4,5} Portanto, a predição precoce da mortalidade é essencial para o manejo de pacientes com ICA, e existem muitas variáveis clínicas e laboratoriais que predizem a mortalidade na ICA.⁶⁻⁸

Embora a disfunção renal também tenha sido associada ao aumento do risco de mortalidade na ICFEp,⁹ estudos anteriores apresentaram achados conflitantes sobre a importância da doença renal crônica na ICFEp em comparação com a ICFEr;^{10,11} e a importância das funções renais na ICFEfm não é clara. O aumento da excreção urinária de albumina, que pode ser um marcador de inflamação, disfunção endotelial e ativação do sistema renina-angiotensina, é um preditor de mortalidade e eventos adversos na população em geral,¹² em pacientes com diabetes¹³ e hipertensão.¹⁴ A relação albumina/creatinina urinária (AURC) em uma amostra de urina aleatória é aceita como um método mais útil para avaliar as funções renais e evita limitações de outros testes, como a taxa de filtração glomerular.¹⁵ Na insuficiência cardíaca crônica, mesmo a disfunção renal leve, determinada pela presença de microalbuminúria (definida como níveis de albumina urinária maiores ou iguais a 30-300 mg na coleta de urina de 24 h ou AURC de > 30-300 mg/g em amostra aleatória de urina), está associada a resultados adversos.¹⁶ Existem, no entanto, poucos relatórios que examinaram o efeito prognóstico do AURC em pacientes com ICA. Além disso, a prevalência e a significância da microalbuminúria não foram comparadas em ICFEr, ICFEfm e ICFEp. Portanto, nosso objetivo foi examinar a prevalência e a importância da microalbuminúria em pacientes com ICA secundária a ICFEr, ICFEfm e ICFEp.

Métodos

Os dados de pacientes consecutivos hospitalizados por ED devido a ICA entre junho de 2016 e junho de 2019 foram registrados retrospectivamente. Este estudo foi conduzido no Hospital Universitário Muğla Sıtkı Koçman e aprovado pelo conselho de revisão institucional local.

Critério de inclusão

Todos os pacientes adultos (≥ 18 anos) admitidos em nosso pronto-socorro com sinais e/ou sintomas de ICA e com níveis

aumentados de peptídeo natriurético tipo B-N-Terminal (NT-proBNP) foram incluídos.

Critério de exclusão

Pacientes que não tiveram avaliação de AURC, LVEF ou NT-proBNP na admissão, pacientes com idade <18 anos, pacientes em diálise e pacientes com alta o domicílio foram excluídos.

Coleta de dados e definições

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a FEVE; pacientes com FEVE <50% foram definidos como ICFEr, pacientes com FEVE de 40-49% foram descritos como ICFEfm e pacientes com FEVE <40% foram definidos como ICFE. Além disso, os critérios ecocardiográficos de disfunção diastólica ou doença cardíaca estrutural também foram necessários para determinar a ICFEP.

As características demográficas e as comorbidades dos pacientes foram coletadas e anotadas no banco de dados do hospital. As definições das variáveis demográficas são fornecidas na Tabela 1. Além disso, amostras de sangue e urina foram obtidas na admissão, incluindo NT-proBNP e níveis estimados da taxa de filtração glomerular (eTFG).¹⁷

A albuminúria foi definida de acordo com a relação albumina/creatinina na urina: normoalbuminúria: <30 mg/g, microalbuminúria: 30 -299 mg/g, macroalbuminúria: > 300 mg/g. O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar.

Análise estatística

Os dados foram analisados usando SPSS para Windows (versão 24; SPSS Inc, Chicago, IL). Um valor de $P \leq 0,05$ foi considerado significativo. As análises de regressão univariada e multivariada foram realizadas para estudar o efeito de vários fatores de risco, incluindo microalbuminúria e macroalbuminúria, no desfecho primário.

Resultados

Um total de 586 pacientes adultos com ICA foram admitidos em nosso Pronto Socorro durante o período do estudo. No entanto, 24 pacientes sem dados de FEVE, 56 pacientes sem dados do NT-proBNP ou AURC, 64 pacientes que receberam alta para casa e 16 pacientes com doença renal em estágio terminal foram excluídos do estudo (Figura 1). A população final do estudo incluiu 426 pacientes (idade média de $70,64 \pm 10,03$ anos, 53,3% do sexo feminino).

Comparação das características basais em subgrupos de insuficiência cardíaca

Entre a população do estudo, 50% tinham ICFEr, 38,3% tinham ICFEp e 11,7% tinham ICFEfm.

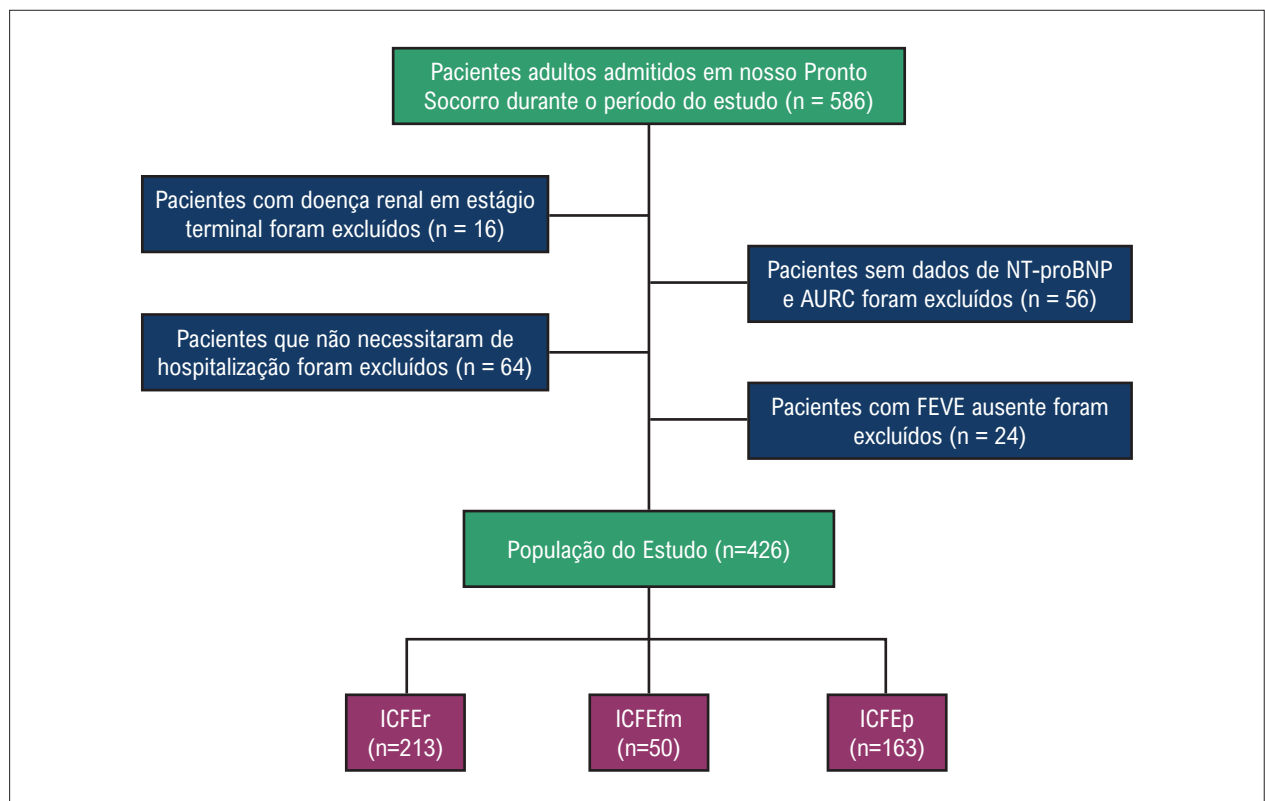


Figura 1 – Fluxograma do participante. NT-proBNP: peptídeo natriurético tipo B-N-Terminal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AURC: albumina urinária para relação de creatinina; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEfm: insuficiência cardíaca com fração de ejeção de faixa média; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

As características basais dos pacientes são apresentadas na Table 1. Os pacientes com ICFEp eram mais velhos, tinham um índice de massa corporal mais alto e eram mais propensos a serem mulheres. Os pacientes com ICFEr eram mais jovens, tinham níveis de NT-pro-BNP e AURC na admissão significativamente mais altos, tinham pressão arterial sistólica mais baixa, mas frequência cardíaca mais alta na apresentação. Pacientes com ICFEfm tinham um perfil de biomarcador intermediário e fenótipo intermediário para comorbidades. Pacientes com ICFEfm diferiam de ICFEp e ICFEr, pois eram mais frequentemente do sexo masculino e tinham maior probabilidade de ter história de doença arterial coronariana.

Dos 426 pacientes, 185 (43,4%) tinham AURC aumentado na admissão; 136 pacientes tinham (31,9%) microalbuminúria, 49 pacientes tinham macroalbuminúria (11,5%) e 241 (56,6%) pacientes tinham normoalbuminúria. Não houve diferenças significativas na prevalência de normo-, micro- e macroalbuminúria em pacientes com ICFEp e ICFEr. No entanto, em comparação com ICFEp e ICFEfm, os pacientes com ICFEr eram mais propensos a ter micro e macroalbuminúria e eram menos propensos a normoalbuminúria (Figura 2). A prevalência de microalbuminúria foi de 35,2%, 28,8% e 28,0% em ICFEr, ICFEp e ICFEfm, respectivamente. A prevalência de microalbuminúria foi de 13,1%, 9,8% e 10% em ICFEr, ICFEp e ICFEfm, respectivamente.

Comparação de resultados

Não houve diferença no tempo de internação hospitalar entre os pacientes com ICFEp, ICFEfm ou ICFEr. Um total de 19 (4,5%) pacientes morreram durante o curso intra-hospitalar, e a mortalidade intra-hospitalar foi maior em pacientes com ICFEr (6,6%) em comparação para pacientes com ICFEp (2,5%) e ICFEfm (2,0%) ($p = 0,004$).

Preditores de mortalidade hospitalar

A análise multivariada mostrou que o NT-pro-BNP e a macroalbuminúria foram associados à mortalidade hospitalar em todos os grupos com FEVE (Table 2). Doença arterial coronariana, sexo masculino e diabetes mellitus predisseram mortalidade intra-hospitalar apenas em pacientes com ICFEfm, enquanto a fibrilação atrial previu mortalidade intra-hospitalar apenas em pacientes com ICFEr. A idade avançada foi um preditor independente de mortalidade hospitalar em pacientes com ICFEr e ICFEp.

Microalbuminúria e prognóstico

A presença de microalbuminúria na admissão foi associada à mortalidade intra-hospitalar em pacientes com ICFEr e ICFEfm, mas não em pacientes com ICFEp. Pacientes com microalbuminúria e macroalbuminúria tiveram risco 1,94 e 2,45 vezes maior, respectivamente, de mortalidade hospitalar em comparação com pacientes com normoalbuminúria na ICFEr. Em comparação com pacientes com normoalbuminúria,

Tabela 1 – Dados demográficos e características dos pacientes

	ICFEr (n = 213)	ICFEfm (n = 50)	ICFEp (n = 163)	valor p
Sexo feminino	110 (51,6)	22 (44,0)	95 (58,3)	<0,001
Idade	68,09 ± 9,58	70,85 ± 10,15	72,83 ± 10,70	0,015
Fumar	40 (18,8)	10 (20,0)	30 (18,4)	0,344
Uso de álcool	10 (4,7)	3 (6,0)	8 (4,9)	0,632
Índice de massa corporal, kg/m²	27,56 ± 5,66	28,98 ± 5,92	29,43 ± 6,24	0,004
Comorbidades				
Fibrilação atrial	65 (30,5)	15 (30,0)	50 (30,7)	0,845
Hipertensão	160 (75,2)	38 (76,0)	121 (74,2)	0,921
Diabetes mellitus	63 (29,6)	14 (28,0)	45 (27,6)	0,814
Doença renal crônica	25 (11,7)	5 (10,0)	16 (9,8)	0,623
Doença arterial coronária	95 (44,6)	26 (52,0)	66 (40,5)	0,014
Doença cerebrovascular	10 (4,7)	3 (6,0)	12 (7,4)	0,131
DPOC	21 (9,9)	5 (10,0)	15 (9,2)	0,755
Sinais e sintomas				
Dispneia, classe NYHA III/IV	171 (80,3)	42 (84,0)	134 (82,2)	0,510
Palpitação	130 (61,1)	30 (60,0)	105 (64,4)	0,212
Inchaço do tornozelo	70 (32,9)	15 (30,0)	51 (31,3)	0,815
Dor no peito	60 (28,2)	20 (40,0)	43 (26,4)	0,004
Exame físico				
Pressão arterial sistólica, mmHg	122,5 ± 15,41	131,22 ± 20,66	132,30 ± 20,11	0,001
Pressão arterial diastólica, mmHg	79,12 ± 11,96	80,10 ± 12,07	80,65 ± 11,86	0,109
Frequência cardíaca, bpm	88,75 ± 18,23	82,36 ± 18,05	82,55 ± 17,98	<0,001
Crepitações pulmonares	160 (75,2)	37 (74,0)	119 (73,0)	0,081
Laboratório				
NT-ProBNP, pg/ml	5859 (1896 - 11857)	3421 (1104-8455)	2544 (986 - 5487)	<0,001
Glicose, mg/dl	118 (94 - 158)	120 (96 - 161)	119 (95 - 159)	0,742
BUN, mg/dl	22 (18 - 37)	23 (17 - 35)	22 (16 - 36)	0,291
Creatinina sérica, mg/dl	1,2 (0,8 - 1,7)	1,2 (0,8 - 1,8)	1,1 (0,7 - 1,7)	0,366
Hemoglobina, g/dl	12,5 (10,1 - 14,5)	12,6 (10,5 - 13,5)	12,4 (10,8 - 14,2)	0,113
AURC	12,5 (5,9 - 1357,7)	10,3 (2,9 - 725,7)	10,1 (4,5 - 878,7)	0,001
eTFG (mL/min/1,73 m ²)	68,7 ± 21,6	70,9 ± 21,3	70,7 ± 22,5	0,032
Internação Hospitalar, mediana, dias	8	7	7	0,106
Mortalidade hospitalar	14 (6,6)	1 (2,0)	4 (2,5)	0,003

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, número (%) ou mediana e intervalo interquartil. ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEfm: insuficiência cardíaca com fração de ejeção de faixa média; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NYHA: New York Heart Association; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; NT-proBNP: peptídeo natriurético do tipo pro B do terminal N; BUN: nitrogênio da ureia no sangue; AURC: relação albumina/creatinina urinária; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada.

pacientes com microalbuminúria e macroalbuminúria tiveram 1,56 e 1,92 vezes maior risco de mortalidade hospitalar em ICFEfm, respectivamente.

Discussão

Nosso estudo tem várias importantes implicações clínicas: (i) Dos pacientes hospitalizados com ICA, 50%

tinham ICFEr, 11,7% tinham ICFEfm e 38,3% tinham ICFEp. (ii) 43,4% dos pacientes apresentavam AURC anormal na admissão ao PS. (iii) Os valores de NT-proBNP e AURC e as taxas de mortalidade hospitalar foram os mais elevados em pacientes com ICFEr. (iv) A prevalência de micro e macroalbuminúria em ICFEp foi semelhante a ICFEfm e menor do que ICFEr. (v) A prevalência de microalbuminúria foi de 35,2%, 28,8% e 28,0% em ICFEr,

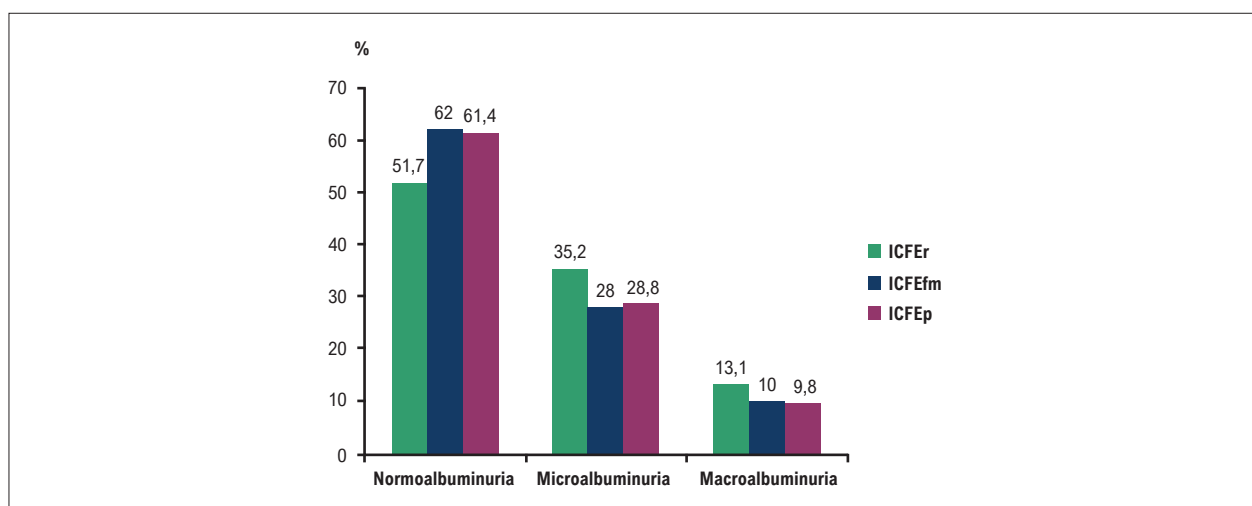


Figura 2 – Comparação da prevalência de normo-, micro- e macroalbuminúria em relação aos subtipos de insuficiência cardíaca. ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEfm: insuficiência cardíaca com fração de ejeção de faixa média; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Tabela 2 – Preditores de mortalidade hospitalar em subtipos de IC

	ICFEr		ICFEfm		ICFEp	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Doença arterial coronária	2,10 (1,55-3,04)	0,065	3,45 (1,23-5,67)	0,043	1,49 (1,14-5,34)	0,089
NT-ProBNP	2,68 (1,23-7,75)	<0,001	2,12 (1,34-3,45)	0,011	2,01 (0,09-3,23)	0,022
Idade (por 10 anos)	1,75 (1,13-3,45)	0,016	1,13 (0,80-1,51)	0,076	3,12 (1,38-4,81)	0,019
Diabetes mellitus	1,21 (0,81-1,43)	0,121	2,34 (1,03-4,16)	0,043	1,20 (0,89-2,55)	0,291
Microalbuminúria	1,94 (0,91-4,21)	<0,001	1,56 (1,19-3,45)	0,001	1,25 (1,12-1,68)	0,124
Macroalbuminúria	2,45 (1,34-5,65)	<0,001	1,92 (1,23-2,98)	0,024	1,66 (1,34-3,84)	0,032
Doença renal crônica	1,15 (1,01-1,33)	0,293	1,32 (1,11-2,77)	0,101	1,23 (0,82-1,56)	0,451
Fibrilação atrial	1,07 (0,83-1,42)	0,013	1,23 (0,89-1,55)	0,234	1,33 (1,18-2,01)	0,098
Sexo masculino	1,22 (0,83-1,88)	0,462	3,31 (1,13-4,23)	0,001	0,89 (0,66-1,39)	0,453

ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEfm: insuficiência cardíaca com fração de ejeção de faixa média; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP: peptídeo natriurético do tipo pro B do terminal N.

ICFEp e ICFEfm, respectivamente. (vi) A microalbuminúria previu mortalidade intra-hospitalar em ICFEfm e ICFEr, mas não em ICFEp.

As doenças cardiovasculares e renais compartilham comorbidades e fatores de risco semelhantes. Estudos de coorte extensos mostraram que o aumento do AURC está associado ao desenvolvimento de IC na população em geral.¹⁸⁻²⁰ No entanto, a maioria dos estudos descreveu a importância do AURC em ICFEr, e os estudos que examinam os subtipos de HF separadamente apresentam achados divergentes.^{21,22} Em um estudo comunitário, Naylor et al.,²¹ descobriram que a microalbuminúria foi associada a um risco aumentado de ICFEr incidente, mas não ICFEp.²¹ Em contraste, o estudo de coorte PREVEND mostrou que AURC mais alta estava mais fortemente associada a ICFEp incidente do que ICFEr.²² Em uma pesquisa recente com 24433 pacientes, a associação entre AURC e ICFEp foi maior do que ICFEr após 9,3 anos de acompanhamento.²³

Os testes de função renal também estão associados a resultados adversos, independentemente da gravidade da doença em pacientes com IC estabelecida. No entanto, estudos que investigam o impacto da disfunção renal no prognóstico nos diferentes grupos de FEVE também apresentam resultados conflitantes.^{24,25} Em uma metanálise, Damman et al.,²⁴ mostraram que a disfunção renal crônica foi um preditor mais forte de mortalidade na ICFEp do que na ICFEr.²⁴ Em contraste, em uma metanálise de vinte e cinco estudos prospectivos, a disfunção renal foi um preditor mais forte de mortalidade em pacientes com ICFEr do que em ICFEp.²⁵ Ambas as metanálises definiram a doença renal crônica como um eTFG inferior a 60 ml/min /1,73m², e os estudos que examinam o valor prognóstico da microalbuminúria ou AURC em pacientes com IC crônica com diferentes grupos de FEVE são muito mais limitados.²⁶⁻³⁰ Em um estudo transversal, 72 pacientes com IC crônica foram inscritos, e a microalbuminúria foi observada em 40% dos pacientes com ICFEp e em 24% dos pacientes com ICFEr (p = 0,04).²⁶ No entanto, o impacto

Artigo Original

prognóstico da microalbuminúria não foi avaliado neste estudo. No estudo CHARM, que incluiu pacientes com IC crônica, a prevalência de micro e macroalbuminúria foi de 30% e 11%, respectivamente.²⁷ Ao estratificar em diferentes grupos de FEVE, 31% dos pacientes com FEVE $\leq 40\%$ tinham microalbuminúria, e 10% tinham macroalbuminúria. Dos pacientes com FEVE $> 40\%$, 29% tinham microalbuminúria e 12% macroalbuminúria. Os resultados do estudo CHARM também revelaram que a albuminúria foi um preditor de mortalidade. O risco associado ao AURC foi semelhante em pacientes com FEVE baixa e preservada.²⁷ No estudo GISSI-HF, micro e macroalbuminúria foram observados em 19,9% e 5,4% dos pacientes, respectivamente. O AURC previu mortalidade independentemente em pacientes com IC crônica.²⁸ No entanto, como 90,8% dos pacientes com GISSI-HF tinham FEVE $\leq 40\%$, uma análise separada para diferentes grupos de FEVE não foi realizada. No estudo CHART-2, 2.039 pacientes com IC crônica foram inscritos.²⁹ Os autores mostraram que não apenas a microalbuminúria, mas também a microalbuminúria subclínica, que foi definida como AURC 10,2–27,3 mg/g, estava significativamente associada a eventos cardiovasculares adversos em comparação com a normoalbuminúria, particularmente em pacientes com eTFG preservada ou levemente reduzido.²⁸ O estudo TOPCAT incluiu apenas pacientes com ICfEp para investigar o benefício da terapia com espironolactona.³⁰ Em uma análise de subgrupo do estudo TOPCAT, micro e macroalbuminúria conferiram um risco aumentado de 1,47 e 1,67 vezes para desfechos primários em ICfEp.³⁰

Embora se espere que a prevalência de disfunção renal seja maior em pacientes com ICA do que em pacientes com IC crônica, poucos estudos avaliaram a albuminúria no contexto de ICA. Em um estudo prospectivo de 115 pacientes com ICA, Koyama et al.,³¹ mostraram que 69% dos pacientes tinham AURC anormal na admissão (27% tinham macroalbuminúria, 42% tinham microalbuminúria).³¹ No entanto, no dia 7, 10% dos pacientes tinham macroalbuminúria e 30% tinham microalbuminúria. A resolução do AURC foi associada a diminuições nos níveis de NT-proBNP.³¹ A frequência de AURC anormal na admissão foi de 43,4% em nosso estudo, menor do que o estudo de Koyama e colegas. Essa diferença pode ser devido à idade mais jovem e menor carga de comorbidades em nosso estudo.

Nosso estudo demonstrou que a microalbuminúria na admissão no Pronto Socorro é um preditor independente de

mortalidade intra-hospitalar em ICfEfM e ICfEr, mas não em ICfEp. Em ICfEp, o prognóstico pode estar mais relacionado a comorbidades do que em ICfEfM e ICfEr, onde com subsequente disfunção renal pode ser mais pronunciada. A relação entre IC e albuminúria é complexa. É de natureza bidirecional, e os mecanismos responsáveis pela relação da microalbuminúria e o prognóstico na ICfEr e ICfEfM merecem investigações adicionais.

Limitações do estudo

Nosso estudo é limitado por seu desenho retrospectivo e por ter sido realizado em um único centro. Como as mudanças diárias no AURC não foram registradas, não pudemos examinar a relação entre as alterações no AURC e o prognóstico. Uma amostra única de urina foi usada para determinar o AURC, que pode flutuar.

Conclusões

Em pacientes com ICA, a microalbuminúria na admissão está associada ao aumento da mortalidade intra-hospitalar em ICfEfM e ICfEr. Mais estudos prospectivos são necessários para explorar o papel do AURC como um marcador prognóstico na ICA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Alataş OD; Obtenção de dados: Alataş OD, Demir A, Yıldırım B, Acar E, Gökçek K, Gökçek A; Análise e interpretação dos dados: Alataş OD, Gökçek K; Análise estatística: Biteker M, Acar E; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alataş OD, Biteker M.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(27):891-975.
2. Sasaki N, Kunisawa S, Ikai H, Imanaka Y. Differences between determinants of in-hospital mortality and hospitalisation costs for patients with acute heart failure: a nationwide observational study from Japan. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013753.
3. Salam A, Sulaiman K, Alsheikh A, Singh R, AlHabib KF, Al-zakwani KF, et al. Precipitating Factors for Hospitalization with Heart Failure: Prevalence and Clinical Impact Observations from the Gulf CARE (Gulf aCute heArt failuRe rEgistry). *Med Princ Pract*. 2019;2020;29(3):270-8. doi: 10.1159/000503334.
4. Adams Jr KF, Fonarow GC, Emerman CL, Lejemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209–16.

5. Fonarow GC, Abraham WT, Albert N, Gattis W, Gheorghiade M, Greenberg B, et al. Impact of evidence-based heart failure therapy use at hospital discharge on treatment rates during follow-up: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:345A.
6. Moleerergpoom W, Hengrussamee K, Piyayotai D, Jintapakorn W, Sukhum P, Kunjara-Na-Ayudhya R, et al. Predictors of in-hospital mortality in acute decompensated heart failure (Thai ADHERE). *J Med Assoc Thai*. 2013;96(2):157-64.
7. Parissis JT, Mantziari L, Kaldoglou N, Ikonomidis I, Nikolaou M, Mebazaa N, et al. Gender-related differences in patients with acute heart failure: management and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):185-9.
8. Castello LM, Molinari L, Renghi A, Peruzzi E, Capponi A, Avanzi GC, et al. Acute decompensated heart failure in the emergency department: Identification of early predictors of outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7401.
9. Givertz MM, Postmus D, Hillege HL, Mansoor GA, Massie BM, Davison BA, et al. Renal function trajectories and clinical outcomes in acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7(5):59-67.
10. Casado J, Sánchez M, Garcés V, Manzano L, Cerqueiro JM, Epelde F, et al; RICA Investigators Group. Influence of renal dysfunction phenotype on mortality in decompensated heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017;243:332-9.
11. Park CS, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Choi DJ, Park HA, et al.; KorHF Investigators. Relation of Renal Function with Left Ventricular Systolic Function and NT-proBNP Level and Its Prognostic Implication in Heart Failure with Preserved versus Reduced Ejection Fraction: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Korean Circ J*. 2017;47(5):727-41.
12. Chong J, Fotheringham J, Tomson C, Ellam T. Renal albumin excretion in healthy young adults and its association with mortality risk in the US population. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(3):458-64. doi: 10.1093/ndt/gfy242.
13. Lunetta M, Infantone L, Calogero AE, Infantone E. Increased urinary albumin excretion is a marker of risk for retinopathy and coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;40(1):45-51.
14. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003;139(9):901-6.
15. Takahashi S, Tanaka F, Yonekura Y, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, et al. The urine albumin-creatinine ratio is a predictor for incident long-term care in a general population. *PLoS One*. 2018;13(3):e0195013.
16. Villacorta H, Ferradaes P de V, Mesquita ET, Nobrega AC. Microalbuminuria is an independent prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1):62-9. doi:10.1590/s0066-782x2011005000120.
17. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007;53(4):766-72.
18. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang T, Fox C, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112(7):969-75.
19. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 2005;293(13):1609-16.
20. Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L, Riserus U, Larsson A, Basu S, et al. Low-grade albuminuria and the incidence of heart failure in a community-based cohort of elderly men. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1739-45.
21. Nayor M, Larson MG, Wang N, Santhanakrishnan R, Lee DS, Tsao CW, et al. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(5):615-23.
22. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors A, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. *Eur Heart J*. 2013;34(19):424-31.
23. Bailey LN, Levitan EB, Judd SE, Sterling MR, Goyal P, Cushman M, et al. Association of Urine Albumin Excretion With Incident Heart Failure Hospitalization in Community-Dwelling Adults. *JACC Heart Fail*. 2019;7(5):394-401.
24. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-69.
25. McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, Squire I, Komajda M, Bayes-Genis A, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circ Heart Fail*. 2012;5(3):309-14.
26. Orea-Tejeda A, Colín-Ramírez E, Hernández-Gilsoul T, Castillo-Martínez L, Abasta-Jiménez M, Asensio Lafuente E, et al. Microalbuminuria in systolic and diastolic chronic heart failure patients. *Cardiol J*. 2008;15(2):143-9.
27. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2009;374(9689):543-50.
28. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, et al. GISSI-HF Investigators. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):65-72.
29. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, et al. CHART-2 Investigators. Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2014;78(9):2890-8.
30. Selvaraj S, Claggett B, Shah SJ, E, Anand I, Rouleau JL, O'Meara E, et al. Prognostic Value of Albuminuria and Influence of Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11(11):e00528.
31. Koyama S, Sato Y, Tanada Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Early evolution and correlates of urine albumin excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):227-32.



Microalbuminúria e o Risco de Mortalidade em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda

Microalbuminuria and the Risk of Mortality in Patients with Acute Heart Failure

Jerzy Beltowski¹ 

Departamento de Fisiopatologia - Universidade Médica de Lublin,¹ Lublin – Polônia

Minieditorial referente ao artigo: Microalbuminúria e seu Significado Prognóstico em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda com Fração de Ejeção Preservada, Intermediária e Reduzida

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica crônica e progressiva resultante de anormalidades estruturais ou funcionais do coração. Os sintomas e sinais mais comuns da IC são dispneia, fadiga, congestão pulmonar e periférica ou edema e distensão da veia jugular. A prevalência de IC aumenta continuamente devido à melhoria do tratamento e à redução da mortalidade a curto prazo em pacientes com síndromes coronarianas agudas, doenças cardíacas congênitas, envelhecimento populacional e melhora da sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca já desenvolvida pela ampla aplicação de medicamentos modernos modificadores da doença e dispositivos.¹

A insuficiência cardíaca aguda (ICA) é reconhecida quando os sintomas de IC aparecem no paciente sem história de IC prévia (IC *de novo*) ou quando os sintomas e sinais estão se exacerbando rapidamente em um paciente com IC previamente reconhecida (IC descompensada). A insuficiência cardíaca aguda é a causa mais comum de internações hospitalares não planejadas em pacientes idosos. A fisiopatologia de ambas as condições é semelhante, mas a IC *de novo* requer uma abordagem diagnóstica mais detalhada para encontrar a patologia subjacente. O tratamento inicial da ICA inclui diuréticos intravenosos e vasodilatadores de curta duração. A minoria dos pacientes com ICA apresenta choque cardiogênico associado a hipotensão e comprometimento grave da perfusão dos tecidos periféricos; o choque cardiogênico está associado a uma mortalidade muito maior do que a ICA sem choque. Enquanto o tratamento da IC crônica melhorou substancialmente as taxas de sobrevida, a evolução da ICA ainda é ruim, com altas taxas de mortalidade e reinternação hospitalar. A terapia atualmente usada é direcionada para reduzir a pré e pós-carga do coração e não visa a patologia subjacente específica em um determinado paciente, o que pode explicar a evolução insatisfatória dos resultados clínicos. Portanto, a terapia individualizada é muito apreciada, exigindo o estabelecimento de marcadores específicos.^{2,3}

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Albuminúria/fisiopatologia; Diuréticos/uso terapêutico; Peptídeos Natriuréticos/uso terapêutico; Volume Sistólico.

Correspondência: Jerzy Beltowski •

Department of Pathophysiology - Medical University of Lublin - Jaczewskiego 8b 20090 Lublin - Poland

E-mail: jerzy.beltowski@umlub.pl; jerzybel@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220172>

Neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Alataş et al. publicaram um interessante estudo sobre a microalbuminúria como marcador de mortalidade na ICA.⁴ Eles analisaram os dados de pacientes adultos admitidos no departamento de emergência com sinais e sintomas de ICA e aumento do peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP). Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE): preservada (FEVE >50%, ICFe_p), média (FEVE 40-49%, ICFe_m) e reduzida (FEVE <40%, ICFe_r) incluindo 213, 50 e 63 pacientes, respectivamente. As características demográficas e comorbidades foram coletadas no banco de dados do hospital. A albuminúria foi definida de acordo com a relação albumina/creatinina urinária (RAC): normoalbuminúria <30 mg/g, microalbuminúria 30-299 mg/ge macroalbuminúria >300 mg/g. A média de idade dos pacientes foi de 70,6 anos, sendo 53,3% do sexo feminino. Pacientes com ICFe_r apresentaram valores mais elevados de NT-proBNP e RAC do que pacientes com ICFe_m ou ICFe_p. Não houve diferenças significativas na prevalência de normo, micro e macroalbuminúria entre os grupos com ICFe_p e ICFe_m; no entanto, tanto a micro como a macroalbuminúria foram mais frequentes na FHrEF do que nos dois grupos restantes. Não houve diferença no tempo de internação entre os grupos. A mortalidade intra-hospitalar foi maior na ICFe_r (6,6%) do que na ICFe_m (2,0%) ou na ICFe_p (2,5%). De acordo com a análise multivariada, o NT-proBNP e a macroalbuminúria estiveram associados à mortalidade intra-hospitalar em todo o grupo. A microalbuminúria foi associada à mortalidade intra-hospitalar nos grupos ICFe_r e ICFe_m, mas não no grupo ICFe_p. O risco de mortalidade hospitalar em pacientes com ICFe_r foi 1,94 e 2,45 vezes maior naqueles com micro e macroalbuminúria, respectivamente, do que naqueles com normoalbuminúria. Micro e macroalbuminúria foram associadas a mortalidade 1,56 e 1,92 vezes maior em pacientes com ICFe_m.

A albuminúria está associada à IC incidente na população geral e maior mortalidade entre os pacientes com IC estabelecida.⁵ No entanto, a relação entre microalbuminúria e subtipos de IC com FE preservada e reduzida é mais controversa. Ainda menos se sabe sobre a microalbuminúria como marcador na ICA. Em 2013 Koyama et al.,⁶ examinaram a evolução da RAC durante a internação em 115 pacientes com IC descompensada.⁶ Eles observaram uma diminuição na prevalência de microalbuminúria e da média da RAC entre os dias 1 e 7 de internação, e essa diminuição foi correlacionada com a diminuição do NT-proBNP e da bilirrubina sérica. Não houve diferença na FEVE entre os subgrupos com normo, micro e macroalbuminúria; no entanto, o NT-

proBNP foi significativamente correlacionado com a RAC inicial. No entanto, a relação entre microalbuminúria e mortalidade não foi relatada. Recentemente, Wang et al.,⁷ examinaram a relação entre a concentração urinária de albumina e os resultados em 1.818 pacientes internados no hospital por ICAD. Os pacientes foram acompanhados por um período médio de 937,5 dias. A taxa composta de mortalidade, transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda foi 1,42 e 1,74 vezes maior em pacientes com micro e macroalbuminúria, respectivamente, do que naqueles sem albuminúria. Um modelo multivariado de regressão de Cox incluindo todas as variáveis significativamente associadas ao prognóstico demonstrou que micro e macroalbuminúria ainda eram os preditores significativos de mortalidade (taxa de risco 1,27 e 1,36, respectivamente). A análise de subgrupo demonstrou que a albuminúria predisser um risco maior de morte por todas as causas em pacientes com FEVE > 40%, mas não naqueles com FE < 40%. Assim, embora a microalbuminúria tenha sido associada a pior prognóstico em ambos os estudos,^{6,7} essa relação foi mais forte em pacientes com baixa FE no estudo de Alataş et al.,⁴ e naqueles com maior FE no estudo de Wang et al.,⁷ A razão para essa discrepância não é clara, entretanto, várias diferenças entre esses estudos devem ser destacadas. O estudo de Alataş et al.,⁴ incluiu pacientes com insuficiência cardíaca aguda (tanto de novo quanto descompensada), idade mais avançada (média de 70 anos) e TFGe mais baixa (média

de cerca de 70 ml/min) e avaliaram a mortalidade hospitalar. Em contraste, Wang et al.,⁷ examinaram apenas pacientes com IC descompensada, idade mais jovem (mediana de 57 anos), TFGe mais elevada (média de cerca de 90 ml/min) e avaliaram o desfecho dentro do período mediano de quase 3 anos. Além disso, a RAC foi relatado no estudo de Alataş et al.,⁴ enquanto apenas a concentração absoluta de creatinina urinária foi medida por Wang et al.,⁷ Muito recentemente, Matsumoto et al.,⁸ demonstraram que o risco de reinternação precoce (dentro de 1 ano) era maior em pacientes com ICAD e micro ou macroalbuminúria do que naqueles com normoalbuminúria. Na análise multivariada, RAC e BNP foram os preditores independentes de reinternação. No entanto, o valor preditivo da RAC em subgrupos categorizados de acordo com FE não foi examinado.⁸

Em conclusão, a microalbuminúria surge como um novo marcador promissor em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. O estudo de Alataş et al.,⁴ sugere que a microalbuminúria seja um preditor de mortalidade intrahospitalar, principalmente naqueles com fração de ejeção reduzida. Embora a relação precise entre RAC, FE e outros marcadores, como peptídeos natriuréticos cardíacos, possa diferir dependendo das características dos pacientes e desfechos de interesse, este estudo⁴ e outros recentes^{7,8} abrem uma nova área interessante de pesquisa e abordagem clínica individualizada.

Referências

1. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. Acute heart failure. *Nature Rev Dis Primers* 2020; 6:16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7.
2. Villacorta H, Villacorta AS, de Castro Villacorta LS, Xavier AR, Kanaan S, et al. Worsening renal function and congestion in patients with acute heart failure: A Study with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(4):715-24. doi: 10.36660/abc.20190465
3. Petersen LC, Danzmann LC, Bartholomay E, Bodanese LC, Donay DG, Magedanz EH, et al. Survival of patients with acute heart failure and mid-range ejection fraction in a developing country – A cohort study in south Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(1):14-23. doi: 10.36660/abc.20190427.
4. Alataş OD, Biteker M, Demir A, Yıldırım B, Acar E, Gökçek K, et al. Microalbuminuria and its Prognostic Significance in Patients with Acute Heart Failure With Preserved, MidRange, and Reduced Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(4):703-709. doi: 10.36660/abc.20201144.
5. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, et al.; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2014;78:122890-8. Epub 2014 Oct 30.
6. Koyama S, Sato Y, Tanada Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Early evolution and correlates of urine albumin excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):227-32. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000152
7. Wang Y, Zhao X, Zhai M, Fan C, Huang Y, Zhou Q, et al. Elevated urinary albumin concentration predicts worse clinical outcomes in hospitalized acute decompensated heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 3037-48. doi: 10.1002/ehf2.13399
8. Matsumoto Y, Orihara Y, Asakura M, Min KD, Okuhara Y, Azuma K, et al. Urine albumin-to-creatinine ratio on admission predicts early rehospitalization in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels.* 2022. doi: 10.1007/s00380-022-02025-y. Online ahead of print



Papel dos Níveis de Sódio na Fibrilação Atrial na Insuficiência Cardíaca: Jogador Ativo ou Bystander?

Role of Sodium Levels on Atrial Fibrillation in Heart Failure: Active Player or a Bystander?

Aydın Akyüz,¹ Derya Baykız,² Demet Özkaramanlı Gür,¹ Sümeyra Gökçek,¹ Muhammet Mucip Efe,¹ Şeref Alpsoy¹

Namık Kemal University Faculty of Medicine – Cardiology,¹ Tekirdag – Turquia

Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine – Cardiology,² Istanbul – Turquia

Resumo

Fundamento: A coexistência de hiponatremia e fibrilação atrial (FA) aumenta a morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). No entanto, não está estabelecido se a hiponatremia está relacionada à FA ou não.

Objetivo: O objetivo do nosso estudo foi buscar a possível associação de hiponatremia com FA em pacientes que apresentam IC com fração de ejeção reduzida (ICFrE).

Métodos: Este estudo observacional, transversal e unicêntrico incluiu 280 pacientes ambulatoriais consecutivos com diagnóstico de ICFr com 40% ou menos. Com base nas concentrações de sódio ≤ 135 mEq/L ou superior, os pacientes foram classificados em hiponatremia (n=66) e normonatremia (n=214). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: A média de idade foi de $67,6 \pm 10,5$ anos, 202 (72,2%) eram do sexo masculino, o nível médio de sódio no sangue foi de $138 \pm 3,6$ mEq/L e a fração de ejeção média foi de $30 \pm 4\%$. Ao todo, 195 (69,6%) pacientes foram diagnosticados com doença arterial coronariana. A FA foi detectada em 124 (44,3%) pacientes. A taxa de FA foi maior em pacientes com hiponatremia em comparação com aqueles com normonatremia (n=39 [59,1%] vs. n=85 [39,7%], $p=0,020$). Na análise de regressão logística, a hiponatremia não foi relacionada à FA (OR=1.022, IC 95%=0,785–1.330, $p=0,871$). Idade aumentada (OR=1.046, IC 95%=1.016–1.177, $p=0,003$), presença de DAC (OR=2.058, IC 95%=1,122–3.777, $p=0,020$), frequência cardíaca em repouso (OR=1.041, IC 95%=1.023–1.060, $p < 0,001$) e diâmetro do átrio esquerdo (OR=1.049, IC 95%=1.011–1.616, $p=0,002$) foram considerados preditores de FA.

Conclusão: A FA foi uma taxa mais elevada em pacientes ambulatoriais com ICFr e hiponatremia. No entanto, não há associação entre os níveis de sódio e FA em pacientes com ICFrE.

Palavras-chave: Hiponatremia; Fibrilação Atrial; Insuficiência Cardíaca.

Abstract

Background: The coexistence of hyponatremia and atrial fibrillation (AF) increases morbidity and mortality in patients with heart failure (HF). However, it is not established whether hyponatremia is related to AF or not.

Objective: Our study aims to seek a potential association of hyponatremia with AF in patients with reduced ejection fraction heart failure (HFrEF).

Methods: This observational cross-sectional single-center study included 280 consecutive outpatients diagnosed with HFrEF with 40% or less. Based on sodium concentrations ≤ 135 mEq/L or higher, the patients were classified into hyponatremia (n=66) and normonatremia (n=214). A p-value < 0.05 was considered significant.

Results: Mean age was 67.6 ± 10.5 years, 202 of them (72.2%) were male, mean blood sodium level was 138 ± 3.6 mEq/L, and mean ejection fraction was $30 \pm 4\%$. Of those, 195 (69.6%) patients were diagnosed with coronary artery disease. AF was detected in 124 (44.3%) patients. AF rate was higher in patients with hyponatremia compared to those with normonatremia (n=39 [59.1%] vs. n=85 [39.7%], $p=0.020$). In the logistic regression analysis, hyponatremia was not related to AF (OR=1.022, 95% CI=0.785–1.330, $p=0.871$). Advanced age (OR=1.046, 95% CI=1.016–1.177, $p=0.003$), presence of CAD (OR=2.058, 95% CI=1.122–3.777, $p=0.020$), resting heart rate (OR=1.041, 95% CI=1.023–1.060, $p < 0.001$), and left atrium diameter (OR=1.049, 95% CI=1.011–1.616, $p=0.002$) were found to be predictors of AF.

Conclusion: AF was higher in outpatients with HFrEF and hyponatremia. However, there is no association between sodium levels and AF in patients with HFrEF.

Keywords: Hyponatremia; Atrial Fibrillation; Heart Failure.

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

Correspondência: Aydın Akyüz •

Namık Kemal University Faculty of Medicine – Cardiology - Şehit Gökmen Yavuz caddesi 7/1 kat 4 daire 11 Hürriyet mah Tekirdag 59030 – Turquia

Artigo recebido em 15/02/2021, revisado em 18/04/2021, aceito em 12/05/2021

E-mail: ayakyuzq5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210139>

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é categorizada com base na fração de ejeção (FE) como FE reduzida $\leq 0,40$ (ICrFE), FE preservada $\geq 0,50$ (ICpFE) ou FE média ($< 0,50$, mas $> 0,40$). Sua taxa vem aumentando gradativamente, estando relacionada a altas taxas de hospitalização e mortalidade.^{1,2}

Anemia, infecção, isquemia miocárdica, insuficiência renal, fibrilação atrial (FA) e anormalidades eletrolíticas são fatores predisponentes comuns para o agravamento da IC e podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas clínicos de IC, como dispneia, fadiga e edema ou atividade limitada.

Embora as alterações no sódio, pelo menos teoricamente, possam contribuir para o risco de arritmia, sabe-se que distúrbios do equilíbrio eletrolítico de potássio, cálcio e magnésio desencadeiam arritmias. Define-se hiponatremia como concentração sérica de sódio ≤ 135 mEq/L, uma das anormalidades eletrolíticas mais comuns, associada a resultados desfavoráveis em pacientes com IC com prevalência de cerca de 13,8%–33,7%.³⁻⁵

A prevalência de FA em pacientes com ICrFE varia de $< 10\%$ a 50% .⁵⁻⁷ A FA na IC é uma arritmia incapacitante comum associada à gravidade da doença, alta morbidade e mortalidade. A FA leva à IC e vice-versa.^{1,8-10} Embora a relação entre FA e o desequilíbrio eletrolítico seja teoricamente bem conhecida, a associação de hiponatremia com o desenvolvimento de FA na IC não está bem documentada na literatura. Pela primeira vez, uma associação causal entre hiponatremia e desenvolvimento de FA foi descrita em um estudo recente de Cavusoglu et al.¹¹ Algum ceticismo, entretanto, ainda existe sobre o papel da baixa concentração de sódio no desenvolvimento de FA na IC, o que demonstrou a necessidade de mais estudos.¹²

Considerando essa possível relação, objetivamos investigar se há uma associação independente ou predisposição recíproca entre hiponatremia e FA em nossos pacientes com ICrFE.

Métodos

Neste estudo transversal, pacientes nas classes funcionais I–IV da New York Heart Association (NYHA) em atendimento ambulatorial com diagnóstico de IC sistólica crônica com fração de ejeção (FE) de 40% ou menos foram recrutados consecutivamente. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (2019.152.09.12). Todos os indivíduos forneceram consentimento informado por escrito antes de se inscreverem no estudo.

Pacientes com menos de 18 anos, pacientes com doença cardíaca congênita, doença valvar moderada a grave, miocardite ativa, síndromes coronarianas agudas nos últimos 3 meses, doenças inflamatórias, neoplasias, doença renal crônica ou hepática grave com taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) ≤ 30 mL/min, cardiomiopatia hipertrófica, distúrbios da tireoide, doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia grave e aqueles com ICpFE ou sintomas agudamente descompensados de classe IV da NYHA que necessitariam de suporte inotrópico no mês anterior foram excluídos.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos com base nos níveis de sódio (≤ 135 mEq/L e > 135 mEq/L: hiponatremia e

normonatremia. O estudo utilizou 280 pacientes (202 homens e 78 mulheres). Realizou-se análise de potência de acordo com a comparação dos grupos hiponatremia e normonatremia na presença de FA. A potência do estudo foi de 83,7% com 95% de confiabilidade. Portanto, o tamanho da amostra do estudo foi adequado para validar os resultados.

Idade, sexo, tabagismo atual, presença de diabetes mellitus (DM), hipertensão (HT) ou hiperlipidemia (HL), medicamentos utilizados e tempo de doença foram registrados para todos os indivíduos na primeira consulta médica. Utilizou-se eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações feito em repouso para determinar a frequência cardíaca de repouso e o ritmo sinusal ou fibrilação atrial. Todos os pacientes com ritmo sinusal normal no ECG de repouso foram investigados por um registrador de ECG ambulatorial de três canais por 24 horas (MT-200, Schiller AG, Baar, Suíça) para descartar FA paroxística.

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica detalhada (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Noruega) como parte do protocolo do estudo. Utilizou-se o método de Simpson modificado para calcular a FE ventricular esquerda. Foram medidos os diâmetros diastólico ventricular esquerdo (VE) e sistólico atrial esquerdo (AE). As velocidades de regurgitação tricúspide foram determinadas por ecocardiografia Doppler de onda contínua e a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi calculada de acordo com as recomendações das diretrizes atuais.¹³

Estabeleceu-se o diagnóstico de hipertensão (HT) como pressão sistólica ≥ 140 mm Hg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mm Hg em mais de duas ocasiões ou uso de qualquer medicação anti-hipertensiva. Diagnosticou-se DM como glicemia de jejum superior a 126 mg/dL ou uso de medicamentos antidiabéticos. Definiu-se doença arterial coronariana (DAC) com base em angiografia coronária como estreitamento do diâmetro $\geq 50\%$ em artéria coronária epicárdica.

Amostras de sangue venoso em jejum foram coletadas na parte da manhã para determinar glicose de jejum, creatinina, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), ácido úrico, sódio, potássio, proteína C-reativa ultrasensível (PCRus) e níveis de hemoglobina. Calculou-se a osmolalidade sérica (miliosmoles por quilograma) como $(2 \times \text{Na}) + (\text{BUN}/2.8) + (\text{glucose}/18)$, conforme descrito anteriormente.¹⁴

Mediu-se a concentração sérica da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético tipo B (NT-pro-BNP) pelo imunoensaio tipo sanduíche Elecsys proBNP (Elecsys 2010, Roche Diagnostics). A faixa analítica variou entre 5 a 35000 pg/mL. Os coeficientes de variação (CV) interensaio e intraensaio de NT-proBNP nas faixas baixa e alta foram relatados como 8,8%–11,6% e 9,9–12,2%, respectivamente. O kit de PCRus humano (kit ELISA de proteína C-reativa de alta sensibilidade, DRG International Inc, NJ, EUA) incluiu CV% interensaio e intraensaio $< 4,1\%$ e $< 7,5\%$; a dose mínima detectável de PCR-us foi de 0,01 mg/L.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do software preditivo Analysis Software Statistics 18 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA). As variáveis foram testadas para verificar a

Artigo Original

normalidade da distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (DP), as sem distribuição normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. Dois testes t de amostra independente foram usados para comparar dados normalmente distribuídos e o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar dados não normalmente distribuídos. As variáveis categóricas foram apresentadas em números (porcentagem). As comparações entre as variáveis categóricas dos dois grupos foram feitas pelo teste do qui-quadrado. Realizamos análises de regressão logística univariada e multivariada para avaliar os preditores de FA. Para a análise multivariada, as variáveis com valores de $p < 0,1$ foram inseridas no modelo por um método *forward stepwise*. Para verificar o melhor ponto de sensibilidade e especificidade do valor de corte de sódio para a previsão de FA, utilizou-se a análise da curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*). Considerou-se significativo um p bicaudal $< 0,05$.

Results

De 376 pacientes ambulatoriais consecutivos com diagnóstico de IC, 96 com características que satisfaziam os critérios de exclusão não foram incluídos no estudo. Os motivos de exclusão foram síndrome coronariana aguda em 20, doença pulmonar obstrutiva crônica em 10, eTFC ≤ 30 mL/min em 49, distúrbios inflamatórios em 17 pacientes e nenhuma angiografia coronária anterior para definir a etiologia em oito pacientes. Portanto, o tamanho da amostra foi composto por pacientes classificados em dois grupos de acordo com suas concentrações de sódio, da seguinte forma: o grupo hiponatremia tinha 66 pacientes e o grupo normonatremia tinha 214 pacientes.

Os dados demográficos e as características da população do estudo são apresentados na Tabela 1. Na população geral do estudo, a média de idade foi de $67,6 \pm 10,5$ anos; o nível médio de sódio no sangue foi de $138 \pm 3,6$ mEq/L, e o número (%) de pacientes com FA foi 124 (44,3%). Dos pacientes com FA, 96 pacientes tinham FA permanente, enquanto 28 pacientes (22,5%) tinham FA paroxística. Os níveis de sódio no grupo hiponatremia e no grupo normonatremia foram $132 \pm 3,7$ e $140 \pm 2,7$ mEq/L, respectivamente.

O grupo com hiponatremia apresentou maior proporção de FA e DM do que o grupo com normonatremia. As proporções de pacientes com hipertensão, DAC, diabetes mellitus e classe funcional III–IV da NYHA foram semelhantes nos dois grupos. A glicose de jejum, as taxas de antagonista dos receptores de mineralocorticoides (ARM) e o uso de digoxina foram maiores no grupo com hiponatremia em comparação com o grupo com normonatremia. A osmolalidade foi menor no grupo com hiponatremia, conforme naturalmente esperado. Idade, sexo, duração da doença, frequência cardíaca em repouso, creatinina, colesterol LDL, ácido úrico, potássio, PCRus, NT-proBNP, hemoglobina, diâmetro diastólico LA e VE, FE (%) e valores de PSAP foram semelhantes nos dois grupos. Pacientes com FA apresentaram menores níveis de sódio em comparação com aqueles sem FA ($136 \pm 4,3$ vs. $138 \pm 3,0$ mEq/L, $p = 0,001$) (Figura 1A) (Tabela 1).

Em pacientes com hiponatremia, as taxas de FA foram significativamente maiores em pacientes em classes funcionais NYHA mais elevadas. Embora não tenha havido diferença em termos de taxas de FA entre as classes I–II e III–IV da NYHA em pacientes com hiponatremia e ICrFE, as taxas de FA mostraram diferença estatisticamente significativa em pacientes com normonatremia e IC (Tabela 1).

Os resultados da análise de regressão logística univariada e multivariada para preditores independentes de FA revelaram idade avançada, frequência cardíaca de repouso e diâmetro do AE. O uso de diurético e digoxina apresentou forte correlação com a presença de FA (Tabela 2).

A análise ROC (AUC = 0,458, IC 95% = 0,397–0,527) revelou que os níveis de sódio no sangue ≤ 135 mEq/L têm baixa sensibilidade (55%) e especificidade (41%) diagnóstica para prever FA. Com o valor de corte do nível de sódio ajustado para ≤ 130 mEq/L, encontravam-se valores de maior sensibilidade (70%) e baixa especificidade (31%) (Figura 1B).

Discussão

Relatamos uma prevalência de FA maior em pacientes ambulatoriais com ICrFE e hiponatremia do que naqueles com ICrFE e normonatremia, independentemente dos níveis de osmolalidade plasmática e outros fatores de confusão. Há dois estudos na literatura que mostram taxas mais elevadas de FA em pacientes com ICrFE e hiponatremia,^{5,11} com os quais nossos resultados são concordantes. No entanto, a hiponatremia não foi um fator estimulante para o desenvolvimento de FA no estudo. A hiponatremia é sensível, de leve a moderada, mas não é específica para prever o desenvolvimento de FA. Ou seja, a FA não está presente em todos os pacientes com hiponatremia e ICrFE.

Os fatores predisponentes e determinantes importantes para o desenvolvimento de FA foram idade avançada, presença de DAC, aumento da frequência cardíaca em repouso e dimensão do AE, estabelecidos como preditores de FA por estudos prévios.^{9,10,15} Relatamos uma taxa de FA mais alta em pacientes com hiponatremia, independentemente de sua classe funcional NYHA, conforme documentado anteriormente.^{5,11} Portanto, a coexistência de hiponatremia e FA pode demonstrar gravidade da IC. As taxas de FA nos pacientes com normonatremia e IC foram maiores nas classes NYHA III–IV, o que também significa que a presença da classe NYHA III–IV é um motivo importante para o uso de diuréticos. Portanto, a hiponatremia parece ser apenas uma variável *bystander*.

Os motivos mais comuns de hiponatremia em pacientes com IC são o uso de diuréticos e a resposta neuro-hormonal, incluindo um desequilíbrio autonômico em favor do sistema nervoso simpático ou ativação do sistema renina-angiotensina (SRA).^{1,5,16}

Muitos fatores têm sido responsáveis pela associação de hiponatremia com aumento do risco de FA. A insuficiência cardíaca reduz o volume sistólico e o enchimento arterial, resultando na estimulação dos barorreceptores arteriais, liberação de arginina vasopressina (AVP) e ativação de SRA. A ativação do SRA leva ao aumento dos níveis de aldosterona e angiotensina II. A angiotensina II alerta o centro de sede

Tabela 1 – Características clínicas, variáveis laboratoriais e ecocardiográficas, e medicamentos

Variáveis	Todos os pacientes n=280	Hiponatremia Grupo n=66	Grupo normonatremia n=214	Valor de p
Idade, anos	67.6±10,5	67±11	68±10	0,820
Sexo masculino, n (%)	202 (72,2)	47 (71,2)	155 (72,4)	0,847
Hipertensão, n (%)	185 (66,1)	41 (62,1)	144 (67,3)	0,438
Diabetes mellitus, n (%)	96 (34,3)	32 (48,5)	64 (29,9)	0,005
Doença arterial coronariana, n (%)	195 (69,6)	44 (66,7)	151 (70,6)	0,548
Fibrilação atrial, n (%)	124 (44,3)	39 (59,1)	85 (39,7)	0,020
NYHA classe I-II n (%)	176 (62,9)	45 (68,2)	131 (61,2)	0,306
NYHA classe I-II +AF, n (%)		23/45 (51,1) ^a	42/131 (32,1) ^c	0,022
NYHA classe III-IV, n (%)	104 (37,1)	21 (31,8)	83 (38,8)	0,306
NYHA classe III-IV +AF, n (%)		15/21 (71,4) ^b	44/83 (53%) ^d	0,028
Duração da doença (anos)	5,5 (3–12)	5,1 (4–11)	5,4 (3–9)	0,546
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	82,5 ±19	82±12	84±19	0,215
Exames laboratoriais				
Glicemia de jejum (mg/dL)	125±55	136±61	121±52	0,041
Creatinina (mg/dL)	124±0,3	1.25±0,30	1.24±0,3	0,662
Colesterol LDL (mg/dL)	103±42	106±49	102±40	0,461
Ácido úrico (mg/dL)	7.4±2,4	7.6±2,4	7.3±2,3	0,294
Sódio (mEq/L)	138±3,6	132±3,7	140±2,7	<0,001
Potássio (mEq/L)	4.4±0,5	4.5±0,5	4.3±0,5	0,513
PCRus (mg/dL)	3,8 (1,5–7,3)	4,2 (1,8–6,7)	3,6 (1,2–7,8)	0,367
NT-ProBNP, pg/mL	2605 (903–6825)	2916 (1170–9566)	2378 (867–6015)	0,199
Osmolalidade (mOsm/kg)	291±9	283±9	294±7	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	12.8±2	12.5±1,7	12.9±1,9	0,393
Parâmetros ecocardiográficos				
Diâmetro AE (mm)	46±7	45±6	46±7	0,546
Diâmetro diastólico do VE (mm)	59±7	59±7	60±8	0,634
Fração de ejeção (%)	30±4	29±4	31±4	0,518
PSAP (mmHg)	42±14	40±13	42±14	0,343
Medicações				
IECA/BRA n (%)	184 (65,7)	38 (57,6)	146 (68,2)	0,070
ARM, n (%)	157 (56,1)	44 (66,7)	113 (52,8)	0,021
Diuréticos, n (%)	208 (74,3)	48 (72,7)	160 (74,8)	0,194
Betabloqueadores, n (%)	236 (84,3)	54 (81,8)	182 (85)	0,183
Digoxina, n (%)	56 (20)	19 (28,8)	37 (17,3)	0,022

IECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: Bloqueador do receptor de angiotensina; FA: Fibrilação atrial; PCRus: Proteína C-reativa de alta sensibilidade; AE: Átrio esquerdo; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; VE: Ventrículo esquerdo; mOsm/kg: Miliosmoles por quilograma; ARM: Antagonista dos receptores de mineralocorticoides; NT-proBNP: porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético tipo B; PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar. Entre a e b, p=0,120; entre c e d, p=0,002.

do cérebro e estimula a liberação de AVP. O aumento subsequente dos níveis de aldosterona, angiotensina II, sistema simpático e liberação de AVP induz a redução do fluxo sanguíneo renal, aumento da retenção de água e reabsorção de sódio.^{4,17} Como resultado dessas alterações neuro-hormonais, ocorrem hipervolemia e hiponatremia.

Alguns estudos mostraram níveis aumentados de renina, angiotensina II, aldosterona, epinefrina, norepinefrina e dopamina em pacientes com IC e hiponatremia em comparação com aqueles com IC e normonatremia.¹⁶⁻¹⁹

A hiponatremia também pode ser preditor de maior ativação neuro-hormonal que sugere gravidade da IC.⁴

Artigo Original

Tabela 2 – Análises de regressão logística univariada e multivariada para a presença de fibrilação atrial

		Razão de chances	IC 95%	p
Análises univariadas				
Idade	0,076±0,023	1,079	1,031–1.170	0,001
Sexo masculino	0,652±0,270	1,919	1,131–3.256	0,016
Hipertensão	0,336±0,432	1,399	0,600–3.260	0,437
Diabetes mellitus	0,246±0,487	1,279	0,492–3.325	0,613
Doença arterial coronariana	-0,805±0,451	0,447	0,185–1.081	0,074
Capacidade funcional	0,026±0,419	1,027	0,451–2.334	0,950
Duração da doença	1,196±0,576	0,827	0,271–2.493	0,729
Frequência cardíaca em repouso	0,041±0,008	1,042	1,026–1.059	<0,001
Glicemia de jejum	0,001±0,005	1,001	0,990–1.011	0,924
Creatinina	-0,025±0,182	0,976	0,682–1.395	0,892
Colesterol LDL	-0,007±0,003	0,993	0,987–0.999	0,024
Ácido úrico	0,172±0,100	1,188	0,976–1.446	0,086
Níveis de sódio	0,022±0,134	1,022	0,785–1.330	0,871
Potássio	-0,727±0,391	0,483	0,225–1.039	0,063
PCRus	-0,012±0,016	0,988	0,958–1.020	0,461
NT-ProBNP	0,001±0,001	1,000	0,999–1.001	0,071
Osmolalidade	-0,065±0,060	0,937	0,834–1.054	0,279
Hemoglobina	-0,174±0,131	0,840	0,650–1.086	0,183
Diâmetro do AE	0,046±0,013	1,047	1,021–1.516	<0,001
IECA/BRA	-0,047±0,288	0,954	0,543–1.677	0,870
ARM	-0,163±0,290	0,850	0,481–1.501	0,575
Diuréticos	1,448±0,364	4,256	2,086–8.685	<0,001
Betabloqueadores	-0,165±0,388	0,848	0,396–1.814	0,671
Digoxina	1,876±0,365	6,526	3,193–13.340	<0,001
Análise multivariada				
Idade	0,045±0,015	1,046	1,016–1.177	0,003
Doença arterial coronariana	-0,805±0,451	2,058	1,122–3.777	0,020
Frequência cardíaca em repouso	0,041±0,009	1,041	1,023–1.060	<0,001
Diâmetro do AE	0,044±0,017	1,049	1,011–1.616	<0,001

IECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: Bloqueador do receptor de angiotensina; PCRus: Proteína C-reativa ultrasensível; AE: Átrio esquerdo; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; NT-proBNP: Porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético tipo B; ARM: Antagonista dos receptores de mineralocorticoides.

Diuréticos, principalmente tiazidas, muitas vezes resultam em hiponatremia, que promove retenção de água devido ao aumento da ativação de AVP nos túbulos distais.^{20,21} A hipervolemia leva não apenas à hiponatremia mas também ao estiramento do miocárdio atrial, câmara cardíaca e dilatação da veia pulmonar.²² A hiponatremia, teoricamente, também pode contribuir para o desenvolvimento de FA, causando alterações eletrofisiológicas no potencial de ação do miócito.²³ No entanto, na prática clínica, parece não ser um determinante da FA.

A frequência cardíaca rápida induzida pela FA afeta negativamente a função do ventrículo esquerdo, facilita a taquicardia e predispõe à apoptose e à fibrose miocárdica.

Independentemente da presença de IC, a frequência cardíaca irregular e a perda da contração atrial resultam em redução significativa de 7–9% e 20% no débito cardíaco, respectivamente.²⁴ Quando a IC e a FA coexistem, duas entidades interrelacionadas fazem o débito cardíaco diminuir sinergicamente, aumentando a mortalidade.⁸ Há uma relação de causa-efeito comum entre essas duas entidades.

A hiponatremia é frequentemente observada em pacientes com IC descompensada aguda devido ao alto uso de diuréticos e alto tônus simpático desencadeando a ativação do SRA.^{5,21} Nossos achados não são concordantes com o estudo de Cavusoglu et al., que apresentou

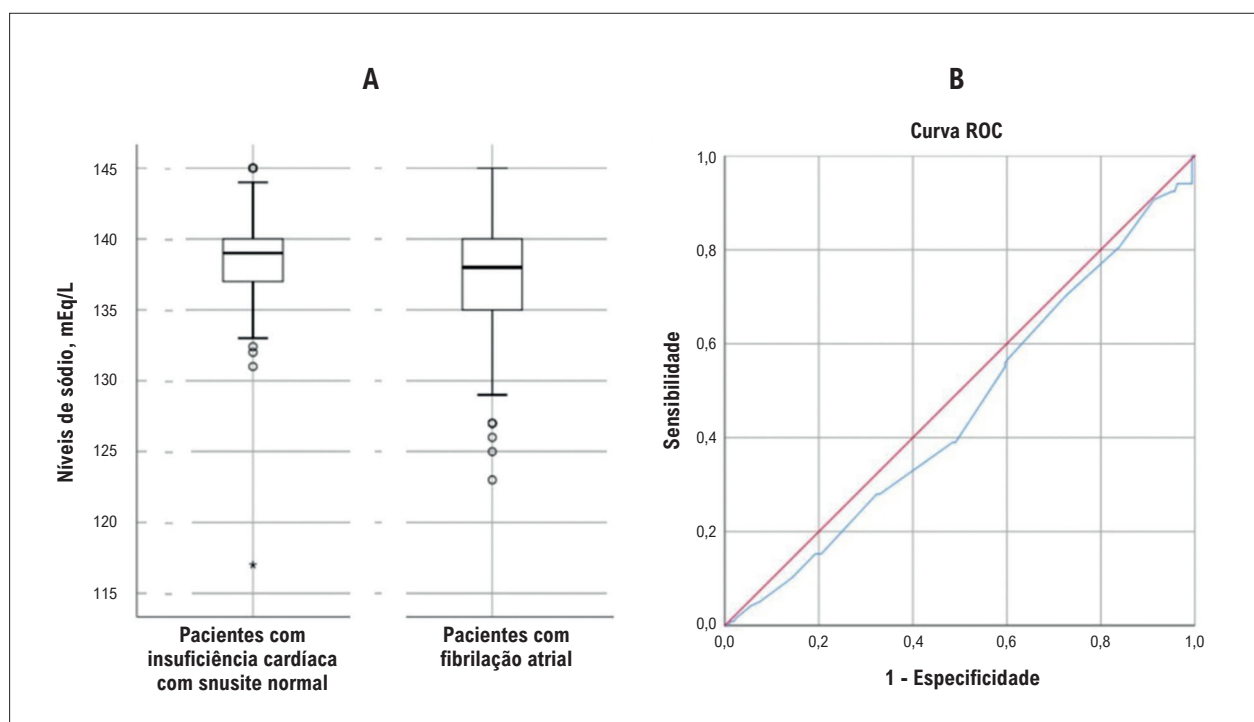


Figura 1 – A) Mostra a comparação dos níveis de sódio entre os pacientes que apresentam insuficiência cardíaca com sinusite normal e fibrilação atrial. B) Demonstra a análise ROC que mostra uma sensibilidade diagnóstica pobre e especificidade dos níveis de sódio para prever a possibilidade.

hiponatremia com prevalência de 24% e FA com prevalência de 33%.¹¹ Bavishi et al. verificaram que a prevalência de hiponatremia e FA em pacientes ambulatoriais com ICrFE foi de 14,8% e 37,6%, respectivamente.⁵ Nosso estudo apresentou uma taxa de hiponatremia de 23,5%, mas uma taxa de FA maior, de 44,3%, porque realizamos ECG Holter ambulatorial para verificar a presença de FA paroxística ou persistente. As taxas de FA são mais altas do que esperávamos no monitoramento ambulatorial Holter ECG de 24 horas em pacientes com IC.^{2, 15}

Limitações do estudo

Apresentamos dados ausentes relacionados às doses de diuréticos e níveis de albumina que podem afetar os níveis de sódio.

Conclusão

Os achados atuais fornecem informações sobre a patogênese da FA em pacientes com IC estabelecida. Embora a hiponatremia desempenhe um papel fundamental na deterioração do estado da IC, verificamos que a baixa concentração de sódio sérico, ≤ 135 mEq/L, não está relacionada à probabilidade de FA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Akyüz A, Baykız D, Gökçek S, Efe MM, Alpsoy S; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Akyüz A, Baykız D, Gur DO, Gökçek

S, Efe MM, Alpsoy S; Análise estatística: Akyüz A, Gur DO; Obtenção de financiamento: Akyüz A, Baykız D, Gökçek S, Efe MM; Redação do manuscrito: Akyüz A, Baykız D, Gur DO; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Akyüz A, Baykız D, Gur DO, Alpsoy S.

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 para participação

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Hospital Namık Kemal de Tekirdağ sob o número de protocolo 2019.152.09.12. Todos os procedimentos deste estudo estavam de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ehf.592.
2. Perera KS, Sharma M, Connolly SJ, Wang J, Gold MR, Hohnloser SH, et al. Stroke Type and Severity in Patients With Subclinical Atrial Fibrillation: An Analysis From the Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial (ASSERT). *Am Heart J*. 2018;201:160-3. doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.027.
3. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Kremastinos DT, Gheorghiade M. Hyponatremia in Heart Failure. *Heart Fail Rev*. 2009;14(2):59-63. doi: 10.1007/s10741-008-9109-7.
4. Sica DA. Hyponatremia and Heart Failure--Pathophysiology and Implications. *Congest Heart Fail*. 2005;11(5):274-7. doi: 10.1111/j.1527-5299.2005.04180.x.
5. Bavishi C, Ather S, Bambhroliya A, Jneid H, Virani SS, Bozkurt B, et al. Prognostic Significance of Hyponatremia Among Ambulatory Patients With Heart Failure and Preserved and Reduced Ejection Fractions. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1834-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.017.
6. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, et al. Improving Survival for Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1458-63. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00358-0.
7. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial Fibrillation in Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, and Rationale for Therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91(6A):2D-8D. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03373-8.
8. Kotecha D, Piccini JP. Atrial Fibrillation in Heart Failure: What Should we do? *Eur Heart J*. 2015;36(46):3250-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv513.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
10. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
11. Cavusoglu Y, Kaya H, Eraslan S, Yilmaz MB. Hyponatremia is Associated With Occurrence of atrial Fibrillation in Outpatients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Hellenic J Cardiol*. 2019;60(2):117-21. doi: 10.1016/j.hjc.2018.03.006.
12. Oikonomou E, Mystakidi VC, Tousoulis D. Hyponatremia in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: The Difficult Triangle. *Hellenic J Cardiol*. 2019;60(2):122-3. doi: 10.1016/j.hjc.2019.03.012.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: an Update From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
14. Fazekas AS, Funk GC, Klobassa DS, Rütther H, Ziegler I, Zander R, et al. Evaluation of 36 Formulas for Calculating Plasma Osmolality. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):302-8. doi: 10.1007/s00134-012-2691-0.
15. Alpsoy S, Erselcan K, Akyuz A, Gur DO, Topuz S, Topcu B, et al. Can the Development of Atrial Fibrillation in Patients With Ischemic Heart Failure With Low Ejection Fraction be Predicted? *North Clin Istanbul*. 2019;7(1):18-24. doi: 10.14744/nci.2019.07078.
16. Lilly LS, Dzau VJ, Williams GH, Rydstedt L, Hollenberg NK. Hyponatremia in Congestive Heart Failure: Implications for Neurohumoral Activation and Responses to Orthostasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(5):924-30. doi: 10.1210/jcem-59-5-924.
17. Schrier RW. Water and Sodium Retention in Edematous Disorders: Role of Vasopressin and Aldosterone. *Am J Med*. 2006;119(7 Suppl 1):S47-53. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.05.007.
18. Packer M, Medina N, Yushak M. Relation Between Serum Sodium Concentration and the Hemodynamic and Clinical Responses to Converting Enzyme Inhibition With Captopril in Severe Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3(4):1035-43. doi: 10.1016/s0735-1097(84)80364-2.
19. Ghali JK, Tam SW. The critical link of Hypervolemia and Hyponatremia in Heart Failure and the Potential Role of Arginine Vasopressin Antagonists. *J Card Fail*. 2010;16(5):419-31. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.021.
20. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-Inducing Drugs. *Front Horm Res*. 2019;52:167-77. doi: 10.1159/000493246.
21. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in Acute Decompensated Heart Failure: Depletion Versus Dilution. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(5):480-92. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.010.
22. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Kistler PM. Atrial Fibrillation and Heart Failure - Cause or Effect? *Heart Lung Circ*. 2017;26(9):967-74. doi: 10.1016/j.hlc.2017.05.117.
23. Lu YY, Cheng CC, Chen YC, Lin YK, Chen SA, Chen YJ. Electrolyte Disturbances Differentially Regulate Sinoatrial node and Pulmonary Vein Electrical Activity: A Contribution to Hypokalemia- or Hyponatremia-Induced Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):781-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.12.005.
24. Mukharji J, Rehr RB, Hastillo A, Thompson JA, Hess ML, Paulsen WJ, et al. Comparison of Atrial Contribution to Cardiac Hemodynamics in Patients With Normal and Severely Compromised Cardiac Function. *Clin Cardiol*. 1990;13(9):639-43. doi: 10.1002/clc.4960130910.



Hipertensão Arterial e Parâmetros Lipídicos, Glicídicos e de Adiposidade Associados em Adolescentes Escolares do Distrito Federal

Hypertension and Associated Lipid, Glucose, and Adiposity Parameters in School-Aged Adolescents in the Federal District, Brazil

Letícia Rocha Lima,¹  Aline Bassetto Okamura,² Kênia Mara Baiocchi de Carvalho,^{2,3} Eliane Said Dutra,³ Vivian Siqueira Santos Gonçalves²

Departamento de Nutrição – Universidade de Brasília,¹ Brasília, DF – Brasil

Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva – Universidade de Brasília,² Brasília, DF – Brasil

Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana – Universidade de Brasília,³ Brasília, DF – Brasil

Resumo

Fundamento: A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de outros distúrbios metabólicos tem aumentado em indivíduos jovens. Entretanto, não há estudos representativos sobre esse assunto com a população do Distrito Federal (DF).

Objetivo: Estimar a prevalência de HAS e a sua associação com parâmetros lipídicos, glicídicos e de adiposidade em adolescentes do DF.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional transversal com participantes do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA). Foram avaliados pressão arterial, glicemia sanguínea, hemoglobina glicada, insulina, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR), triglicerídeos, colesterol total, lipoproteína de alta densidade, lipoproteína de baixa densidade, índice de massa corporal (IMC) e perímetro da cintura, além de variáveis econômicas, demográficas e de maturação sexual. A análise de dados foi feita no *software* Stata e foi dividida nas seguintes etapas: análises descritiva, bruta e ajustada. Considerou-se $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 1.200 adolescentes com média de idade de 14,8 anos. A prevalência de HAS foi de 8% (intervalo de confiança de 95%: 6,3; 9,9). A maioria dos parâmetros se associou com a PA na análise bruta; na ajustada, os parâmetros glicídicos, lipídicos e de adiposidade mantiveram a associação, tendo IMC e HOMA-IR a maior magnitude na relação.

Conclusão: O estudo revelou elevada prevalência de HAS em adolescentes do DF, e os níveis pressóricos apresentaram-se associados a outros marcadores de perfil lipídico, glicídico e de adiposidade, evidenciando a relevância da vigilância em saúde para o planejamento de ações efetivas para a reversão do quadro e prevenção de novos casos.

Palavras-chave: Hipertensão; Adolescente; Adiposidade; Glicemia; Lipídeos.

Abstract

Background: The prevalence of hypertension and other metabolic disorders has increased in young individuals. However, no representative studies have been conducted in the population of the Federal District, Brazil.

Objective: To estimate the prevalence of hypertension and its association with lipid, glucose, and adiposity markers in school-aged adolescents living in the Federal District.

Methods: This cross-sectional study included participants of the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (Portuguese acronym, ERICA). Blood pressure, blood glucose, glycated hemoglobin, insulin, homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, body mass index (BMI), waist circumference, and economic, demographic, and sexual maturity variables were assessed. The data were analyzed in Stata, and the analysis was divided into different stages: descriptive, crude, and adjusted. Significant results were set at $p < 0.05$.

Results: In total, 1,200 adolescents were included, and their mean age was 14.8 years. The prevalence of hypertension was 8% (95% confidence interval: 6.3; 9.9). Most parameters were associated with blood pressure in crude analysis. In adjusted analysis, glucose, lipid, and adiposity markers maintained the associations, and the highest magnitudes were those of BMI and HOMA-IR.

Correspondência: Letícia Rocha Lima •

Universidade de Brasília – Departamento de Nutrição – Faculdade de Ciências da Saúde. CEP 70910-900, Brasília, DF – Brasil

E-mail: lrochalima10@gmail.com

Artigo recebido em 25/11/2020, revisado em 08/03/2021, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201240>

Artigo Original

Conclusion: The study revealed a high prevalence of hypertension in adolescents living in the Federal District, and blood pressure levels were associated with other markers of lipid, glucose, and adiposity profile. The findings indicate the relevance of health surveillance for planning effective actions aimed at reversing this situation and preventing new cases.

Keywords: Hypertension; Adolescent; Adiposity; Blood Glucose; Lipids.

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

Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) tornaram-se um problema de grande relevância para a saúde pública, protagonizando o cenário epidemiológico mundial junto às doenças cardiovasculares de ocorrência aguda.¹ Entre as DCNTs mais prevalentes no mundo, destaca-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS), uma condição clínica caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA), reconhecida por ser um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, além de frequentemente estar associada a outros distúrbios metabólicos como obesidade, dislipidemias e intolerância à glicose.²

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, em 2010, que cerca de 600 milhões de pessoas tinham diagnóstico de HAS, predizendo um crescimento global de 60% dos casos até 2025.³ No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada em 2013, mostraram uma prevalência de 21,4% da doença na população adulta.⁴ Paralelamente, tem sido observada uma mudança no perfil demográfico dos indivíduos com doenças crônicas, sendo cada vez mais comum a sua presença na infância e adolescência.⁵

As primeiras fases do curso da vida são importantes para o desenvolvimento humano, e alterações metabólicas precoces podem repercutir de maneira negativa na vida adulta, aumentando o risco para o desenvolvimento de doenças e comorbidades ao longo dos anos.⁶ O Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), realizado com escolares de todas as regiões brasileiras nos anos de 2013 e 2014, estimou a prevalência da doença em 9,6% dos participantes.⁷ Uma revisão sistemática com metanálise, publicada em 2016,⁵ estimou a prevalência de HAS em 8% dos adolescentes brasileiros.

Tendo em vista esse cenário, a importância de monitorar o estado de saúde da população adolescente para auxiliar a tomada de decisão em ações de saúde e, ainda, a inexistência de estudos representativos sobre HAS e outros parâmetros metabólicos associados, conduzidos com a população adolescente do Distrito Federal (DF), o presente estudo se propõe a estimar a prevalência de HAS e investigar sua associação com parâmetros lipídicos, glicídicos e de adiposidade em adolescentes escolares do DF.

Método

Delineamento e contexto do estudo

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal realizado com participantes do ERICA entre 2013 e 2014.⁸

Crítérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis adolescentes de 12 a 17 anos, dos três últimos anos do Ensino Fundamental e do

Ensino Médio de escolas públicas e privadas, localizadas em áreas rurais e urbanas, sem qualquer deficiência, provisória ou definitiva, que nunca engravidaram e que aceitaram participar das coletas de sangue.

Tamanho e seleção da amostra

O ERICA teve representatividade em municípios de médio e grande porte, em nível nacional, regional e para cada capital incluída. Outros detalhes sobre a amostra nacional e a representatividade do estudo podem ser encontrados em Vasconcellos et al.⁹

No DF, a coleta de exames laboratoriais foi realizada em 33 escolas. Para a verificação da adequação do tamanho amostral para este estudo, considerou-se o total de 233.399 alunos no DF em 2009 nos últimos três anos do Ensino Fundamental e nos três anos do Ensino Médio,¹⁰ a prevalência de HAS na população adolescente escolar brasileira de 9%,⁷ erro aceitável de 1,7% e nível de confiança de 95%, totalizando número mínimo de 1.084 adolescentes.

Variáveis

Pressão arterial

As medidas de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram consideradas variáveis de desfecho. Foi utilizado o aparelho oscilométrico automático, validado para adolescentes, Omron® 705-IT.¹¹

Foram aferidas três medidas, com intervalo de 3 minutos entre cada uma; porém, foram consideradas apenas a média da segunda e da terceira medidas.⁸ Os adolescentes foram classificados de acordo com os valores de PAS e PAD em relação a estatura, sexo e idade, sendo $\geq$ percentil 95 classificados com HAS.¹²

Coleta de exames laboratoriais

A determinação dos parâmetros bioquímicos foi realizada a partir da coleta de amostra sanguínea por punção venosa, com jejum de 12 horas.¹³ A glicose sanguínea foi determinada a partir do método hexoquinase, e considerou-se valores ≥ 100 mg/dL elevados.¹⁴ A hemoglobina glicada (HbA1c) foi estimada por cromatografia de troca iônica, sendo consideradas elevadas as concentrações $\geq 5,8\%$, valor correspondente ao percentil 90 para a população estudada. A insulina foi determinada pelo método de quimiluminescência e considerada elevada quando ≥ 15 mU/L.¹⁵

O modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) foi utilizado para caracterizar a resistência à insulina (RI)¹⁶ e calculado com da seguinte fórmula: insulina de jejum (mU/L) x (glicose de jejum

[mg/dL] x 0,0555)/22,5. Foram considerados elevados os valores de HOMA-IR $\geq 2,80$.¹⁷

O colesterol total (CT) e os triglicerídeos (TG) foram determinados pelo método de cinética enzimática, sendo consideradas elevadas as dosagens de CT ≥ 170 mg/dL e TG ≥ 90 mg/dL.¹⁸ Avaliou-se, ainda, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL), sendo empregado o ensaio calorimétrico enzimático. Para LDL, os valores considerados alterados foram ≥ 110 mg/dL; para HDL, ≤ 45 mg/dL.¹⁸

Parâmetros relacionados à adiposidade corporal

Para aferição de peso e estatura, foram utilizados, respectivamente, balança eletrônica (Líder®), com capacidade de 200 kg e precisão de 50g, e estadiômetro portátil (Altuxata®), com precisão de 1 mm e campo de uso de até 213 cm. A estatura foi aferida em duplicata, permitindo a variação máxima de 0,5 cm entre as duas medidas. A média foi calculada automaticamente por sistema desenvolvido para uso em *personal digital assistant* (PDA).⁸

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir da divisão do peso (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros). Foram utilizadas as referências da OMS¹⁹ para o cálculo dos escores-Z de IMC/idade, considerando o sexo. Foram considerados os seguintes pontos de corte: escore-Z < -2 (baixo peso); escore-Z ≥ -2 e < 1 (eutrofia); escore-Z ≥ 1 e < 2 (sobrepeso); escore-Z ≥ 2 (obesidade).

Para aferição do perímetro da cintura (PC), foi utilizada fita antropométrica com resolução milimétrica e 1,5 m de comprimento (Sanny®), adotando-se a técnica do ponto médio entre a crista ilíaca e a menor margem costal. A medida foi coletada em duplicata, e a média foi calculada.⁸ Os pontos de corte considerados foram os valores $\geq$ percentil 90 para a população estudada.

Variáveis demográficas e econômicas

As variáveis foram autorreferidas e assim categorizadas: sexo (feminino e masculino), idade (< 15 e ≥ 15 anos) e cor da pele ou etnia (brancos, pardos, negros, indígenas, asiáticos e não referido). A localização (rural e urbana) e a rede de ensino (pública e privada) da escola foram identificadas, sendo essa última variável utilizada como *proxy* da classe econômica da família.

Maturação sexual

Os adolescentes foram classificados em diferentes estágios de maturação sexual, de acordo com o instrumento proposto por Tanner.²⁰ Categorizou-se a partir da característica mais desenvolvida apontada, sendo os estágios 4 e 5 classificados como púberes e os demais, como não púberes.

Análise dos dados

Na etapa descritiva, calculou-se a prevalência e a distribuição das características de interesse na população estudada, bem como a prevalência de HAS em relação a essas características. Também foi realizada a comparação da prevalência de alterações em parâmetros bioquímicos e antropométricos entre os adolescentes com e sem HAS. Os resultados foram apresentados junto aos seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Na fase analítica, utilizou-se a técnica de regressão linear para investigar a associação entre PAS e PAD (variáveis dependentes) e marcadores laboratoriais e antropométricos (variáveis independentes). Essa fase foi dividida em duas etapas, análise bruta e análise ajustada, e foram utilizadas as seguintes variáveis para o ajuste: sexo, idade, estágio de maturação sexual, cor da pele ou etnia, obesidade e rede da escola. Quando a variável independente se referiu ao IMC ou ao PC, não houve ajuste pelo *status* de obesidade. Os resultados foram apresentados por meio do coeficiente β da regressão com IC 95%. A análise ajustada foi realizada somente quando a análise bruta apresentou $p < 0,20$, e considerou-se significativo $p < 0,05$.

O desenho da amostra complexa e os respectivos pesos amostrais relacionados à população adolescente estudante do DF foram considerados. Foi utilizado o *software* Stata, versão 14.2.

Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (CAAE N° 05185212.2.2005.5540). Os participantes foram previamente informados acerca dos objetivos e procedimentos da pesquisa e foram avaliados somente após assinados os Termos de Assentimento pelo estudante e de Consentimento Livre e Esclarecido por seus pais ou responsáveis.

Resultados

Foram avaliados 1.200 adolescentes de 33 escolas públicas e privadas do Distrito Federal (DF). A média de idade foi de 14,8 anos, e a prevalência de HAS, de 8,0% (IC 95%: 6,3; 9,9), sendo identificada com maior frequência em estudantes do sexo masculino, com idade ≥ 15 anos e que estudavam em escolas da zona rural.

A análise dos marcadores sanguíneos revelou a hiperglicemia como a alteração de menor prevalência. A alteração mais prevalente foi o baixo valor de HDL. Outras características estão descritas na Tabela 1.

Observou-se maior prevalência de hiperinsulinemia em adolescentes com HAS. Os parâmetros de adiposidade foram maiores em escolares com HAS, quando comparados aos sem HAS (Tabela 2).

A maior parte dos parâmetros analisados se associou à PAS e PAD na análise bruta. Na análise ajustada, parâmetros glicídicos, lipídicos e de adiposidade mantiveram-se associados, tendo o IMC e o HOMA-IR apresentado maior magnitude nessa relação (Tabela 3).

Discussão

Este é o primeiro estudo a investigar HAS nos adolescentes escolares do DF, e a prevalência estimada foi semelhante à encontrada para as regiões Centro-oeste (8,7, IC 95%: 7,9; 9,6), Norte (8,4, IC 95%: 7,7; 9,2), Nordeste (8,4, IC 95%: 7,6; 9,2), Sudeste (9,8, IC 95%: 8,8; 11,0) e para a amostra nacional do ERICA (9,6, IC 95%: 9,0; 10,3). Foi menor somente que a prevalência estimada para a região Sul (12,5, IC 95%: 11,0; 14,2).⁷ Foi verificada, ainda, elevada prevalência de alterações nos

Tabela 1 – Perfil dos adolescentes escolares e prevalência de hipertensão arterial sistêmica. Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes, Distrito Federal, Brasil, 2013–2014

Característica	Amostra total		Adolescentes com HAS	
	%	IC 95%	%	IC 95%
Localização da escola				
Área urbana	97,0	81,4; 99,5	7,4	5,9; 9,0
Área rural	3,0	0,4; 18,5	27,7	24,6; 30,8
Rede de ensino				
Rede pública	55,2	37,5; 71,5	8,3	5,8; 11,7
Rede privada	44,8	28,4; 62,4	7,6	5,7; 9,8
Sexo				
Feminino	50,4	-	4,3	2,8; 6,2
Masculino	49,6	-	11,8	9,3; 14,7
Idade				
< 15 anos	47,6	-	5,4	3,8; 7,6
≥ 15 anos	52,4	-	10,3	7,7; 13,5
Cor da pele/etnia				
Brancos	35,6	30,1; 41,3	8,4	5,3; 13,1
Pardos	53,5	48,4; 58,4	7,9	6,1; 10,1
Negros	6,0	4,4; 8,2	8,9	3,9; 19,1
Indígenas	0,2	0,0; 0,6	16,7	1,5; 71,5
Asiáticos	2,7	1,7; 4,1	3,5	0,8; 13,6
Não referido	2,0	1,3; 3,1	2,8	0,3; 18,7
Estágio de maturação sexual*				
Púbere	81,9	78,2; 85,0	8,0	6,3; 10,1
Pré-púbere	18,1	14,9; 21,7	7,7	3,6; 15,5
Glicose sanguínea†				
≥ 100 mg/dL	1,5	0,7; 3,2	28,1	8,4; 62,4
HbA1c‡				
≥ 5,8% (≥ p90)	13,6	10,7; 17,1	7,5	3,6; 14,8
Insulina§				
≥ 15 mU/L	11,3	8,2; 15,5	17,6	11,6; 25,8
HOMA-IR¶				
≥ 2,80	18,2	13,9; 23,5	15,7	10,7; 22,4
Triglicerídeos¶				
≥ 90 mg/dL	30,5	27,4; 33,8	9,4	6,3; 14,0
Colesterol total¶				
≥ 170 mg/dL	30,6	27,6; 33,7	9,2	5,9; 13,8
LDL¶				
≥ 110 mg/dL	21,3	19,0; 23,7	7,2	4,7; 10,8
HDL¶				
≤ 45 mg/dL	41,8	38,1; 45,4	9,5	7,2; 12,5
IMC#				
Baixo peso e eutrofia	77,0	73,8; 79,9	4,2	2,9; 6,0
Sobrepeso	14,7	12,3; 17,4	16,0	10,8; 23,0
Obesidade	8,3	6,3; 10,6	28,6	18,2; 41,9
Perímetro da cintura**				
Não elevado (< p90)	88,4	84,8; 91,1	6,2	4,8; 7,8
Elevado (≥ p90)	11,6	8,8; 15,1	21,6	14,2; 31,3

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal. *Tanner, 1962; †SBD, 2019; ‡valores ≥ 5,8% (correspondente ao percentil 90 para a população estudada); §SBC, 2005; ¶Chissini et al., 2019; #SBC, 2017; #OMS, 2007;

**valores ≥ 80,8 cm (feminino) ou ≥ 86,3 cm (masculino).

Tabela 2 – Prevalência de alterações bioquímicas e do estado nutricional em adolescentes com e sem hipertensão arterial sistêmica. Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes, Distrito Federal, Brasil, 2013–2014

Parâmetro avaliado	Adolescentes com HAS		Adolescentes sem HAS	
	%	IC 95%	%	IC 95%
Glicose sanguínea*				
≥ 100 mg/dL	5,4	1,3; 18,8	1,1	0,5; 2,5
HbA1c†				
≥ 5,8% (≥ p90)	12,7	6,0; 25,1	13,7	10,9; 17,1
Insulina‡				
≥ 15 mU/L	25,4	13,8; 41,8	10,2	7,5; 13,6
HOMA-IR§				
≥ 2,80	35,9	23,8; 50,1	16,7	12,7; 21,6
Triglicerídeos 				
≥ 90 mg/dL	36,3	26,3; 47,6	30,0	27,0; 33,2
Colesterol total 				
≥ 170 mg/dL	35,1	23,8; 48,4	30,2	27,1; 33,4
LDL 				
≥ 110 mg/dL	19,2	12,2; 28,9	21,4	19,2; 23,9
HDL 				
≤ 45 mg/dL	50,0	36,3; 63,8	41,0	37,6; 44,5
IMC¶				
Baixo peso e eutrofia	40,7	29,1; 53,4	80,1	77,0; 82,9
Sobrepeso	29,6	20,3; 41,0	13,4	11,0; 16,1
Obesidade	29,6	18,5; 43,8	6,4	4,7; 8,5
Perímetro da cintura#				
Elevado (≥ p90)	31,5	20,0; 45,8	9,9	7,5; 12,8

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal. *SBD, 2019; †valores ≥ 5,8% (correspondente ao percentil 90 para a população estudada); ‡SBC, 2005; §Chissini et al., 2019; ||SBC, 2017; ¶OMS, 2007; #Valores ≥ 80,8 cm para sexo feminino ou ≥ 86,3 cm para sexo masculino (correspondente ao percentil 90 para a população estudada).

demaís parâmetros bioquímicos e de adiposidade investigados, e as associações encontradas podem potencializar o risco cardiovascular nessa população.

De maneira semelhante à amostra nacional do ERICA,⁷ apesar de a maioria dos adolescentes estudarem na zona urbana, a HAS estava mais presente em escolas da zona rural. Uma hipótese explicativa relaciona-se ao fato de os ambientes rurais muitas vezes terem acesso limitado a serviços de saúde, dificultando o diagnóstico e tratamento de doenças crônicas como a HAS.²¹

A avaliação de parâmetros relacionados ao metabolismo glicídico dos adolescentes mostrou que alterações na glicemia em jejum foram menos prevalentes que nos demais parâmetros. No entanto, a avaliação isolada da glicemia é insuficiente para descartar alterações metabólicas, visto que, no início do quadro de RI, pode ocorrer a manutenção da glicemia dentro dos níveis de normalidade como consequência de uma possível hiperinsulinemia.¹⁴ A alteração na HbA1c, que foi mais prevalente nesses estudantes, pode ser um melhor marcador na avaliação

do controle glicêmico, por refletir mudanças na glicemia a longo prazo.²²

Níveis elevados de glicose sanguínea favorecem a HAS por meio do aumento de débito cardíaco causado pela hiperosmolaridade induzida pelo quadro de hiperglicemia.²³ O excesso de glicose sanguínea também pode acarretar a geração excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs), o que colabora com a disfunção endotelial.²⁴ Quando prolongada, a hiperglicemia pode contribuir, ainda, para a geração de produtos finais de glicação avançada, que pioram o estresse oxidativo por ativar uma cascata pró-inflamatória, aumentando a expressão de EROs e contribuindo para inibição ou redução da produção de óxido nítrico, o que leva a resistência vascular periférica por vasoconstrição.^{24,25}

Além disso, verificou-se elevação nos níveis de insulina e HOMA-IR. Andrade et al.²⁶ sugerem, no entanto, que a RI pode estar relacionada ao desenvolvimento na adolescência, envolvendo alterações hormonais e de composição corporal em indivíduos de estágios iniciais da puberdade, podendo ser revertida

Tabela 3 – Associação entre parâmetros bioquímicos e de estado nutricional e a pressão arterial sistólica e diastólica em adolescentes. Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes, Distrito Federal, Brasil, 2013–2014

Parâmetro avaliado	Análise bruta		Análise ajustada*	
	Coefficiente β	IC 95%	Coefficiente β	IC 95%
PAS				
Glicose (mg/dL)	0,26 [§]	0,13; 0,39	0,16 [‡]	0,04; 0,27
HbA1c (%)	1,77 [†]	-0,84; 4,39	0,68	-1,41; 2,78
Insulina (mU/L)	0,24 [‡]	0,03; 0,45	0,23 [‡]	0,06; 0,40
HOMA-IR	1,19 [‡]	0,17; 2,21	1,07 [‡]	0,25; 1,88
TG (mg/dL)	0,04 [§]	0,02; 0,06	0,03 [‡]	0,01; 0,04
CT (mg/dL)	-0,001	-0,03; 0,02		
LDL (mg/dL)	0,008	-0,02; 0,03		
HDL (mg/dL)	-0,18 [§]	-0,27; -0,09	-0,06 [‡]	-0,12; -0,002
IMC (kg/m ²)	1,49 [§]	1,28; 1,71	1,41 [§]	1,20; 1,63
PC (cm)	0,68 [§]	0,58; 0,79	0,58 [§]	0,48; 0,69
PAD				
Glicose (mg/dL)	0,10 [‡]	0,01; 0,19	0,08 [‡]	0,002; 0,17
HbA1c (%)	1,09 [†]	-0,56; 2,76	0,65	-0,77; 2,07
Insulina (mU/L)	0,13 [‡]	-0,05; 0,31	0,09	-0,05; 0,24
HOMA-IR	0,62 [‡]	-0,26; 1,51	0,45	-0,25; 1,16
TG (mg/dL)	0,02 [‡]	0,01; 0,03	0,01 [‡]	0,005; 0,02
CT (mg/dL)	0,02 [‡]	0,00; 0,03	0,02 [‡]	0,007; 0,03
LDL (mg/dL)	0,01 [‡]	0,00; 0,03	0,01 [‡]	0,002; 0,03
HDL (mg/dL)	-0,01	-0,06; 0,02		
IMC (kg/m ²)	0,57 [§]	0,43; 0,72	0,56 [§]	0,40; 0,72
PC (cm)	0,27 [§]	0,20; 0,33	0,25 [§]	0,18; 0,33

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; PAS: pressão arterial sistólica; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; TG: triglicerídeos; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; PAD: pressão arterial diastólica. [†] $p < 0,20$; [‡] $p < 0,05$; [§] $p < 0,001$; * A análise foi ajustada para sexo, idade, estágio de maturação sexual, cor da pele ou etnia, rede de ensino e presença ou não de obesidade.

após o estirão de crescimento. No entanto, isso não explica os resultados encontrados, pois a maior parte da população estudada encontrava-se na fase final da puberdade. Assim como entre os adolescentes do DF, outros estudos identificaram maiores níveis de insulina e alterações no HOMA-IR em adolescentes com HAS em relação aos demais.^{27,28}

Os adolescentes com HAS também apresentaram maior IMC e PC, situação bem estabelecida em outros estudos.^{29,30} A adiposidade elevada contribui para o quadro de hipertensão, entre outros mecanismos, por favorecer o estresse oxidativo a partir da instalação de um estado pró-inflamatório com aumento na expressão de citocinas como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α .³¹ A inflamação é um mediador importante tanto na instalação quanto na manutenção dos níveis pressóricos elevados pela lesão vascular e renal que pode causar.³² Além disso, indivíduos com obesidade podem apresentar hiperativação simpática, com aumento na produção de noradrenalina em nível renal e consequente aumento na reabsorção tubular de sódio.³³ A hiperativação simpática pode ser ainda mais estimulada pela produção excessiva de leptina, comum em indivíduos com

excesso de adiposidade.³⁴ A presença de tecido adiposo não funcionante observada na obesidade pode alterar, ainda, o sistema renina angiotensina, aumentando os níveis circulantes de angiotensina II e aldosterona, causando alterações hemodinâmicas que também contribuem para a elevação da PA,³⁵ justificando a associação observada no estudo.

A presença de marcadores de inflamação e disfunção endotelial também são perfis característicos das dislipidemias.³⁶ Alterações de perfil lipídico e presença de citocinas inflamatórias como IL-6 se relacionam com o aumento da rigidez arterial e consequentemente com a pressão sanguínea, favorecendo a instalação do quadro hipertensivo e aumentando ainda o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.³⁷

Estudos realizados em outras regiões do Brasil^{29,38} e do mundo^{39,40} corroboram as prevalências e associações encontradas no DF, reforçando a frequência de fatores associados ao risco cardiovascular em idades cada vez mais precoces.⁴¹ O estilo de vida não saudável da população adolescente brasileira, principalmente representado pela baixa qualidade da

alimentação,^{42,43} sedentarismo e elevado tempo de tela,⁴⁴ além do estresse emocional,⁴⁵ potencializa os riscos apresentados.

A interpretação dos resultados do ERICA, no entanto, deve levar em consideração algumas de suas limitações. A prevalência de HAS pode ter sido superestimada pelo fato de a pressão ter sido aferida em um único dia.¹² Em estudos transversais de grande magnitude como o ERICA essa limitação é frequente, já que aumentar o número de visitas implica em maiores investimentos financeiros e logísticos. Vale ressaltar que a própria metodologia adotada no dia de coleta pode ter reduzido esse viés.⁸

Apesar dessa limitação, o ERICA contou com processos de monitoramento de qualidade ao longo de todo o período de coleta, além de grande cuidado metodológico adotado durante a análise estatística. Isso contribuiu para a robustez do estudo e a confiabilidade dos resultados encontrados.

Conclusão

A prevalência de HAS estimada em adolescentes escolares do DF foi de 8%, associada a parâmetros metabólicos e de adiposidade. Esses achados evidenciam as interconexões metabólicas que podem estar presentes no quadro clínico hipertensivo. Nesse contexto, ações de promoção à saúde e prevenção de doenças são fundamentais para se evitar a situação evidenciada no DF, colaborando com a qualidade de vida da população e com menor impacto ao sistema de saúde vigente.

Referências

1. World Health Organization. The top 10 Causes of Death [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2018 [cited 2021 Jul 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7 Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3):1-103.
3. World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases. Geneva: World Health Organization; 2011.
4. Theme Filha MM, Souza PR Jr, Damacena GN, Szwarcwald CL. Prevalence of Chronic Non-Communicable Diseases and Association With Self-Rated Health: National Health Survey, 2013. Rev Bras Epidemiol. 2015;18(Suppl 2):83-96. doi: 10.1590/1980-5497201500060008.
5. Gonçalves VS, Galvão TF, Andrade KR, Dutra ES, Bertolin MN, Carvalho KM, et al. Prevalence of Hypertension Among Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis. Rev Saude Publica. 2016;50:27. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006236.
6. Lurbe E, Ingelfinger JR. Blood Pressure in Children and Adolescents: Current Insights. J Hypertens. 2016;34(2):176-83. doi: 10.1097/HJH.0000000000000790.
7. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschnir MC, Abreu GA, Barufaldi LA, et al. ERICA: Prevalences of Hypertension and Obesity in Brazilian adolescents. Rev Saude Publica. 2016;50(Suppl 1):9s. doi: 10.1590/S01518-8787.2016050006685.
8. Bloch KV, Szklo M, Kuschnir MC, Abreu GA, Barufaldi LA, Klein CH, et al. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents--ERICA: Rationale, Design and Sample Characteristics of a National Survey Examining Cardiovascular Risk Factor Profile in Brazilian Adolescents. BMC Public Health. 2015;15:94. doi: 10.1186/s12889-015-1442-x.
9. Vasconcellos MT, Silva PL, Szklo M, Kuschnir MC, Klein CH, Abreu GA, et al. Sampling Design for the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). Cad Saude Publica. 2015;31(5):921-30. doi: 10.1590/0102-311X00043214.
10. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais. Relatório Técnico: Resultado do Censo da Educação Básica 2009. Brasília: Ministério da Educação; 2010. p. 1-19.
11. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC. Validation of the Omron 705 IT Oscillometric Device for Home Blood Pressure Measurement in Children and Adolescents: the Arsakion School Study. Blood Press Monit. 2006;11(4):229-34. doi: 10.1097/01.mbp.0000209074.38331.16.
12. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004;114(2 Suppl):555-76.
13. Cureau FV, Bloch KV, Henz A, Schaan CW, Klein CH, Oliveira CL, et al. Challenges for Conducting Blood Collection and Biochemical Analysis in a Large Multicenter School-Based Study With Adolescents: Lessons From ERICA in Brazil. Cad Saude Publica. 2017;33(4):e00122816. doi: 10.1590/0102-311X00122816.
14. Forti AC, Pires AC, Pittito BA, Gerchman F, Oliveira JEP, Zajdenverg L, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Soc Bras. Diab. Arq. Bras. Cardiol. 2019;53:1689-99.
15. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH, et al. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arq Bras Cardiol. 2005;85(6):1-36. doi: 10.1590/S0066-782X2005002500001.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and Beta-Cell Function From Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. Diabetologia. 1985;28(7):412-9. doi: 10.1007/BF00280883.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Carvalho KMB, Dutra ES, Gonçalves VSS; Obtenção de dados: Carvalho KMB, Dutra ES, Gonçalves VSS; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Lima LR, Okamura AB, Gonçalves VSS; Análise estatística: Lima LR, Gonçalves VSS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima LR, Okamura AB, Carvalho KMB, Dutra ES, Gonçalves VSS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia a Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DECIT/SCTIE/MS) e pelo Fundo Setorial de Saúde (CT-Saúde) do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) (protocolos: FINEP-01090421 e CNPq-565037/2010-2).

Vinculação acadêmica

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

17. Chissini RBC, Kuschnir MC, Oliveira CL, Giannini DT, Santos B. Cutoff Values for HOMA-IR Associated With Metabolic Syndrome in the Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA Study). *Nutrition*. 2020;71:110608. doi: 10.1016/j.nut.2019.110608.
18. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017;85(Suppl 6):1-76. doi: 10.1590/S0066-782X2005002500001.
19. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO Growth Reference for School-Aged Children and Adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7. doi: 10.2471/blt.07.043497.
20. Tanner JM. *Growth at Adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1962.
21. Kaczmarek M, Stawińska-Witoszyńska B, Krzyżaniak A, Krzywińska-Wiewiorowska M, Siwińska A. Who is at Higher Risk of Hypertension? Socioeconomic status differences in Blood Pressure Among Polish Adolescents: a Population-Based ADOPOLNOR study. *Eur J Pediatr*. 2015;174(11):1461-73. doi: 10.1007/s00431-015-2554-0.
22. Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, Abdolrahim M, Rajab A, Jazayeri HE, et al. Evaluation of Glycated Albumin (GA) and GA/HbA1c Ratio for Diagnosis of Diabetes and Glycemic Control: A Comprehensive Review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(4):219-32. doi: 10.1080/10408363.2017.1299684.
23. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of Essential Hypertension: An Update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(12):879-87. doi: 10.1080/14779072.2018.1540301.
24. Freitas PAC, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated Albumin: A Potential Biomarker in Diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):296-304. doi: 10.1590/2359-3997000000272.
25. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species in Endothelial Dysfunction Associated With Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
26. Andrade MIS, Oliveira JS, Leal VS, Lima NMDS, Bezerra PB, Santiago ERC, et al. Prevalence of Insulin Resistance and Association With Metabolic Risk Factors and Food Consumption in Adolescents - Recife/Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2019016. doi: 10.1590/1984-0462/2020/38/2019016.
27. Morais PR, Sousa AL, Jardim TS, Nascente FM, Mendonça KL, Póvoa TI, et al. Correlation of Insulin Resistance with Anthropometric Measures and Blood Pressure in Adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):319-26. doi: 10.5935/abc.20160041.
28. Wang F, Han L, Hu D. Fasting Insulin, Insulin Resistance and Risk of Hypertension in the General Population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2017;464:57-63. doi: 10.1016/j.cca.2016.11.009.
29. Ghomari-Boukhatem H, Bouchouicha A, Mekki K, Chenni K, Belhadj M, Bouchenak M. Blood Pressure, Dyslipidemia and Inflammatory Factors are Related to Body Mass Index in Scholar Adolescents. *Arch Med Sci*. 2017;13(1):46-52. doi: 10.5114/aoms.2017.64713.
30. Bozza R, Campos W, Barbosa Filho VC, Stabelini Neto A, Silva MP, Maziero RS. High Blood Pressure in Adolescents of Curitiba: Prevalence and Associated Factors. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):411-8. doi: 10.5935/abc.20160044.
31. Cohen JB. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Aug;19(10):98. doi: 10.1007/s11886-017-0912-4.
32. Caillon A, Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(3):21. doi: 10.1007/s11906-016-0628-7.
33. Seravalle G, Grassi G. Obesity and Hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1-7. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.013.
34. Xie D, Bollag WB. Obesity, Hypertension and Aldosterone: is Leptin the Link? *J Endocrinol*. 2016;230(1):7-11. doi: 10.1530/JOE-16-0160.
35. Schütten MT, Houben AJ, Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology*. 2017;32(3):197-209. doi: 10.1152/physiol.00037.2016.
36. Weiss TW, Arnesen H, Seljeflot I. Components of the Interleukin-6 Transsignalling System are Associated With the Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness. *Metabolism*. 2013;62(7):1008-13. doi: 10.1016/j.metabol.2013.01.019. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23428306.
37. Alvim RDO, Santos PCJL, Bortolotto LA, Mill JG, Pereira AC. Rigidez Arterial: Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(5):433-41. doi: 10.5935/2359-4802.20170053.
38. Aiello AM, Mello LM, Nunes MS, Silva AS, Nunes A. Prevalence of Obesity in Children and Adolescents in Brazil: A Meta-analysis of Cross-sectional Studies. *Curr Pediatr Rev*. 2015;11(1):36-42. doi: 10.2174/1573396311666150501003250.
39. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(12):1154-63. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3310.
40. Matthew B, Flesher M, Sampath S, Nguyen N, Alizadeh-Pasdar N, Barclay K. The effect of intensive preconditioning and close follow-up on bariatric surgery outcomes: Does multidisciplinary care contribute to positive results whether a gastric bypass or sleeve gastrectomy is performed? *BC Med J*. 2015;57(6):238-43.
41. Yang L, Magnussen CG, Yang L, Bovet P, Xi B. Elevated Blood Pressure in Childhood or Adolescence and Cardiovascular Outcomes in Adulthood: A Systematic Review. *Hypertension*. 2020;75(4):948-55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14168.
42. Gonçalves VS, Duarte EC, Dutra ES, Barufaldi LA, Carvalho KM. Characteristics of the School food Environment Associated With Hypertension and Obesity in Brazilian Adolescents: A Multilevel Analysis of the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). *Public Health Nutr*. 2019;22(14):2625-34. doi: 10.1017/S1368980019001010.
43. Ronca DB, Blume CA, Cureau FV, Camey SA, Leotti VB, Drehmer M, et al. Diet Quality Index for Brazilian Adolescents: The ERICA Study. *Eur J Nutr*. 2020;59(2):539-56. doi: 10.1007/s00394-019-01923-8.
44. Cureau FV, Silva TL, Bloch KV, Fujimori E, Belfort DR, Carvalho KM, et al. ERICA: Leisure-Time Physical Inactivity in Brazilian Adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50(Suppl 1):4s. doi: 10.1590/S01518-8787.2016050006683.
45. Lopes CS, Abreu GA, Santos DF, Menezes PR, Carvalho KM, Cunha CF, et al. ERICA: Prevalence of Common Mental Disorders in Brazilian Adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50(Suppl 1):14s. doi: 10.1590/S01518-8787.2016050006690.



Hipertensão na Adolescência, uma Relação Direta com Obesidade e Resistência à Insulina

Hypertension in Adolescence, a Direct Relationship to Obesity and Insulin Resistance

Mario Fritsch Neves¹ 

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Clínica Médica,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Hipertensão Arterial e Parâmetros Lipídicos, Glicídicos e de Adiposidade Associados em Adolescentes Escolares do Distrito Federal

A hipertensão arterial é o principal fator de risco modificável para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e sua ocorrência em idades mais precoces favorece o envelhecimento vascular acelerado nos anos seguintes.¹ O aumento da pressão arterial na adolescência geralmente não ocorre de forma isolada e está associada a outros fatores de risco como ingestão excessiva de sal, atividade física reduzida e, principalmente, sobrepeso/obesidade.^{2,3} Considerando que um elevado percentual de gordura na infância e na adolescência tem efeitos adversos precoces sobre a pressão arterial, medidas adequadas da gordura corporal podem determinar marcadores mais precisos de maior adiposidade e preditores da incidência de hipertensão nos indivíduos mais jovens.

Grandes avanços da tecnologia estão presentes na vida diária dos adolescentes e geralmente favorecem a inatividade física e o ganho de peso que apresenta relação direta com os níveis de pressão arterial. Além do sedentarismo estar fortemente associado à hipertensão na adolescência, o exercício físico exerce um papel protetor, reduzindo a pressão arterial por vários mecanismos. Estudo transversal realizado com crianças e adolescentes de 11 a 17 anos demonstrou a associação do sexo masculino e obesidade central com hipertensão nesses escolares. Por outro lado, o mesmo estudo apontou a prática de atividades físicas moderadas e vigorosas como forma eficaz de prevenir a elevação da pressão arterial diastólica nos jovens desta idade.⁴

O desequilíbrio autonômico parece ser um dos mecanismos iniciais para a elevação da pressão arterial em adolescentes. Neste grupo de indivíduos jovens, o desequilíbrio autonômico é representado principalmente pela hiperatividade simpática, que por sua vez, também está associada com obesidade, alterações do padrão do sono e, conseqüentemente, maior risco de eventos cardiovasculares. Um estudo recente demonstrou que adolescentes, mesmo na faixa de pré-hipertensão, já apresentam disfunção autonômica avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca.⁵

Palavras-chave

Adolescente; Hipertensão; Obesidade; Fatores de Risco; Resistência à Insulina; Sedentarismo; Epidemiologia.

Correspondência: Mario Fritsch Neves •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Clínica Médica - Av. 28 de Setembro, 77. CEP 20551-030, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: mariofneves@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220188>

No estudo realizado por Lima et al.,⁶ publicado nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, os autores procuraram determinar a prevalência de hipertensão e a sua associação com o perfil lipídico, glicídico e de adiposidade. A originalidade deste projeto é que foi realizado numa população de 1200 adolescentes, de 12 a 17 anos, do Distrito Federal que foram participantes do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA).⁷ A prevalência de 8% de hipertensão encontrada entre os adolescentes do DF foi semelhante a outras regiões geográficas do país avaliadas no mesmo estudo ERICA, exceto a região sul com prevalência de 12,5%, bem acima do estudo atual e das demais regiões. Os adolescentes hipertensos apresentaram parâmetros mais elevados de adiposidade e maior ocorrência de hiperinsulinemia, mas a alteração mais encontrada foram os baixos níveis de HDL-colesterol. A maioria das variáveis se correlacionou com os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica e, mesmo após ajustes, o índice de massa corporal (IMC) e o modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) foram os parâmetros com maior força de associação.

Avaliação de resistência à insulina em adolescentes é um grande desafio. Nesta faixa etária, os níveis de insulina costumam ser mais elevados e associados a outras alterações hormonais relacionadas com modificações corporais. Entretanto, essa não parece ser a justificativa para hiperinsulinemia relatada no presente estudo, pois os autores indicam que os adolescentes, na sua grande maioria, já estavam no final da puberdade. Além disso, os adolescentes não hipertensos apresentaram níveis de insulina substancialmente menores do que a aqueles com hipertensão, sugerindo uma relação mais direta. Neste caso, a resistência à insulina pode ser a confirmação bioquímica da síndrome metabólica, condição que vem aumentando de frequência na infância e na adolescência, determinando maior risco de aparecimento de doenças crônicas na vida adulta.⁸

A maioria dos estudos clínicos com hipertensão é com participantes adultos e/ou idosos. No Brasil e no mundo, há poucas publicações referentes à hipertensão em adolescentes. Isso reforça a importância desse estudo, pois precisamos de dados nacionais que servirão de base para nossas futuras diretrizes nessa área. Certamente o Distrito Federal não representa a realidade de todo nosso país, o que limita a validade externa e com isso, não podemos extrapolar os resultados atuais. Por outro lado, os achados indicam importantes informações que se juntam aos outros estudos no Brasil e, dessa forma, podemos construir um painel nacional mais confiável.

Referências

1. Khoury M, Urbina EM. Hypertension in adolescents: diagnosis, treatment, and implications. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 May;5(5):357-66. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30344-8.
2. Desai AN. High Blood Pressure. *JAMA*. 2020;324(12):1254-5. doi: 10.1001/jama.2020.11289
3. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1-7. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.013
4. Tozo TA, Pereira BO, Junior FJ de M, Montenegro CM, Moreira CMM, Leite N. Medidas hipertensivas em escolares: risco da obesidade central e efeito protetor da atividade física moderada-vigorosa. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(1):42-9. doi: 10.36660/abc.20180391
5. Macêdo SRD, Silva-Filho AC, Vieira ASM, Soares Junior N de J, Dias CJ, Filho CAAD, et al. Modulação autonômica cardíaca é fator chave para pressão alta em adolescentes. *Arq Bras Cardiol* 2021;117(4):648-54. doi: 10.36660/abc.20200093
6. Lima LR, Okamura AB, Carvalho KMB de, Dutra ES, Gonçalves VSS. Hypertension and Associated Lipid, Glucose, and Adiposity Parameters in School-Aged Adolescents in the Federal District, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(4):719-726. doi: 10.36660/abc.20201240.
7. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschner MCC, de Azevedo Abreu G, Barufaldi LA, et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50(Suppl 1):12s DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006115
8. Deboer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019 Aug 2;11(8):1788. doi: 10.3390/nu11081788



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

Razão Neutrófilo-Linfócito e Aterosclerose da Aorta Abdominal entre Indivíduos Assintomáticos

Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Abdominal Aortic Atherosclerosis among Asymptomatic Individuals

Bárbara Said Marin,¹ Fernando Cesena,¹ Antonio Gabriele Laurinavicius,¹ Raul D. Santos,^{1,2} Marcio Sommer Bittencourt²

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A razão neutrófilo-linfócito (RNL) tem sido proposta como um marcador inflamatório possivelmente associado a aterosclerose coronariana, embora a maioria dos dados atuais seja restrita à fase aguda. Além disso, a associação entre a RNL e a aterosclerose extracoronariana ainda não está clara.

Objetivo: Analisar a associação entre a RNL e aterosclerose da aorta abdominal (AtAA).

Métodos: Foram incluídos pacientes assintomáticos submetidos a um programa de rastreamento. A AtAA foi avaliada através de ultrassom. Os números absolutos de leucócitos e linfócitos foram utilizados para calcular a RNL. Foi estabelecido um nível de significância estatística de 0,05.

Resultados: De 36.985 indivíduos (idade: 42 ± 10 anos, 72% homens), foi identificada a presença de AtAA em 7%. Aqueles com AtAA eram mais velhos e tinham maior propensão a serem homens e diabéticos. A presença de AtAA foi associada a RNL aumentada (odds ratio [OR] 1,17; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,13-1,21). No entanto, a associação deixou de ser significativa quando a análise foi ajustada para os fatores de risco (OR 1,02; IC95% 0,97-1,06), principalmente devido à inclusão da idade no modelo. Quando os neutrófilos e linfócitos foram analisados separadamente, a associação negativa entre os linfócitos e a RNL foi invertida com a inclusão da idade, o que sugere um forte efeito confundidor da idade na relação entre linfócitos e aterosclerose. Por fim, a associação entre os neutrófilos e a AtAA deixou de ser significativa após o ajuste adicional para os fatores de risco tradicionais, mas não apenas para a idade.

Conclusão: Embora a RNL tenha se associado a AtAA, foi principalmente devido ao efeito confundidor da idade. No geral, os resultados sugerem um papel limitado da contagem de leucócitos como biomarcador de AtAA.

Palavras-chave: Aterosclerose; Biomarcadores; Linfócitos, Neutrófilos, Fatores de Risco.

Abstract

Background: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has been proposed as an inflammatory marker that might be associated with coronary atherosclerosis, although most of the current data is restricted to the acute setting. Additionally, the association of NLR with extracoronary atherosclerosis and stable disease remains unclear.

Objective: To analyze the association between NLR and abdominal aortic atherosclerosis (AAAt).

Methods: We included asymptomatic individuals who underwent a health screening program. AAAt was measured by ultrasound. Absolute leukocyte and lymphocyte counts were used to calculate the NLR. The level of significance for statistical analysis was 0.05.

Results: Among 36,985 individuals (age: 42 ± 10 years, 72% male), AAAt was identified in 7%. Those with AAAt were older and more likely to be male and diabetic. Presence of AAAt was associated with increased NLR (odds ratio [OR] 1.17; 95% confidence interval [CI] 1.13-1.21). However, this association was no longer significant when the analysis was adjusted for risk factors (OR 1.02; 95% CI 0.97-1.06), mostly due to the inclusion of age in the model. When neutrophils and lymphocytes were analyzed separately, the negative association between lymphocytes and AAAt was inverted once age was accounted for, suggesting a strong confounding effect of age on the relationship between lymphocytes and atherosclerosis. Finally, the association of neutrophils and AAAt lost significance after an additional adjustment for traditional risk factors, but not age alone.

Conclusion: Although the NLR was associated with AAAt, this was largely due to the confounding effect of age. Overall, the results suggest a limited role of leukocyte measurements as biomarkers of AAAt.

Keywords: Atherosclerosis; Biomarkers; Lymphocytes; Neutrophils; Risk Factors.

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

Correspondência: Bárbara Said Marin •

Hospital Israelita Albert Einstein - Av. Prof. Francisco Morato, 4.293. CEP 05521-200, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: bsmarin.einstein@gmail.com

Artigo recebido em 01/11/2020, revisado em 23/03/2021, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201163>

Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo.¹ A combinação de fatores de risco, como diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade e tabagismo, pode causar o desenvolvimento de aterosclerose. Nos estágios iniciais da formação de placa de ateroma, lipoproteínas de baixa densidade (*low-density lipoproteins*, LDLs) circulantes, no contexto da disfunção endotelial, penetram e se acumulam na túnica íntima das artérias. Quando oxidadas, as partículas de LDL podem dar início a uma resposta inflamatória que culmina no recrutamento de monócitos/macrófagos para a região da placa e ativa a imunidade inata e adaptativa. Portanto, o crescimento e as complicações das placas ateroscleróticas são uma resposta inflamatória imunomediada.²

Vários estudos demonstraram a relação entre a contagem de glóbulos brancos e o risco de doença arterial coronariana (DAC).³ O estado inflamatório sistêmico leva a um aumento dos neutrófilos, e o estresse agudo provocado por complicações das placas ateroscleróticas leva a uma diminuição dos linfócitos.⁴⁻⁶ Os neutrófilos também foram associados a uma chance maior de eventos,⁷ enquanto a taxa de linfócitos foi significativamente menor em pacientes com eventos cardíacos que ainda apresentavam um risco maior de eventos futuros (por exemplo, DAC, angina instável e morte cardíaca).^{8,9} A razão neutrófilo-linfócito (RNL) é um marcador inflamatório que tem sido extensamente estudado nos últimos anos e aparenta ter um papel importante não apenas na predição de eventos cardiovasculares, mas também na predição de desfechos clínicos no contexto de hemorragias cerebrais,^{10,11} eventos cardíacos maiores¹² e sepse e doenças infecciosas.¹³ Dessa forma, esse simples índice, derivado de um teste de baixo custo e facilmente reproduzível, pode conter informações relevantes sobre o risco de desfechos cardiovasculares.¹⁴

A associação entre a RNL e prognóstico em diferentes tipos de doença cardiovascular, como em síndromes coronarianas agudas, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, substituição da valva aórtica transcater e de doenças valvulares cardíacas,¹⁵ tem sido relatada por diversos autores. No entanto, alguns estudos ainda apresentam limitações nas análises multivariadas, que nem sempre consideram todos os fatores confundidores, o que compromete os resultados da verdadeira associação entre a RNL e o risco cardiovascular. Além disso, não há dados disponíveis que correlacionem a RNL com doença cardiovascular aterosclerótica subclínica e apliquem a RNL à estratificação de risco cardiovascular. Assim, os objetivos deste estudo foram correlacionar a presença de aterosclerose subclínica com a RNL e avaliar se a RNL adiciona discriminação aos fatores de risco tradicionais.

Métodos

População do estudo

Foram incluídos todos os indivíduos submetidos a um programa de rastreamento no Centro de Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, Brasil, no

período de 2006 a 2015. O programa consiste em avaliações clínicas e laboratoriais extensas e ultrassom abdominal. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional, com dispensa de consentimento informado.

Avaliação clínica e laboratorial

Os dados demográficos, o histórico médico e o uso de medicamentos foram obtidos através de questionários padrões. O estado de tabagismo foi categorizado em fumante (pelo menos um cigarro nos últimos 30 dias) ou ex-fumante e não fumante. A altura (m) e o peso (kg) foram aferidos com um estadiômetro e uma balança médica antropométrica, respectivamente, para calcular o índice de massa corporal (IMC, kg/m²). A pressão arterial foi aferida três vezes na posição sentada com um esfigmomanômetro aneróide de acordo com o método padrão recomendado pela *American Heart Association*.¹⁶ A hipertensão foi definida como níveis de pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg durante a avaliação ou uso de medicamentos para pressão alta. O diabetes melito foi definido como valores de glicemia de jejum $\geq 5,55$ mmol/L ou uso de tratamento medicamentoso para hiperglicemia. A dislipidemia foi definida como nível elevado de triglicerídeos (TG) ($\geq 1,7$ mmol/L), nível elevado de colesterol LDL (4,12 mmol/L) e baixo nível de colesterol de lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein*, HDL) ($< 1,02$ mmol/L para homens e $< 1,28$ mmol/L para mulheres) ou uso de medicamentos hipolipemiantes. Foram coletadas amostras de sangue após o jejum recomendado de 12 horas. As amostras foram processadas no laboratório do Centro de Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein. Os níveis de colesterol total, TG, colesterol HDL, glicose e células sanguíneas foram determinados através de testes laboratoriais automatizados padrões.¹⁷ O colesterol LDL foi determinado diretamente ou pela fórmula de Friedewald¹⁸ para níveis de TG $\geq 4,5$ mmol/L e $< 4,5$ mmol/L, respectivamente.

Ultrassom abdominal

Foi realizado ultrassom abdominal com abordagem padrão por radiologistas certificados. A aorta abdominal foi sistematicamente avaliada para a presença de aterosclerose. Foi definida como aterosclerose da aorta abdominal (AtAA) a presença de placa lipídica ou de ateroma no relatório do ultrassom abdominal.

Análise estatística

Variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão ou como medianas e intervalos interquartis, conforme apropriado. A normalidade foi avaliada através de inspeção visual de histogramas. As variáveis categóricas são apresentadas como números absolutos e porcentagens. As diferenças nas características basais dos indivíduos de acordo com os quintis da RNL e a presença de AtAA foram avaliadas por meio do teste *t* para amostras independentes; da análise de variância (ANOVA) unidirecional para variáveis contínuas com distribuição normal; e do teste da soma de postos de Wilcoxon ou do teste de Kruskal-Wallis

para variáveis com distribuição não normal. O teste do qui-quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas. As associações entre RNL, neutrófilos, linfócitos e AtAA foram primeiramente testadas por análise multivariada e posteriormente ajustadas para sexo e idade com modelos de regressão logística. As análises multivariadas adicionais incluíram idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia. Os testes foram conduzidos com um nível de significância de 5%. Todas as análises foram realizadas no *software* Stata, versão 13.0.

Resultados

A amostra do estudo incluiu 36.985 indivíduos (homens: 71,5%; idade média: $42,3 \pm 9,9$ anos). As características demográficas, clínicas e laboratoriais basais estão apresentadas na Tabela 1 para todos os pacientes e de acordo com os quintis da RNL.

Não houve diferença entre os quintis da RNL para os níveis de colesterol total e colesterol LDL. Os pacientes no quintil mais alto da RNL eram mais velhos e mais propensos a ter diabetes e hipertensão ($p < 0,001$ para todos), tendo apresentado a maior contagem de neutrófilos e a menor contagem de linfócitos ($p < 0,001$ para ambos). Os pacientes no quintil mais baixo da RNL apresentaram o IMC mais baixo ($p = 0,027$), o nível de TG mais baixo ($p < 0,001$) e o nível de colesterol HDL mais alto ($p < 0,001$). Também apresentaram a menor contagem de neutrófilos e a maior contagem de linfócitos ($p < 0,001$ para ambos).

A AtAA foi identificada por ultrassom em 7% dos pacientes. Em comparação aos participantes sem AtAA, aqueles com AtAA eram mais velhos, mais frequentemente do sexo masculino e fumantes ou ex-fumantes e com maior frequência possuíam um diagnóstico de diabetes, hipertensão ou dislipidemia (Tabela 2).

A RNL foi mais alta em pacientes com AtAA em comparação àqueles sem AtAA. Após a análise multivariada, níveis mais elevados de RNL foram diretamente associados a aterosclerose. Quando analisados separadamente, os neutrófilos foram diretamente associados a AtAA, enquanto os linfócitos foram negativamente associados. No entanto, não houve associação entre a RNL e aterosclerose na análise multivariada quando ajustada para sexo, idade e fatores de risco, principalmente devido à inclusão da idade. A associação negativa entre linfócitos e AtAA foi revertida com a inclusão da idade no modelo, o que sugere a presença de um efeito confundidor. A associação entre neutrófilos e AtAA deixou de ser significativa após o ajuste para os fatores de risco tradicionais, mas não apenas para a idade.

Discussão

O presente estudo demonstrou que não há associação entre RNL e aterosclerose aórtica após a consideração dos confundidores conhecidos. Apesar da associação significativa observada na análise univariada, esses efeitos parecem estar amplamente relacionados ao efeito confundidor da idade, uma vez que a RNL está fortemente

Tabela 1 – Características basais dos participantes do estudo e comparação entre os quintis da razão neutrófilo-linfócito

	Total	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5	p
Idade (anos)	42,3±9,9	40,3±9,8	41,6±9,7	42,4±9,7	42,8±9,7	44,4±10,3	<0,001
Sexo masculino (%)	26.248 (71,5%)	5.144 (70%)	5.430 (74%)	5.365 (73%)	5.317 (72%)	4.992 (68%)	<0,001
Tabagismo (%)							0,042
Ex-fumante	4.790 (13,1%)	958 (13,1%)	963 (13,1%)	956 (13%)	965 (13,2%)	948 (12,9%)	
Fumante	3.759 (10,3%)	726 (9,9%)	732 (10%)	720 (9,8%)	738 (10,1%)	843 (11,5%)	
Diabetes melito (%)	936 (2,6%)	116 (2%)	157 (2%)	178 (2%)	200 (3%)	285 (4%)	<0,001
Hipertensão (%)	4.819 (13,1%)	782 (11%)	841 (11%)	963 (13%)	999 (14%)	1.234 (17%)	<0,001
IMC (kg/m ²)	26,5±4,3	26,2±4,2	26,4±4,3	26,7±4,3	26,8±4,4	26,5±4,3	0,027
Dislipidemia (%)	9.927 (27%)	1.878 (26%)	1.990 (27%)	2.093 (28%)	1.960 (27%)	2.006 (27%)	0,002
Triglicerídeos* (mg/dL)	112 (79-161)	107 (77-156)	113 (79-163)	112 (81-162)	115 (80-163)	112 (79-158)	<0,001
Colesterol (mg/dL)	196,9±37,6	198,2±37,7	199±37,3	197,7±38	196,8±37,5	193±37,2	0,328
Colesterol HDL (mg/dL)	49,1±13,6	50,6±14,7	49,1±13,5	48,7±13,3	48,2±13	49±13,6	<0,001
Colesterol LDL (mg/dL)	121,7±34	121,9±34,3	123,1±33,7	122,8±34,2	122,1±34	118,6±33,4	0,122
Leucócitos (/mm ³)	6.472±1.575	5.918±1.368	6.202±1.364	6.344±1.397	6.609±1.502	7.286±1.840	<0,001
Neutrófilos (/mm ³)	3.600±1.195	2.616±680	3.166±718	3.494±789	3.906±918	4.818±1.399	<0,001
Linfócitos (/mm ³)	2.117±580	2.554±615	2.285±515	2.101±473	1.949±452	1.696±430	<0,001
Proteína C reativa*	0,12 (0,06-0,27)	0,10 (0,05-0,22)	0,11 (0,06-0,23)	0,12 (0,06-0,26)	0,13 (0,07-0,28)	0,17 (0,08-0,38)	<0,001

*Mediana (intervalo interquartil). IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade. Observação: A análise de variância unidirecional (ANOVA) foi utilizada para as variáveis contínuas. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para os triglicerídeos. O teste do qui-quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas.

Tabela 2 – Características dos pacientes de acordo com a presença de aterosclerose no ultrassom abdominal

	Aterosclerose	Sem aterosclerose	p
Idade (anos)	57,2±8,3	41,2±9,1	< 0,001
Sexo masculino (%)	2.132 (82%)	24.476 (71%)	< 0,001
Tabagismo (%)			< 0,001
Ex-fumante	810 (31,2%)	4.042 (11,7%)	
Fumante	379 (14,6%)	3.444 (10%)	
Diabetes melito (%)	253 (10%)	700 (2%)	< 0,001
Hipertensão (%)	1.004 (39%)	3.896 (11%)	< 0,001
IMC (kg/m ²)	27,3±3,8	26,4±4,3	< 0,001
Dislipidemia (%)	1.419 (55%)	8.655 (25%)	< 0,001
Triglicerídeos* (mg/dL)	128 (91-178)	110 (78-159)	< 0,001
Colesterol (mg/dL)	196,3±42	196,9±37,3	0,21
Colesterol HDL (mg/dL)	46,5±12,7	49,2±13,7	< 0,001
Colesterol LDL (mg/dL)	120,7±37,8	121,7±33,7	0,07
Leucócitos (/mm ³)	6.611,7±1.775,5	6.474,8±1.665,2	< 0,001
Neutrófilos (/mm ³)	3.732±1.248,6	3.590,7±1.191,1	< 0,001
Linfócitos (/mm ³)	2.077,8±822,5	2.126,6±592,9	< 0,001

*Mediana (intervalo interquartil). IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; Observação: O teste t foi utilizado para variáveis contínuas. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para os triglicerídeos. O teste do qui-quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas.

correlacionada à idade nesta população. Coletivamente, este estudo sugere que a RNL não serve como um marcador de aterosclerose em pacientes assintomáticos que participaram de um programa de rastreamento.

Já se sabe que os biomarcadores de inflamação estão associados a um risco maior de eventos cardiovasculares e que algumas terapias anti-inflamatórias são capazes de preveni-los.¹⁹ A identificação de pacientes de alto risco é fundamental para explorar o tratamento ideal, sendo que a RNL pode ser um importante biomarcador a ser identificado nesses pacientes, a qual está associada ao prognóstico em doenças ateroscleróticas, bem como em sua prevalência, como aponta a Figura 1.

A associação entre a RNL como um preditor de mortalidade e desfechos coronarianos agudos foi demonstrada por vários estudos. Em doenças agudas, os resultados estão associados a níveis elevados de neutrófilos,¹² os mediadores de respostas a lesões miocárdicas como infarto do miocárdio. Esse resultado também foi demonstrado em estudos sobre doença coronariana estável. A contagem de linfócitos relativa está associada à sobrevida de pacientes com DAC,⁹ enquanto outros biomarcadores, como proteína C reativa (PCR) e leucócitos, estão associados a desfechos crônicos e agudos.²⁰ A PCR, como a RNL, é um biomarcador associado a inflamação e predição de risco de mortalidade. Em modelos de estudo com apenas RNL ou PCR, cada parâmetro isolado foi capaz de prever o risco. No entanto, quando ambos os biomarcadores foram aplicados, houve uma melhora significativa na predição.²¹ Em contrapartida, os resultados deste estudo não corroboram

esses achados. Embora os resultados de outros estudos afirmem que a RNL seja um preditor independente de mortalidade cardiovascular, a presente análise demonstrou que há um forte fator confundidor relacionado à inclusão da idade no modelo.

Como a RNL se correlaciona à idade do paciente, a análise deve ser ajustada de acordo. No entanto, até o momento, não encontramos nenhum estudo que tenha realizado tal ajuste. Todas as análises são baseadas em fatores de risco e prognóstico. Como a idade é um ponto importante de comparação entre os pacientes, o ajuste é extremamente necessário.

Há diferenças entre a população do presente estudo e de outros estudos. Foi analisado um grupo mais jovem de uma grande população, o qual possuía boas condições socioeconômicas e consistia principalmente em homens e pessoas brancas. A maioria dos estudos incluem populações do hemisfério Norte, enquanto o presente estudo incluiu uma população de um país tropical da América Latina. Além disso, foram realizados testes laboratoriais e avaliação sistemática dos fatores de risco. Na análise estatística, foram realizados ajustes detalhados para os fatores confundidores. A RNL, os neutrófilos e os linfócitos foram analisados separadamente (Tabela 3).

O presente estudo deve, no entanto, ser compreendido no contexto do seu desenho. Devido ao caráter transversal dos dados, não foi possível inferir causalidade. A população selecionada incluiu uma prevalência maior de homens, em sua maioria jovens, o que leva a uma baixa prevalência de doença e pode atenuar a capacidade de identificar

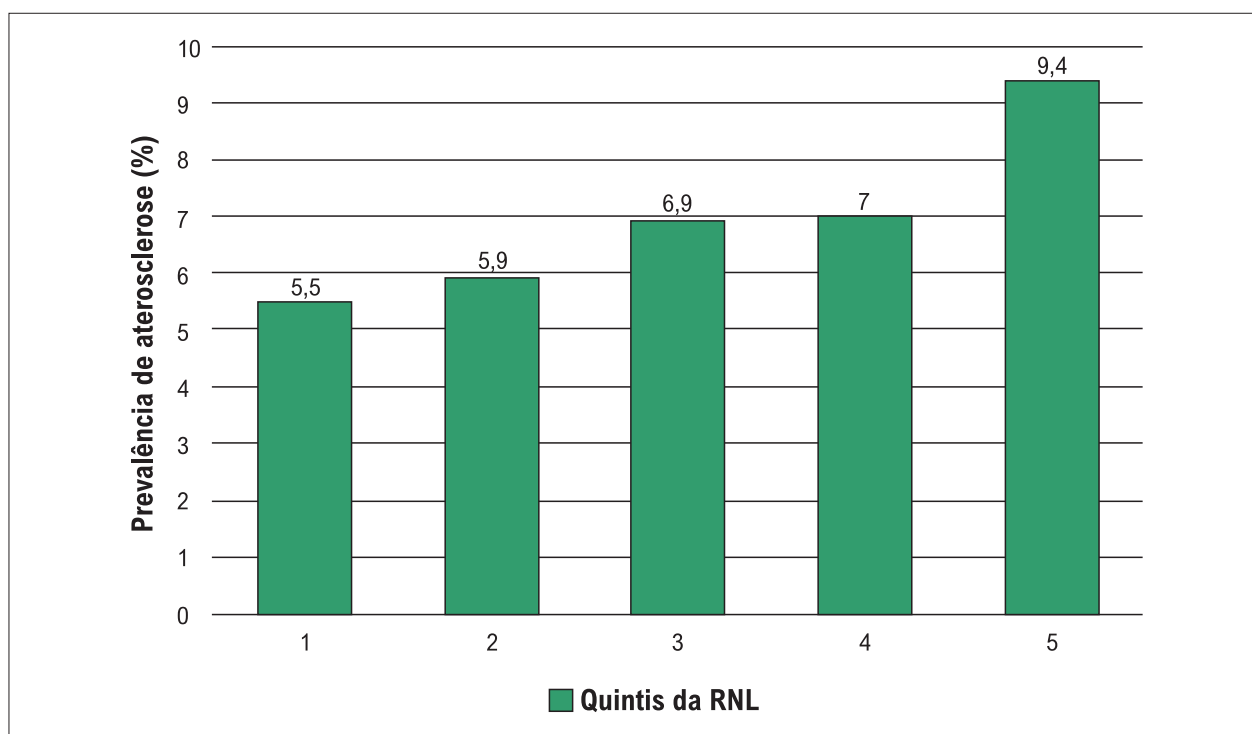


Figura 1 – Prevalência de aterosclerose de acordo com os quintis da razão neutrófilo-linfócito (RNL) ($p < 0,001$).

Tabela 3 – Análise multivariada da relação entre a razão neutrófilo-linfócito, neutrófilos ou linfócitos e aterosclerose abdominal

	Odds ratio para aterosclerose (intervalo de confiança de 95%)		
	Não ajustado	Modelo 1	Modelo 2
RNL	1,17 (1,13-1,21)	1,00 (0,96-1,05)	1,00 (0,95-1,04)
Neutrófilo	1,07 (1,03-1,11)	1,05 (1,01-1,10)	0,99 (0,95-1,04)
Linfócito	0,91 (0,87-0,95)	1,06 (1,02-1,11)	1,01 (0,97-1,05)

RNL: razão neutrófilo-linfócito. Modelo 1: Ajustado para idade e sexo. Modelo 2: Ajustado para idade, sexo, tabagismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia.

associações. Além disso, o foco do presente estudo foi a avaliação de aterosclerose aórtica, que não necessariamente possui o mesmo processo fisiopatológico da aterosclerose em outros locais, como a artéria coronária.

Conclusão

Embora tenha havido associação entre aterosclerose e RNL, foi principalmente devido ao efeito confundidor da idade. A associação entre neutrófilos e linfócitos e aterosclerose deixou de ser significativa ao serem incluídos em modelos multivariados. Os resultados sugerem um papel limitado do biomarcador na avaliação de aterosclerose subclínica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cesena F, Laurinavicius AG, Santos RD, Bittencourt MS; Obtenção de dados: Bittencourt MS; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo

intelectual importante: Marin BS, Cesena F, Laurinavicius AG, Santos RD, Bittencourt MS; Análise estatística e Redação do manuscrito: Marin BS, Bittencourt MS.

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. World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs) Fact Sheet. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Gisterå A, Hansson GK. The Immunology of Atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(6):368-80. doi: 10.1038/nrneph.2017.51.
3. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.054.
4. Zazula AD, Précoma-Neto D, Gomes AM, Krukli H, Barbieri GF, Forte RY, et al. An Assessment of Neutrophils/Lymphocytes Ratio in Patients Suspected of Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(1):31-6. doi: 10.1590/s0066-782x2008000100006.
5. Menon V, Lessard D, Yarzelski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ. Leukocytosis and Adverse Hospital Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92(4):368-72. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00651-9.
6. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous Cortisol: A Regulator of the Number of Lymphocytes in Peripheral Blood. *Clin Immunol Immunopathol*. 1980;17(4):506-14. doi: 10.1016/0090-1229(80)90146-4.
7. Kawaguchi H, Mori T, Kawano T, Kono S, Sasaki J, Arakawa K. Band Neutrophil Count and the Presence and Severity of Coronary Atherosclerosis. *Am Heart J*. 1996;132(1Pt 1):9-12. doi: 10.1016/s0002-8703(96)90384-1.
8. Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the Blood Lymphocyte Count in Predicting Recurrent Instability and Death in Patients with Unstable Angina Pectoris. *Am J Cardiol*. 2000;86(4):449-51. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00963-2.
9. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the Lymphocyte Concentration as a Prognostic Marker in Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 1997;79(6):812-4. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00878-8.
10. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Acute Cerebral Hemorrhage: A System Review. *Transl Stroke Res*. 2019;10(2):137-45. doi: 10.1007/s12975-018-0649-4.
11. Lattanzi S, Cagnetti C, Rinaldi C, Angelocola S, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Improves Outcome Prediction of Acute Intracerebral Hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2018;387:98-102. doi: 10.1016/j.jns.2018.01.038.
12. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
13. Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio Predict Bacteremia Better than Conventional Infection Markers in an Emergency Care Unit. *Crit Care*. 2010;14(5):192. doi: 10.1186/cc9309.
14. Zazula AD, Précoma-Neto D, Gomes AM, Krukli H, Barbieri GF, Forte RY, et al. Avaliação da Relação Neutrófilos/Linfócitos em Pacientes com Suspeita de Síndrome Coronariana Aguda. *Arq. Bras. Cardiol*. 2008;90(1):31-6. doi: 10.1590/S0066-782X2008000100006.
15. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Cardiovascular Diseases: An Update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(5):573-7. doi: 10.1586/14779072.2016.1154788.
16. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human Blood Pressure Determination by Sphygmomanometry. *Circulation*. 1993;88(5Pt1):2460-70. doi: 10.1161/01.cir.88.5.2460.
17. Orthoclinical Diagnostics. Vitros 5600 [Internet]. Markham: Orthoclinical Diagnostics; c2021 [cited 2021 Jul 27]. Available from: <https://www.orthoclinicaldiagnostics.com/en-ca/home/vitros-5600>
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, without use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
19. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
20. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive Value of Elevated Neutrophil-Lymphocyte Ratio on Cardiac Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Clin Chim Acta*. 2008;395(1-2):27-31. doi: 10.1016/j.cca.2008.04.019.
21. Shin HC, Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, et al. Combined Use of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein Level to Predict Clinical Outcomes in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J*. 2017;47(3):383-91. doi: 10.4070/kcj.2016.0327.



Minieditorial Razão Neutrófilo-Linfócito e Aterosclerose da Aorta Abdominal entre Indivíduos Assintomáticos

Short Editorial Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Abdominal Aortic Atherosclerosis Among Asymptomatic Individuals

Henrique Murad¹ 

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

Minieditorial referente ao artigo: Razão Neutrófilo-Linfócito e Aterosclerose da Aorta Abdominal entre Indivíduos Assintomáticos

No artigo¹ os autores avaliam o papel da relação neutrófilo-linfócito (RNL) com a aterosclerose da aorta abdominal (AtAA). O fundamento do artigo é a premissa de que o crescimento e complicações da placa aterosclerótica são uma resposta imunologicamente mediada. Utilizam a relação neutrófilo-linfócito (RNL) como marcador inflamatório e utilizam o ultrassom da aorta abdominal para avaliar a aterosclerose subclínica, por meio dos achados de ateroma ou placa lipídica (AtAA). Os resultados entre a RNL e a síndrome coronariana aguda já foram bastante estudados, com o estado inflamatório provocando aumento dos neutrófilos e o estresse agudo secundário ao rompimento ou obstrução de placas ateroscleróticas ocasionando diminuição dos linfócitos.² Machado et al. demonstraram em um grupo de 779 pacientes estudados, que o aumento da RNL em 48 a 72 horas após infarto agudo do miocárdio com elevação de ST(STEMI) estava associada com a mortalidade precoce e tardia³ Bozkurt et al. ao estudaram 39 pacientes com Síndrome Hemofagocítica, um estado de hiperinflamação severa sistêmica, e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, observaram que a RNL era um forte preditor de mortalidade neste grupo de pacientes.⁴

Os autores analisaram 36.985 indivíduos através de ultrassom abdominal e encontraram aterosclerose da aorta abdominal em 7% deles. Este grupo de indivíduos com aterosclerose assintomática da aorta abdominal apresentava vários fatores causadores de confusão para a análise do valor da RNL como marcador de aterosclerose: sexo masculino, idade, tabagismo, diabetes, hipertensão arterial e dislipidemias.

Ao analisarem os dados de modo multivariado, ajustados para sexo, idade e fatores de risco para aterosclerose, não observaram relação entre a RNL e a AtAA. A procura

de informações sobre aterosclerose em indivíduos assintomáticos através de um exame simples e de baixo custo, como a RNL é extremamente tentador. A análise multivariada realizada nesta amostra, que apresentava tantos fatores confundidores, demonstrou a ausência de relação entre a RNL e a AtAA, ou seja, entre a RNL e a aterosclerose subclínica.

A inclusão da idade como fator confundidor foi importante para definir o real papel das RNL como marcador de AtAA em indivíduos assintomáticos. Nos indivíduos com presença de AtAA a idade foi de 57,2+/-8,3 anos e nos indivíduos sem AtAA a idade foi de 41,2+/-9,1 anos ($p<0,001$). É importante incluir a idade dos pacientes ao se fazer um modelo de estudo como este

A informação mais importante desta pesquisa é verificarmos o quanto uma coleta completa de dados pode influenciar no resultado estatístico obtido. A RNL seria considerada um marcador de aterosclerose assintomática, com todas as consequências que pudessem advir desta informação, caso a idade não tivesse sido incluída.

A escolha da AtAA para a pesquisa de aterosclerose assintomática merecia alguma discussão. Li et al.,⁵ estudaram a presença de placas ateroscleróticas na aorta abdominal em um grupo de 1667 pacientes submetidos a coronariografia. Deste grupo 1268 pacientes tinham doença coronariana e 399 não a tinham. Houve uma maior prevalência de placas ateroscleróticas na aorta abdominal no grupo com doença coronariana do que no grupo sem doença coronariana (37,3% versus 17% com $p<0,001$). Em análise multivariada observaram que as placas abdominais foram um fator independente associada com a presença de doença coronariana. Este trabalho valida plenamente a escolha da AtAA para analisar o papel da RNL na detecção de aterosclerose assintomática.

Palavras-chave

Interleucina-8; Ativação de Neutrófilos; Placa Aterosclerótica/complicações; Aterosclerose; Doença da Artéria Coronariana; Inflamação; Aorta Abdominal/diagnóstico por imagem; Linfo-Histiocitose Hemofagocítica

Correspondência: Henrique Murad •

Av. Alexandre Ferreira, 300 Apt 402. CEP 22470-220, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: henrique.murad@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220182>

Referências

1. Marin BS, Cesena F, Laurinavicius AG, Santos RD, Bittencourt MS. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Abdominal Aortic Atherosclerosis among Asymptomatic Individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(4):729-73.
2. Zazula AD, Pré-coma Neto D, Gomes AM, Kruklis H, Barbieri CF, Forte RY et al. An assessment of Neutrophils/Lymphocytes ratio in Patients Suspected of Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90(1):31-6 doi: 10.1590/s0066-782x2008000100006.
3. Machado GP, Araujo GN, Maltauro D, Custódio J, Milan V, Weinstein M. Early vs.late neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of adverse outcomes in patients with STEMI undergoing primary PCI *Arq Bras Cardiol* 2021;116(3):504-. doi: 10.36660/abc.202003276
4. Bozkurt D, Bozgul, SNK, Emgin O, Butun O, Kose T, Simsek E, Hekimgil M, Kilic S. Mortal interaction between hemophagocytic syndrome and newly developed heart failure *Arq Bras Cardiol* 2021; 116(3):395-401 doi: 10.36660/abc.20190642.
5. Li W, Luo S, Luo J, Liu Y, Huang W and Chen J. Association between abdominal aortic plaque and coronary artery disease. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 683-8. doi: 10.2147/CIA.S104425



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

Relação entre Gordura Epicárdica e Fibrilação Atrial Não Pode Ser Totalmente Explicada pela Fibrose Atrial Esquerda

The Relationship between Epicardial Fat and Atrial Fibrillation Cannot Be Fully Explained by Left Atrial Fibrosis

Daniel Matos,¹  António Miguel Ferreira,¹ Pedro Freitas,¹ Gustavo Rodrigues,¹ João Carmo,¹ Francisco Costa,¹ João Abecasis,¹ Pedro Carmo,¹ Carla Saraiva,¹ Diogo Cavaco,¹ Francisco Morgado,¹ Miguel Mendes,¹  Pedro Adragão¹

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE Hospital de Santa Cruz,¹ Lisboa – Portugal

Resumo

Fundamento: O tecido adiposo epicárdico (TAE) tem sido associado à fibrilação atrial (FA), mas seus mecanismos fisiopatológicos permanecem obscuros.

Objetivos: Medir a correlação entre TAE e fibrose do átrio esquerdo (AE), e avaliar sua capacidade de prever recidiva após o isolamento da veia pulmonar (IVP).

Métodos: Pacientes com FA inscritos para um primeiro procedimento de IVP foram submetidos à tomografia computadorizada (TC) cardíaca e ressonância magnética cardíaca (RMC) em menos de 48 horas. Quantificou-se o TAE_{CE} em imagens de TC realçadas com contraste no nível do tronco da coronária esquerda. Quantificou-se a fibrose do AE em RMC tridimensional com realce tardio isotrópico de 1,5 mm. Após o isolamento da veia pulmonar (IVP), os pacientes foram submetidos a seguimento para checar a recidiva da FA. A significância estatística foi definida com $p < 0,05$.

Resultados: A maioria dos 68 pacientes (46 homens, idade 61 ± 12 anos) tinha FA paroxística (71%, $n=48$). Os pacientes apresentavam volume TAE_{CE} mediano de $2,4 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ (intervalo interquartil [IIQ] $1,6\text{--}3,2 \text{ cm}^3/\text{m}^2$) e um volume médio de fibrose do AE de $8,9 \text{ g}$ (IIQ $5\text{--}15 \text{ g}$). A correlação entre TAE_{CE} e fibrose do AE foi estatisticamente significativa, mas fraca (coeficiente de correlação de postos de Spearman = $0,40$, $p=0,001$). Durante um seguimento médio de 22 meses (IIQ $12\text{--}31$), 31 pacientes (46%) tiveram recidiva da FA. A análise multivariada produziu dois preditores independentes de recidiva da FA: TAE_{CE} (FC $2,05$, IC de 95% $1,51\text{--}2,79$, $p < 0,001$) e FA não paroxística (FC $2,36$, IC de 95% $1,08\text{--}5,16$, $p=0,031$).

Conclusão: A correlação fraca entre TAE e AE sugere que a fibrose do AE não é o principal mecanismo que liga o TAE e a FA. O TAE mostrou-se mais fortemente associado à recidiva da FA do que à fibrose do AE, corroborando a existência de outros mediadores mais importantes do TAE e da FA.

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Fibrose Atrial; Gordura Epicárdica; Isolamento da Veia Pulmonar.

Abstract

Background: Epicardial adipose tissue (EAT) has been associated with atrial fibrillation (AF), but its pathophysiological mechanisms remain unclear.

Objectives: To measure the correlation between EAT and left atrium (LA) fibrosis, and to assess their ability to predict relapse after pulmonary vein isolation (PVI).

Methods: Patients with AF enrolled for a first PVI procedure underwent both cardiac computerized tomography (CT) and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging within less than 48 hours. EAT_{LM} was quantified on contrast-enhanced CT images at the level of the left main. LA fibrosis was quantified on isotropic 1.5 mm 3D delayed enhancement CMR. After pulmonary vein isolation (PVI), patients were followed up for AF relapse. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Most of the 68 patients (46 men, age 61 ± 12 years) had paroxysmal AF (71%, $n=48$). Patients had a median EAT_{LM} volume of $2.4 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ (interquartile range [IQR] $1.6\text{--}3.2 \text{ cm}^3/\text{m}^2$), and a median amount of LA fibrosis of 8.9 g (IQR $5\text{--}15 \text{ g}$). The correlation between EAT_{LM} and LA fibrosis was statistically significant but weak (Spearman's $R=0.40$, $p=0.001$). During a median follow-up of 22 months (IQR $12\text{--}31$), 31 patients (46%) had AF relapse. Multivariate analysis yielded two independent predictors of AF relapse: EAT_{LM} (HR 2.05 , 95% CI $1.51\text{--}2.79$, $p < 0.001$), and non-paroxysmal AF (HR 2.36 , 95% CI $1.08\text{--}5.16$, $p=0.031$).

Conclusion: The weak correlation between EAT and LA suggests that LA fibrosis is not the main mechanism linking EAT and AF. EAT was more strongly associated with AF relapse than LA fibrosis, supporting the existence of other more important mediators of EAT and AF.

Keywords: Atrial fibrillation; Atrial Fibrosis; Epicardial Fat; Pulmonary Vein Isolation.

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

Correspondência: Daniel Matos •

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE Hospital de Santa Cruz - Av. Prof. Dr. Reinaldo dos Santos 2790-134, Carnaxide, Lisboa – Portugal

E-mail: danieljmatos@gmail.com

Artigo recebido em 06/10/2020, revisado em 11/04/2021, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201083>

Introdução

Recentemente, demonstrou-se que o tecido adiposo epicárdico (TAE) esteve associado à presença, gravidade e reincidência da fibrilação atrial (FA).¹ Embora os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essa associação ainda não tenham sido estabelecidos, foram levantadas diversas hipóteses, incluindo infiltração direta de adipócitos, estresse oxidativo e secreção de adipocinas, causando inflamação e fibrose do tecido atrial.¹ Pode ser útil determinar se essa relação é causal e verificar seus processos subjacentes para entender melhor a FA e identificar possíveis alvos terapêuticos. Até o momento, as evidências que ligam o TAE e a fibrose atrial vieram principalmente de análises histológicas e bioquímicas de amostras obtidas em cirurgia cardíaca,² mas ambas essas características podem ser avaliadas de forma não invasiva. Neste estudo, nosso objetivo foi medir a correlação entre o volume de TAE e a quantidade de fibrose do átrio esquerdo (AE) avaliada por imagem não invasiva, e avaliar sua capacidade de prever o tempo de recidiva após o isolamento da veia pulmonar (IVP).

Métodos

População do estudo

Todos os pacientes consecutivos com FA sintomática refratária a medicamentos, submetidos à tomografia computadorizada (TC) cardíaca antes do IVP percutâneo no Hospital Santa Cruz (Carnaxide, Portugal) entre novembro de 2015 e dezembro de 2017, que foram submetidos à TC cardíaca e ressonância magnética cardíaca (RMC) em menos de 48 horas foram incluídos em um registro observacional utilizado para este estudo retrospectivo. Pacientes com doença cardíaca valvar moderada ou grave, trombo de átrio esquerdo, função tireoidiana anormal ou contraindicação para anticoagulação foram excluídos. A fibrilação atrial foi categorizada como paroxística se autoterminada em menos de 7 dias, persistente caso os episódios tenham durado ≥ 7 dias ou exigiram cardioversão, ou persistente de longa duração caso a FA tenha sido mantida por mais de 12 meses. O presente registro observacional está em conformidade com as diretrizes éticas da declaração de Helsínque e foi aprovado pelo comitê de revisão institucional. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Protocolos de TC e CMR cardíaca

Todos os pacientes foram submetidos a TC e cardíaca RMC menos de 72 horas antes do procedimento de ablação para avaliação da anatomia da veia pulmonar, medição do volume AE, exclusão de trombos e integração com mapeamento eletroanatômico.

As tomografias foram realizadas em equipamento com 64 cortes de fonte dupla (Somatom Definition®, Siemens Healthineers®, Erlangen, Alemanha) com injeção de 90 mL de meio de contraste não iônico (400 mg I/mL de iomeprol Bracco®) a uma vazão de 5 mL/s seguido por 30–50 mL de solução salina. Os parâmetros de varredura incluíram colimação do detector de 2x32x0,6 mm, aquisição de corte

de 64x0,6 mm, tempo de rotação do gantry de 330 ms, controle automático de exposição e potencial do tubo de 100 kV (exceto se o índice de massa corporal fosse maior que 30 kg/m² e o peso corporal fosse superior a 90 kg, onde 120 kV foram usados).

Utilizou-se sistematicamente a modulação prospectiva da corrente do tubo para minimizar a exposição à radiação. Realizou-se reconstrução da imagem com espessura de corte de 0,75 mm.

As imagens foram adquiridas em equipamento de 1,5 T (Magnetom Avanto®, Siemens Healthineers). O protocolo de varredura incluiu uma sequência isotrópica de inversão-recuperação 3D de 1,5 mm com gradiente eco *recalled* e saturação de gordura e navegador respiratório, adquirida 15 a 20 minutos após a administração de 0,2 mmol/kg de gadobutrol intravenoso. O tempo de inversão foi escolhido individualmente para anular o miocárdio normal, usando uma sequência *scout* para o tempo de inversão.

Utilizou-se o sincronismo do ECG para definir o tempo de aquisição da imagem até o final da sístole ventricular (diástole AE).

Análise das imagens

Realizou-se a quantificação tomográfica do TAE de forma semiautomática em imagens axiais em uma estação de trabalho TeraRecon Aquarius® (versão 4.4.12, TeraRecon®, San Mateo, CA, EUA). Quatro cortes contíguos centrados no óstio do tronco da artéria coronária esquerda (CE) foram selecionados para análise. O pericárdio foi traçado manualmente na primeira e última imagens, e interpolado automaticamente nos dois cortes do meio, que foram verificados quanto à precisão e ajustados, se necessário. Definiu-se o volume do TAE^{CE} como o volume total de tecido no interior do saco pericárdico nesta região de interesse, de 4 cortes, com valores de atenuação entre -250 e -30 unidades de Hounsfield.¹ Calculou-se o volume atrial esquerdo traçando-se as bordas do AE nas imagens tomográficas, excluindo-se as veias pulmonares e o apêndice atrial esquerdo.³

Realizou-se o pós-processamento da RMC para quantificação da fibrose do AE com o software ADAS® (versão 2.3.3, Galgo Medical). Os contornos da parede do AE foram desenhados manualmente, excluindo-se da análise a valva mitral e as veias pulmonares. A intensidade do sinal da parede do AE foi normalizada usando uma razão de intensidade de imagem (RII) calculada como a razão entre a intensidade do sinal de cada pixel e a intensidade média do pool sanguíneo. Considerou-se uma RII $> 1,20$ como representando fibrose do AE.⁴ As quantificações de fibrose do AE e TAE foram realizadas somente após o procedimento de ablação (sem saber seu desfecho). A Figura 1 apresenta exemplos de quantificações de fibrose de TAE e AE.

Protocolo de isolamento de veias pulmonares

O isolamento das veias pulmonares foi guiado por mapeamento eletroanatômico, utilizando os sistemas NavX® (St Jude Medical®, St Paul, MN, EUA) ou CARTO® (Biosense Webster®, Diamond Bar, CA, EUA). A veia femoral direita foi

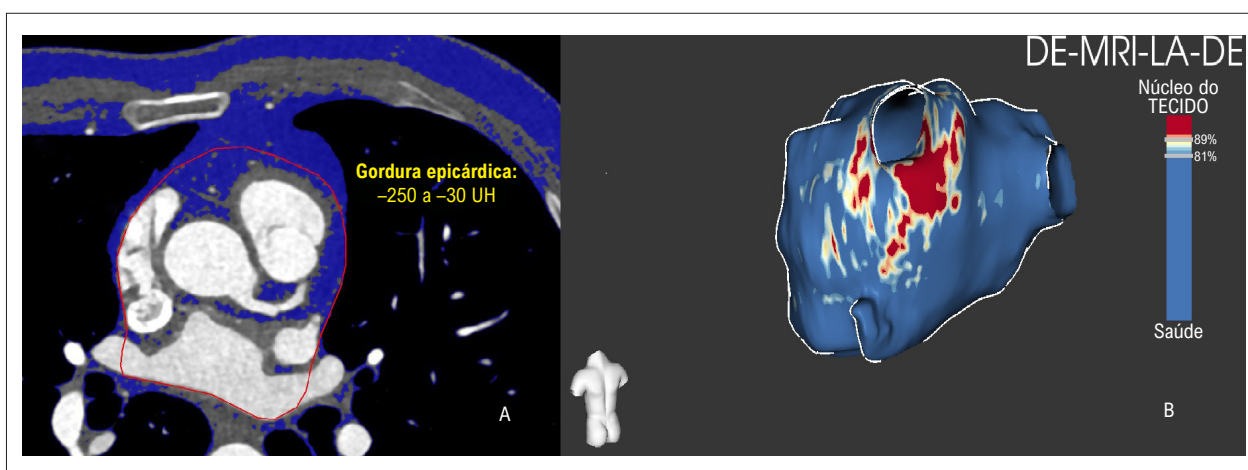


Figura 1 – Gordura epicárdica (A) medida com tomografia computadorizada e fibrose de átrio esquerdo (B) medida com ressonância magnética cardíaca.

utilizada como acesso vascular preferencial, por meio da qual foram introduzidos três cateteres eletrodos: (i) um cateter decapolar, introduzido pelo seio coronário; (ii) um cateter de mapeamento circular variável, inserido nas veias pulmonares; e (iii) um cateter de ablação irrigado com sensor de força de contato. O acesso atrial esquerdo foi estabelecido por punção transeptal. A ablação por radiofrequência foi realizada a mais de 5 mm dos óstios das veias pulmonares, com lesões contínuas envolvendo os pares esquerdo e direito das veias pulmonares.⁵

O tratamento era considerado bem-sucedido se o bloqueio bidirecional fosse obtido. Quando necessário, realizava-se cardioversão elétrica ao final do procedimento. A anticoagulação oral foi reiniciada 6 horas após a ablação, mantida por 6 meses e então retirada ou continuada de acordo com os critérios do escore CHA₂DS₂-VASc. Antiarrítmicos de classe I/III foram, em geral, mantidos em todos os pacientes durante os primeiros 3 meses após o procedimento e, em seguida, retirados se não houvesse recidiva da FA. Foram prescritos inibidores da bomba de prótons no primeiro mês após a ablação.

Desfecho do estudo e seguimento dos pacientes

O desfecho do estudo foi a recidiva da FA, definida como FA sintomática ou documentada e/ou outras arritmias atriais, após um período de supressão de 3 meses. Definiu-se FA sintomática como a presença de sintomas provavelmente em virtude de episódios de FA. Definiu-se FA documentada pela presença de pelo menos um episódio de FA com duração superior a 30 segundos em ecocardiografia, Holter de 24 horas ou monitor de eventos. O protocolo de seguimento era composto por consultas ambulatoriais com ECG de 12 derivações e Holter de 24 horas, a critério dos médicos assistentes (normalmente em 6 e 12 meses e, posteriormente, em uma base anual). Caso o prontuário fosse insuficiente, realizava-se entrevista estruturada por telefone. Os pacientes mantidos em uso de antiarrítmicos após o terceiro mês de seguimento não foram considerados como falha na ablação.

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal e não normal foram expressas como média $\pm$ desvio padrão e mediana e intervalo interquartil, respectivamente, e as variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens. A significância estatística foi definida com $p < 0,05$. Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade da população. Utilizou-se o teste t de Student não pareado para avaliar diferenças estatisticamente significativas entre variáveis contínuas com distribuição normal, e o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas sem distribuição normal. Utilizou-se o teste do qui-quadrado para analisar as variáveis categóricas. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman para medir a correlação entre o volume do TAE_{CE} e a fibrose do AE. Utilizou-se o modelo de regressão de Cox univariada de riscos proporcionais para identificar preditores de tempo até a recidiva da FA. Variáveis com valor de $p \leq 0,10$ na análise univariada foram selecionadas para um modelo de regressão de Cox multivariado, sendo consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$. Utilizou-se um nível de confiança de 95% em nossa análise estatística. Realizou-se a análise estatística com o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

A tabela 1 apresenta as características basais da população estudada. No geral, os pacientes tiveram um volume de TAE_{CE} mediano de 2,4 cm³/m² (intervalo interquartil (IIQ) 1,6–3,2 cm³/m²), e um volume médio estimada de fibrose de AE de 8,9 g (IIQ 5–15 g), correspondendo a 8% (IIQ 5–11%) da massa total da parede do AE.

A correlação entre o TAE_{CE} e fibrose do AE foi estatisticamente significativa, mas fraca (coeficiente de correlação de Spearman = 0,40, $p = 0,001$) — Figura 2.

Tabela 1 – Características basais da população estudada

Características basais	Total (n=68)	Sem recidiva de FA (n=37)	Com recidiva de FA (n=31)	Valor de p
Idade, anos	61±12	61±11	61±12	0,968
Sexo masculino, n (%)	46 (67,6)	22	24	0,312
Peso, kg	81±13	79±12	82±13	0,097
Índice de massa corporal, kg/m ²	28±4	27±4	29±4	0,091
Tipo de FA				0,003
paroxística, n (%)	48 (70,6)	32	16	
não paroxística, n (%)	20 (29,4)	5	15	
Hipertensão, n (%)	41 (60,3)	21	20	0,621
Diabetes, n (%)	6 (8,8)	5	1	0,209
Tabagismo ativo, n (%)	4 (5,9)	1	3	0,304
Disfunção sistólica do VE, n (%)	0 (0)	0	0	1,000
DAC conhecida, n (%)	6 (8,8)	4	2	0,366
CHA ₂ DS ₂ -VASc, mediana (IIQ)	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	0,578
Volume do AE na TC cardíaca, mL/m ²	56±15	52±12	60±17	0,025
Volume do TAE _{CE} , mL/m ²	2.4±1,2	1.9±0,7	3.1±1,2	<0,001
Fibrose de AE, g, mediana (IIQ)	8,9 (5–15)	6,7 (4–13)	11,2 (6–17)	0,049
Fibrose do AE, % da massa do AE, mediana (IIQ)	7,5 (5–11)	6,9 (4–11)	8,8 (6–12)	0,170

FA: fibrilação atrial; VE: ventrículo esquerdo; E: átrio esquerdo; TC: tomografia computadorizada; TAE_{CE}: tecido adiposo epicárdico.

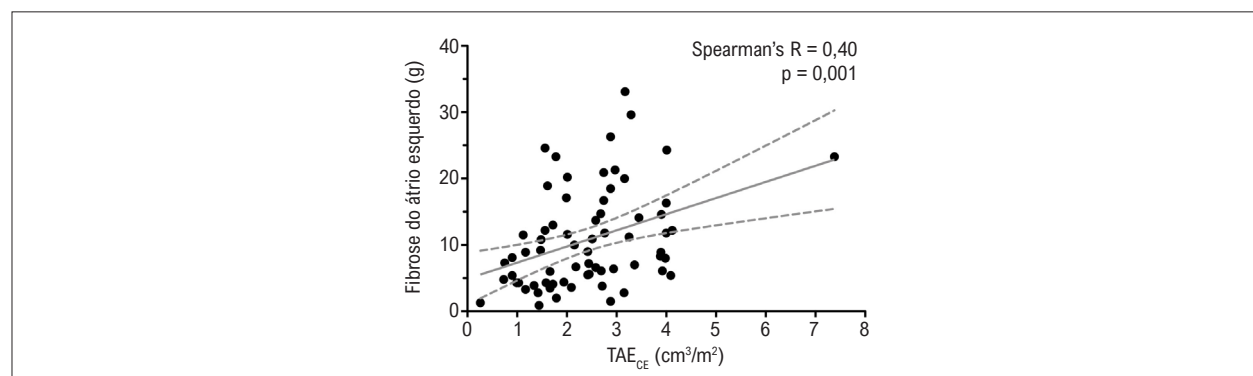


Figura 2 – Gráfico de correlação de fibrose atrial esquerda e gordura epicárdica. TAE_{CE}: tecido adiposo epicárdico.

Durante um seguimento médio de 22 meses (IIQ 12–31), 31 pacientes (46%) tiveram recidiva da FA. Os pacientes que tiveram recidiva da FA eram mais propensos a ter FA não paroxística e tinham maiores volumes de AE, maiores volumes de TAE_{CE} e fibrose de AE. Ao avaliar o tempo para recidiva da FA, esses quatro preditores foram identificados na regressão de Cox univariada. A análise multivariada produziu dois preditores independentes de tempo para recidiva da FA: TAE_{CE} e FA não paroxística (Tabela 2).

Discussão

As principais conclusões deste estudo são essencialmente duas: 1) O tecido adiposo epicárdico e a fibrose do AE

estão fracamente correlacionados; e 2) O tecido adiposo epicárdico parece ser um preditor mais poderoso de recidiva da FA do que a fibrose do AE. O tecido adiposo epicárdico demonstrou ser metabolicamente ativo, com atividade endócrina e parácrina.⁶ Especificamente, o secretoma da gordura epicárdica humana, mas não do tecido adiposo subcutâneo, tem efeitos pró-fibróticos no miocárdio atrial de ratos.⁷ O TAE também é conhecido por secretar ativina A, um membro da classe TGF-β capaz de induzir fibrose atrial.⁶ Um estudo recente também mostrou associação entre o TAE e a condução atrial lenta, maior fracionamento do eletrograma e aumento da fibrose atrial.⁸ A fibrose atrial induzida por gordura, portanto, parece ser um mecanismo explicativo razoável para a

Tabela 2 – Regressão de Cox univariada e multivariada de preditores de recidiva de FA

Preditores de recidiva de FA	Análise univariada			Análise multivariada		
	RR	IC 95%	Valor de p	RR	IC 95%	Valor de p
TAE _{CE}	2,19	1,65–2,91	<0,001	2,05	1,51–2,79	<0,001
FA não paroxística	3,36	1,64–6,87	0,001	2,36	1,08–5,16	0,031
Fibrose de AE	1,05	1,01–1,09	0,033	–	–	0,881
Volume do AE (indexado para ASC)	1,03	1,01–1,06	0,006	–	–	0,153

FA: fibrilação atrial; ASC: área de superfície corporal; TAE_{CE}: tecido adiposo epicárdico; AE: átrio esquerdo; RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança.

relação entre TAE e FA. Até o momento, as evidências de suporte para essa “hipótese fibrogênica” vieram de análises histológicas e bioquímicas de amostras obtidas em cirurgia cardíaca.² Até onde sabemos, nosso estudo é a primeira avaliação in vivo da relação entre o volume do TAE e o volume de fibrose do AE em pacientes com FA. A fraca correlação que encontramos entre esses dois parâmetros não refuta uma conexão fisiopatológica, mas sugere que a fibrose do AE não é o único ou principal mecanismo pelo qual o TAE e a AF estão relacionados. O fato de o TAE estar mais fortemente associado à recidiva da FA do que a própria fibrose do AE corrobora a existência de outros mediadores mais importantes entre a adiposidade epicárdica e essa arritmia. Entre esses mediadores, podem se destacar ação pró-inflamatória de citocinas secretadas pelo TAE, incluindo proteína C reativa, interleucinas 1 β , 6 e 8 e fator de necrose tumoral α , que podem ter efeitos arritmogênicos.⁹⁻¹² A infiltração de gordura é outro mecanismo possível, com alguns estudos mostrando que o aumento do volume do TAE está associado à infiltração direta do miocárdio atrial,¹³ possivelmente causando prolongamento dos índices da onda P. Esse atraso na condução do tecido atrial pode ser um possível mecanismo para o início e para a manutenção da FA.¹⁴

No presente estudo, usamos uma modificação do método de TC proposto por Tran et al.¹⁵ para medir o TAE. Esse método usa uma medida de corte único do TAE no nível do tronco da coronária esquerda, produzindo resultados altamente correlacionados com o tecido adiposo epicárdico total.¹⁵ Esse método de quantificação do TAE foi escolhido por sua simplicidade e boa reprodutibilidade, mas deve-se ressaltar que atualmente não há consenso sobre a melhor metodologia para mensurar a gordura epicárdica, etapa que será fundamental para que esse parâmetro seja utilizado na prática clínica. Problema semelhante ocorre com a medição in vivo da fibrose do AE, em que é necessário o uso de protocolos padronizados para garantir a uniformidade de aquisição e processamento de imagens.¹⁶

Limitações

Diversas limitações do presente estudo devem ser consideradas. Usamos uma amostra de conveniência de

pacientes submetidos à ablação de FA, que pode não ser representativa da população global de FA. A recidiva da FA pode ser subnotificada, uma vez que o protocolo de seguimento não incluiu monitorização ecocardiográfica contínua. Por outro lado, episódios sintomáticos não documentados podem não representar uma verdadeira recidiva da FA e, portanto, resultar em uma superestimativa da recidiva. Além disso, não medimos a gordura epicárdica total: apenas uma pequena parte. Apesar dessas limitações, nossos achados podem contribuir para os esforços em curso para desvendar as ligações fisiopatológicas entre FA, TAE e fibrose do AE.

Conclusão

A fraca correlação entre o TAE e a fibrose do AE sugere que a última não é o principal mecanismo pelo qual o TAE e a AF estão relacionados. O TAE esteve mais fortemente associada à recidiva da FA do que à fibrose do AE, corroborando ainda mais a existência de outros mediadores mais importantes entre o TAE e a FA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Matos D, Ferreira A, Freitas P,² Rodrigues C, Carmo J, Costa F, Abecasis J, Carmo P, Saraiva C, Cavaco D, Morgado F, Mendes M, Adragao P

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: Current Evidence, Potential Mechanisms, Clinical Implications, and Future Directions. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1294-1302. doi: 10.1093/eurheartj/ehw045.
2. Agbaedeng TA, Linz D, Lau DH, Sanders P. Unique Role of Epicardial Adipose Tissue in Atrial Fibrosis: "Atrial remodeling of a New Sort". *Heart Rhythm*. 2018;15(11):1728-29. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.06.041.
3. Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, Saraiva C, Cavaco D, Santos KR, et al. Left Atrial Volume Calculated by Multi-Detector Computed Tomography May Predict Successful Pulmonary Vein Isolation in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Europace*. 2009;11(10):1289-94. doi: 10.1093/europace/eup198.
4. Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, Prat-González S, Perea RJ, Figueras R, et al. Left Atrial Fibrosis Quantification by Late Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance: A New Method to Standardize the Thresholds for Reproducibility. *Europace*. 2017;19(8):1272-79. doi: 10.1093/europace/euw219.
5. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Costa FM, Carmo P, Marques H, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Atrial Fibrillation Recurrence After a First Catheter Ablation Procedure - ATLAS Score. *Europace*. 2018;20(FI_3):f428-f435. doi: 10.1093/europace/eux265.
6. Sacks HS, Fain JN. Human Epicardial Adipose Tissue: A Review. *Am Heart J*. 2007;153(6):907-17. doi: 10.1016/j.ahj.2007.03.019.
7. Kanazawa H, Yamabe H, Enomoto K, Koyama J, Morihisa K, Hoshiyama T, et al. Importance of Pericardial Fat in the Formation of Complex Fractionated Atrial Electrogram Region in Atrial Fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):557-64. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.135.
8. Nalliah CJ, Bell JR, Raaijmakers AJA, Waddell HM, Wells SP, Bernasocchi GB, et al. Epicardial Adipose Tissue Accumulation Confers Atrial Conduction Abnormality. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1197-1211. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.017.
9. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Induces Fibrosis of the Atrial Myocardium Through the Secretion of Adipo-Fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805. doi: 10.1093/eurheartj/ehv099.
10. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-Reactive Protein Elevation in Patients With atrial Arrhythmias: Inflammatory Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2001;104(24):2886-91. doi: 10.1161/hc4901.101760.
11. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, Rosales AG, Davison DE, Murali NS, et al. High Sensitivity C-Reactive Protein: A Novel Predictor for Recurrence of Atrial Fibrillation After Successful Cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1284-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.053.
12. Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, Skubisz-Gluchowska J, Kochman J, Filipiak K, et al. Relation of Proinflammatory Activity of Epicardial Adipose Tissue to the Occurrence of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113(9):1505-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.005.
13. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1-11. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.
14. Friedman DJ, Wang N, Meigs JB, Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS, et al. Pericardial Fat is Associated With Atrial Conduction: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000477. doi: 10.1161/JAHA.113.000477.
15. Tran T, Small G, Cocker M, Yam Y, Chow BJ. A Single Slice Measure of Epicardial Adipose Tissue can Serve as an Indirect Measure of Total Epicardial Adipose Tissue Burden and is Associated With Obstructive Coronary Artery Disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(4):423-30. doi: 10.1093/ehjci/etj175.
16. Pontecoroli G, Ventura RMFI, Carlosena A, Benito E, Prat-Gonzales S, Padeletti L, et al. Use of Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging for Fibrosis Detection in the Atria: A Review. *Europace*. 2017;19(2):180-89. doi: 10.1093/europace/euw053.



Obesidade e Gordura Epicárdica Associados à Maior Recorrência de Fibrilação Atrial após Ablação: Apenas Coincidência?

Obesity and Epicardial Fat Associated with Higher Atrial Fibrillation Recurrence After Ablation: Just Coincidence?

Cristiano F. Pisani¹  e Mauricio Scanavacca¹ 

Unidade Clínica de Arritmia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FM USP (HC-FMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Relação entre Gordura Epicárdica e Fibrilação Atrial Não Pode Ser Totalmente Explicada pela Fibrose Atrial Esquerda

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais comum na prática clínica e a sua prevalência aumenta com a idade.¹ É uma condição decorrente de múltiplos aspectos fisiopatológicos, não exclusivamente eletrofisiológicos, provenientes de extrassístoles deflagradas a partir das veias pulmonares. Associa-se a diferentes doenças cardiovasculares e sistêmicas, sendo a obesidade um dos fatores de risco já comprovadamente conhecido.

Indivíduos com sobrepeso e obesos apresentam risco maior para ocorrência de FA. Para cada unidade de incremento do IMC, o risco corrigido para incidência de FA aumenta de 3 a 7% em relação a indivíduos com IMC abaixo de 25.^{2,3} Os mecanismos que justificam essa observação não são completamente entendidos e, provavelmente, multifatoriais. Pacientes obesos frequentemente apresentam hipertensão arterial⁴ e apneia obstrutiva do sono associadas, fatores já considerados como predisponentes à FA.⁵ Um estudo recente demonstrou que a implementação de um programa de controle de peso tem impacto importante no controle clínico desta arritmia.⁶

Thanassoulis e colaboradores ressaltaram uma associação entre a extensão da gordura epicárdica e maior ocorrência de FA (odds ratio = 1,28 por desvio padrão de volume de gordura epicárdica), porém essa observação não se aplica à quantidade de gordura intratorácica e abdominal.⁷ Portanto, essa associação não pode ser considerada exclusivamente pela existência de obesidade e suas consequências. Uma das justificativas é a inflamação atrial induzida pela gordura epicárdica. A FA é uma arritmia associada ao aumento de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa, interleucinas e fator de necrose tumoral.⁸ Essas substâncias podem ser produzidas pelo tecido adiposo atrial, causando inflamação no miocárdio adjacente. A gordura epicárdica contém níveis elevados de células inflamatórias em comparação com a gordura subcutânea, incluindo mastócitos, macrófagos e linfócitos.^{9,10}

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Obesidade; Ablação por Cateter.

Correspondência: Cristiano F. Pisani •

Unidade Clínica de Arritmia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FM USP (HC-FMUSP) – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: c.pisani@hc.fm.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220103>

Em um estudo experimental 10 ovelhas alimentadas com dieta hipercalórica por 36 semanas foram comparadas com um grupo controle, com alimentação convencional. Os animais foram submetidos a estudo eletrofisiológico e mapeamento eletroanatômico do átrio esquerdo. As ovelhas obesas apresentaram maior volume e pressão do AE, maior heterogeneidade da condução elétrica, aumento na quantidade de eletrogramas atriais fracionados, redução na voltagem dos eletrogramas na parede posterior do AE e maior heterogeneidade de voltagem, sugerindo a presença de um substrato fibrótico atrial como possível determinante dessa associação entre obesidade e FA.¹¹

Nessa edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Matos et al.,¹² estudaram uma série de 68 pacientes que haviam sido submetidos a angiotomografia de coronária, ressonância magnética cardíaca com realce 3D (utilizando software ADAS 3D - Galgo Medical) antes de um primeiro procedimento de ablação de fibrilação atrial. Observaram uma fraca, porém estatisticamente significativa correlação entre fibrose atrial no mapeamento eletroanatômico e tecido adiposo epicárdico medido na tomografia em um corte ao nível do tronco da coronária esquerda (TAE_{TC}) - coeficiente de correlação de Spearman = 0,40, p=0,001.

Os pacientes foram seguidos por um período mediano de 22 meses (IIQ 12-31), observando-se recorrência de FA em 31 pacientes (46%). Os que apresentaram recorrência eram mais propensos a apresentar FA não paroxística, tinham maior volume atrial e maiores volumes de tecido adiposo e fibrose atrial. Na análise multivariada, no entanto, apenas a TAE_{TC} e FA não paroxística associaram-se a maior recorrência. Essa observação é interessante e difere de estudos prévios,¹³⁻¹⁵ nos quais a recorrência relacionou-se à extensão da fibrose atrial.

Esses achados corroboram a importância da gordura epicárdica não apenas na geração de fibrose, mas também como fator inflamatório. Ainda, influências autonômicas poderiam contribuir para maior recorrência da arritmia, pois na gordura epicárdica estão localizados os plexos ganglionares que, inclusive, podem ser alvos na ablação da FA.¹⁶⁻¹⁸

Apesar do crescente entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na ocorrência de FA, e constante aprimoramento técnico dos procedimentos de ablação por cateter, há muitos aspectos ainda não bem esclarecidos. Entre eles, sua associação com obesidade e extensão da gordura epicárdica atrial.

Referências

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-98. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, et al. Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Relation to Body Mass Index. *Arch Intern Med*. 2006;166(21):2322-8. doi: 10.1001/archinte.166.21.2322.
3. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loefer LR, Soliman EZ, Chen LY, et al. Physical Activity, Obesity, Weight Change, and Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(4):620-5. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001244.
4. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):2N-9N. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00583-9.
5. Gami AS, Friedman PA, Chung MK, Caples SM, Somers VK. Therapy Insight: Interactions between Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(3):145-9. doi: 10.1038/ncpcardio0130.
6. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, et al. PREVENTion and regressive Effect of weight-loss and Risk Factor Modification on Atrial Fibrillation: The REVERSE-AF Study. *Europace*. 2018;20(12):1929-35. doi: 10.1093/europace/euy117.
7. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial Fat is Associated with Prevalent Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(4):345-50. doi: 10.1161/CIRCEP.109.912055.
8. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):230-43. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2.
9. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5.
10. Shaihov-Teper O, Ram E, Ballan N, Brzezinski RY, Naftali-Shani N, Masoud R, et al. Extracellular Vesicles From Epicardial Fat Facilitate Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2021;143(25):2475-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052009.
11. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1-11. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.
12. Matos D, Ferreira AM, Freitas P, Rodrigues G, Carmo J, Costa F, et al. The Relationship between Epicardial Fat and Atrial Fibrillation Cannot Be Fully Explained by Left Atrial Fibrosis. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(4):737-742.
13. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3.
14. Correia ETO, Barbeta LMD, Mesquita ET. Extent of Left Atrial Ablation Lesions and Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):627-35. doi: 10.36660/abc.20180378.
15. Pisani CF, Scanavacca M. Is Magnetic Resonance Imaging Already an Appropriate Method for Evaluating Patients after Atrial Fibrillation Catheter Ablation? *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):636-7. doi: 10.36660/abc.20200204.
16. Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation: Possible Mechanisms, Potential Therapies, and Future Directions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(1):133-145. doi: 10.1111/pace.13825.
17. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, Lara S, Hardy C, Darrieux F, et al. Selective Atrial Vagal Denervation Guided by Evoked Vagal Reflex to Treat Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2006;114(9):876-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633560.
18. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, et al. Autonomic Denervation Added to Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2318-25. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.053.



O Impacto da COVID-19 no Diagnóstico de Doenças Cardíacas na América Latina Uma Subanálise do INCAPS COVID

The Impact of COVID-19 on Diagnosis of Heart Disease in Latin America an INCAPS COVID Sub-analysis

Rodrigo Julio Cerci,¹ João Vicente Vitola,¹ Diana Paez,² Alejandro Zuluaga,³ Marcio Sommer Bittencourt,⁴ Lilia M. Sierra-Galan,⁵ Patricia Carrascosa,⁶ Roxana Campisi,^{6,7} Claudia Gutierrez-Villamil,⁸ Amalia Peix,⁹ Duane Chambers,¹⁰ Mayra Sánchez Velez,¹¹ Carla M. G. Alvarado,¹² Ana C. F. Ventura,¹³ Alejandro Maldonado,¹⁴ Alfredo P. Castanos,¹⁵ Teresa C. Diaz,¹⁶ Yariela Herrera,¹⁷ Manuel C. Vasquez,¹⁸ Ana A. Arrieta,¹⁹ Fernando Mut,²⁰ Cole Hirschfeld,²¹ Eli Malkovskiy,^{21,22} Benjamin Goebel,²³ Yosef Cohen,²⁴ Michael Randazzo,²¹ Leslee J. Shaw,²³ Michelle C. Williams,²⁵ Todd C. Villines,²⁶ Nathan Better,²⁷ Sharmila Dorbala,²⁸ Paolo Raggi,²⁹ Thomas N. B. Pascual,³⁰ Yaroslav Pynda,³¹ Maurizio Dondi,³¹ Andrew J. Einstein^{21,22}

Quanta Diagnóstico por Imagem - Cardiovascular CT,¹ Curitiba, PR - Brasil

International Atomic Energy Agency - Division of Human Health,² Vienna - Áustria

Cedimed Quirosalud, Universidad Pontificia Bolivariana y Universidad CES,³ Medellin - Colômbia

Diagnósticos da América SA – DASA,⁴ Barueri, SP - Brasil

American British Cowdray Medical Center IAP,⁵ Mexico City, Mexico City - México

Diagnostico Maipu,⁶ Buenos Aires - Argentina

Instituto Argentino de Diagnostico y Tratamiento S.A.,⁷ Buenos Aires - Argentina

Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología,⁸ Bogota - Colômbia

Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery - Department of Nuclear Medicine,⁹ La Habana - Cuba

Radiology West,¹⁰ Montego Bay - Jamaica

Carlos Andrade Marin Specialty Hospital,¹¹ Quito - Equador

Tecnodiagnosis,¹² Guatemala - Guatemala

Radiology Clinic Brito Mejia Pena,¹³ San Salvador - El Salvador

Servicio de Medicina Nuclear,¹⁴ Tegucigalpa - Honduras

Centro Diagnostico Especializado,¹⁵ Santo Domingo - República Dominicana

Hospital Salud Integral,¹⁶ Panama City - Panamá

Hospital Santo Tomas - Nuclear Medicine Section,¹⁷ Panama - Panamá

Hospital Central, Instituto de Prevision Social,¹⁸ Asuncion - Paraguai

Hospital Dr. Rafael Angel Calderon Guardia,¹⁹ San Jose - Costa Rica

Italian Hospital - Nuclear Medicine Service,²⁰ Montevideo - Uruguai

Columbia University Irving Medical Center and New York-Presbyterian Hospital - Department of Medicine,²¹ New York - Estados Unidos da América

Seymour, Paul and Gloria Milstein Division of Cardiology,²² New York - Estados Unidos da América

Weill Cornell Medical College and New York-Presbyterian Hospital,²³ New York - Estados Unidos da América

Technion Israel Institute of Technology,²⁴ Haifa - Israel

BHF Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh,²⁵ Edinburg - Reino Unido da Grã-Bretanha

University of Virginia,²⁶ Charlottesville, Virginia - Estados Unidos da América

Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne,²⁷ Melbourne - Austrália

Brigham and Women's Hospital,²⁸ Boston, Massachusetts - Estados Unidos da América

University of Alberta - Department of Medicine and Division of Cardiology,²⁹ Edmonton, Alberta - Canadá

Philippines Nuclear Research Institute,³⁰ Manila - Filipinas

International Atomic Energy Agency - Division of Human Health,³¹ Vienna - Áustria

Correspondência: Rodrigo Julio Cerci •

Quanta Diagnóstico por Imagem - Cardiovascular CT - Almirante Tamandaré, 1000. CEP 80035-170, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: rjcerci@gmail.com

Artigo recebido em 04/05/2021, revisado em 09/06/2021, aceito 09/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210388>

Resumo

Fundamento: A pandemia de COVID-19 interferiu na prestação de atendimento a doenças cardiovasculares na América Latina. No entanto, o efeito da pandemia nos volumes de procedimentos cardíacos diagnósticos ainda não foi quantificado.

Objetivo: Avaliar (1) o impacto de COVID-19 nos volumes de diagnóstico cardíaco na América Latina e (2) determinar sua relação com a incidência de casos de COVID-19 e as medidas de distanciamento social.

Métodos: A International Atomic Energy Agency realizou uma pesquisa mundial avaliando mudanças nos volumes diagnósticos cardíacos decorrentes da COVID-19. Foram obtidos os volumes diagnósticos cardíacos dos locais participantes para março e abril de 2020 e comparados com março de 2019. Foram coletados dados de distanciamento social a partir dos Relatórios de mobilidade da comunidade de Google e a incidência de COVID-19 por país a partir de Our World in Data.

Resultados: Foram realizadas pesquisas em 194 centros que realizam procedimentos diagnósticos cardíacos, em 19 países da América Latina. Em comparação com o mês de março de 2019, os volumes dos procedimentos diagnósticos cardíacos diminuíram 36% em março de 2020 e 82% em abril de 2020. As maiores reduções ocorreram em relação aos testes de estresse ecocardiográfico (91%), testes ergométricos de esteira (88%) e escore de cálcio por tomografia computadorizada (87%), com pequenas variações entre as sub-regiões da América Latina. As mudanças em padrões de distanciamento social ($p < 0,001$) estavam mais fortemente associadas com a redução do volume do que a incidência de COVID-19 ($p = 0,003$).

Conclusões: A COVID-19 foi associada a uma redução significativa de procedimentos diagnósticos cardíacos na América Latina, a qual foi mais relacionada ao distanciamento social do que ao aumento da incidência da COVID-19. São necessários melhor equilíbrio e timing de medidas de distanciamento social e planejamento para manter o acesso ao atendimento médico durante um surto pandêmico, especialmente em regiões com alta mortalidade cardiovascular.

Palavras-chave: Teste Cardíaco; Coronavírus; COVID-19; Doença Cardiovascular; Saúde global.

Abstract

Background: The COVID-19 pandemic has disrupted the delivery of care for cardiovascular diseases in Latin America. However, the effect of the pandemic on the cardiac diagnostic procedure volumes has not been quantified.

Objective: To assess (1) the impact of COVID-19 on cardiac diagnostic volumes in Latin America and (2) determine its relationship with COVID-19 case incidence and social distancing measures.

Methods: The International Atomic Energy Agency conducted a worldwide survey assessing changes in cardiac diagnostic volumes resulting from COVID-19. Cardiac diagnostic volumes were obtained from participating sites for March and April 2020 and compared to March 2019. Social distancing data were collected from Google COVID-19 community mobility reports and COVID-19 incidence per country from the Our World in Data.

Results: Surveys were conducted in 194 centers performing cardiac diagnostic procedures, in 19 countries in Latin America. Procedure volumes decreased 36% from March 2019 to March 2020, and 82% from March 2019 to April 2020. The greatest decreases occurred in echocardiogram stress tests (91%), exercise treadmill tests (88%), and computed tomography calcium scores (87%), with slight variations between sub-regions of Latin America. Changes in social distancing patterns ($p < 0.001$) were more strongly associated with volume reduction than COVID-19 incidence ($p = 0.003$).

Conclusions: COVID-19 was associated with a significant reduction in cardiac diagnostic procedures in Latin America, which was more related to social distancing than to the COVID-19 incidence. Better balance and timing of social distancing measures and planning to maintain access to medical care is warranted during a pandemic surge, especially in regions with high cardiovascular mortality.

Keywords: Cardiac Testing; Coronavirus; COVID-19; Cardiovascular Disease; Global Health.

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

Resumo curto

A pandemia de COVID-19 foi associada a uma redução significativa de procedimentos diagnósticos cardíacos na América Latina em abril de 2020, a qual foi mais relacionada às medidas de distanciamento social do que ao aumento da incidência da COVID-19.

Pontos principais

- Em comparação com o mês de março de 2019, os volumes dos procedimentos diagnósticos cardíacos diminuíram 36% em março de 2020 e 82% em abril de 2020.
- As mudanças em padrões de distanciamento social ($p < 0,001$) estavam mais fortemente associadas com

a redução volume do que a incidência de COVID-19 ($p = 0,003$).

- São necessários melhor equilíbrio e timing de medidas de distanciamento social e planejamento para manter o acesso ao atendimento médico durante um surto pandêmico, especialmente em regiões com alta mortalidade cardiovascular.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) continuam sendo a causa principal de mortalidade em todo o mundo, inclusive na América Latina.^{1,2} Embora as taxas de mortalidade tenham diminuído progressivamente nas últimas quatro décadas na maioria dos países de alta renda, o mesmo fenômeno não foi observado nos países de baixa e média renda, muitos dos quais se encontram na América Latina.³

Uma abordagem abrangente para lidar com as DCV e reduzir a mortalidade associada envolve prevenção adequada, incluindo controle de fatores de risco, uso apropriado de testes para diagnosticar e orientar o tratamento e o estabelecimento de terapias apropriadas. A Organização Mundial da Saúde recentemente chamou a atenção para a interrupção mundial da assistência à saúde causada pela pandemia de COVID-19, que infelizmente impõe uma carga adicional ao atendimento de pacientes com DCV em regiões como a América Latina que têm sido gravemente afetadas pela COVID-19.⁴

A International Atomic Energy Agency (IAEA) Division of Human Health visa apoiar os estados membros no combate às DCV, câncer, desnutrição e outras doenças por meio de prevenção, testes diagnósticos e tratamento adequados. Nesse sentido, a IAEA coordenou um levantamento mundial de centros de imagem cardiovascular (IAEA *Noninvasive Cardiology Protocols Study of COVID-19, INCAPS COVID survey*), com a finalidade de avaliar o impacto da pandemia na avaliação diagnóstica das DCV.

Os objetivos deste estudo foram: (1) avaliar o impacto da COVID-19 nos volumes de procedimentos diagnósticos cardíacos na América Latina e (2) determinar sua relação com a incidência de casos de COVID-19, apresentação temporal e intervenções de distanciamento social. Compreender a relação entre as fases da pandemia, as medidas de distanciamento social e o fornecimento de diagnóstico de DCV na América Latina é fundamental para melhor preparar para situações semelhantes no futuro.

Métodos

Desenho do estudo

Os dados deste estudo foram coletados como parte da pesquisa da IAEA sobre o impacto da COVID-19 em exames de imagem cardíaca (INCAPS COVID) e correlacionados com as métricas de distanciamento social que estão publicamente disponíveis nos Relatórios de mobilidade da comunidade de Google e a incidência mensal de COVID-19 a partir do banco de dados Our World in Data na América Latina.⁵⁻⁷ A pesquisa INCAPS COVID incluiu perguntas sobre a unidade de saúde, os profissionais de saúde, os equipamentos de proteção individual, os planos estratégicos para reabertura e as alterações nos volumes de procedimentos em relação a uma série de procedimentos diagnósticos cardiovasculares (Apêndice).

Coleta de dados

Com base na metodologia padronizada da IAEA, foi criado um sistema eletrônico de entrada de dados, empregando uma plataforma segura de software, o International Research Integration System (IRIS, <https://iris.iaea.org>). No estudo INCAPS COVID, não foram coletados dados confidenciais ou específicos dos pacientes e a participação dos locais de estudo foi voluntária; portanto, não foi considerada necessária a avaliação por comitê de ética externo.

Os participantes foram solicitados a fornecer estimativas dos volumes de procedimentos diagnósticos cardíacos para março de 2019, março de 2020 e abril de 2020, incluindo os seguintes: ecocardiografia transtorácica e transesofágica, ressonância magnética cardíaca (RMC), teste de estresse (teste ergométrico de esteira, teste de estresse ecocardiográfico, tomografia computadorizada por emissão de fóton único [SPECT], tomografia por emissão de pósitrons [PET] e RMC), estudos de infecção por PET, escore de cálcio por tomografia computadorizada, angiotomografia de artérias coronárias e angiografia coronária invasiva. Para fins de análise, dividimos a América Latina nas seguintes sub-regiões: América do Sul (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Equador, Paraguai, Peru e Uruguai); América Central e México (Costa Rica, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Panamá e El Salvador); e Caribe (Cuba, Jamaica e República Dominicana).

Casos de COVID-19 por país

Os números de casos de COVID-19 para cada país da América Latina foram baixados do site de acesso aberto Our World in Data (<https://ourworldindata.org/coronavirus-source-data>), que coleta dados de diferentes fontes oficiais em todo o mundo.⁵ Our World in Data é um trabalho colaborativo entre pesquisadores da Universidade de Oxford baseado no Oxford Martin Programme on Global Development, que são os editores científicos do conteúdo do site, e a organização sem fins lucrativos Global Change Data Lab, que publica e mantém o site e as ferramentas de dados. Os dados coletados abrangem o período de fevereiro de 2020 a julho de 2020 para melhor refletir a evolução da pandemia na América Latina. Foi utilizado para análise o número de casos novos a cada mês por milhão de habitantes.

Dados de mobilidade por país

Os dados de mobilidade foram baixados dos Relatórios de mobilidade da comunidade de Google (<https://www.google.com/covid19/mobility/>) que agregam as tendências de mobilidade em 6 categorias diferentes: varejo e lazer, mercados e farmácias, parques, estações de transporte público, locais de trabalho e residencial. A linha de base foi o valor mediano, para o dia da semana correspondente, durante o período de 5 semanas entre o dia 3 de janeiro e o dia 6 de fevereiro de 2020.⁶ Google calcula essas informações com base nos dados de usuários que optaram pelo histórico de localização por meio de suas contas de Google; portanto, os dados representam uma amostra de todos os usuários.

Artigo Original

Utilizou-se a variação do tempo passado em casa (residencial) por mês como uma variável do “índice de imobilidade”, de fevereiro de 2020 a julho de 2020, que reflete mudanças nos padrões de distanciamento social durante esse período. Os dados de mobilidade de Cuba não estavam disponíveis e, portanto, não foram utilizados nessas análises.

Análise estatística

As respostas às perguntas da pesquisa são apresentadas como números e porcentagens. O total de procedimentos por centro é apresentado como mediana e intervalo interquartil. A mudança percentual no volume de procedimentos foi comparada entre março de 2019 e março ou abril de 2020 utilizando o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis com valores de *p* assintóticos e bilaterais. Para avaliar a associação das mudanças nos volumes de procedimentos cardíacos com as mudanças na mobilidade e a incidência da COVID-19, construímos uma equação de estimativa generalizada

utilizando os países como unidades individuais e os números mensais de exames como o desfecho com o mês como variável de tempo. Foi realizada a análise estatística com Stata (versão 15.1, Stata Corporation, LLC, College Station, Texas), Microsoft Excel (2016) e foram construídos mapas coropléticos em R (versão 4.0.1, R Development Core Team, Viena, Áustria) utilizando os pacotes tmap e rnaturalearth.

Resultados

Centros e redução de procedimentos

Foram obtidos dados de 194 centros de internação e ambulatorios em 19 países da América Latina. Os maiores países regionais Brasil, Argentina e México também foram os que contribuíram com dados do maior número de centros: 70, 54 e 23 centros, respectivamente. As características de todos os centros estão resumidas na Tabela 1. Em total,

Tabela 1 – Características dos centros da América Latina

	América do Sul	América Central e México	Caribe
Países	9	7	3
Número de centros	155	31	8
Instituto de ensino (n, %)	69 (44,5)	21 (67,7)	4 (50)
Leitos hospitalares (mediana, IIQ)	202,5 (120 - 400)	167 (100 - 300)	168 (80 - 412,5)
Tipo de instituto (n, %)			
Hospital, apenas internamento	3 (1,9)	5 (16,1)	0 (0)
Hospital, apenas ambulatorio	3 (1,9)	0(0)	0 (0)
Hospital, internação e ambulatorio	91 (58,7)	19 (61,3)	4 (50)
Centro de imagem ambulatorial	45 (29,0)	2 (6,4)	2 (25)
Consultório médico ambulatorial	13 (8,4)	5 (16,1)	2 (25)
Procedimentos totais por centro (mediana, IIQ)			
Março 2019	157 (67 - 502)	91 (38 - 430)	173 (53,5 - 559,5)
Março 2020	89 (31 - 253)	35 (19 - 143)	147,5 (24,5 - 343,5)
Abril 2020	32 (7 - 97)	20 (1 - 53)	36 (2,5 - 117)
% Redução de março de 2019 a abril de 2020			
Ecocardiografia transtorácica	80,1	54,0	87,0
Ecocardiografia transesofágica	81,6	88,0	89,6
RMC	77,2	80,9	100
Escore de cálcio por TC	81,7	96,1	99,5
TC coronária	73,0	84,8	85,9
Angiografia coronária invasiva	63,8	77,7	70,8
Teste ergométrico de esteira	88,4	84,9	95,6
Teste de estresse ecocardiográfico	91,1	94,5	76,9
SPECT	84,0	81,0	97,8
PET	62,0	90,9	NA
RMC de estresse	76,3	89,2	NA

IIQ: intervalo interquartil; PET: tomografia por emissão de pósitrons; RMC: ressonância magnética cardíaca; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TC: tomografia computadorizada.

foram realizados 198.597 procedimentos diagnósticos cardíacos nos centros participantes durante os três meses considerados.

Na América Latina, em comparação com o mês de março de 2019, os volumes dos procedimentos diagnósticos cardíacos diminuíram 36% em março de 2020 e 82% em abril de 2020 (Figura 1 – Mapa). Houve alguma variação entre as regiões da América Latina e em relação ao tipo de procedimento cardíaco, com as maiores quedas no mês de abril de 2020, em relação aos testes de estresse ecocardiográfico (91%), testes ergométricos de esteira (88%) e escore de cálcio por tomografia computadorizada (87%) (Tabela 1). Foram relatadas as menores reduções para angiografia coronária invasiva (67%) e PET cardíaca (65%). Os volumes de procedimento também diminuíram acentuadamente de março de 2020 a abril de 2020. Essas diminuições foram significativas ($p < 0,001$) em combinação (Figura 2) e para cada procedimento. Modelos lineares generalizados separados para as regiões da América Latina e em geral encontraram quedas significativas no volume de procedimentos ($p < 0,001$), usando modelos de regressão ponderados pelo volume de procedimentos de 2019. Nas 194 instalações de nosso estudo, estima-se que 129.030 procedimentos diagnósticos cardíacos, que teriam sido realizados com base nas taxas de procedimentos de

março de 2019, não foram realizados durante esses dois meses da pandemia.

Dados de mobilidade, COVID-19 incidência e redução no volume de procedimentos

O maior aumento de tempo em casa (índice de imobilidade) ocorreu durante o mês de abril de 2020 na maioria dos países. Houve aumento médio de 26,7% em abril que diminuiu para 18,8% em julho, em comparação com a linha de base. As exceções foram Nicarágua e Chile, onde a imobilidade aumentou até junho (Figura 3).

No entanto, a pandemia de COVID-19 ainda estava em seus estágios iniciais na maioria dos países em abril de 2020, com um total de 199.277 casos até o final do mês. Na maioria dos países, os novos casos mensais de COVID-19 por milhão de habitantes continuaram aumentando e ainda não haviam atingido o pico em julho de 2020 (Figura 3). As exceções foram Cuba e Jamaica, que atingiram o pico em abril. Até o final de julho, o número de casos aumentou 23,5 vezes, totalizando 4.681.377 casos confirmados de COVID-19.⁵

Tanto a redução da mobilidade quanto o aumento da incidência de COVID-19 estiveram associados à redução dos procedimentos diagnósticos cardíacos nos modelos generalizados ($p < 0,001$). Ao ajustar um modelo

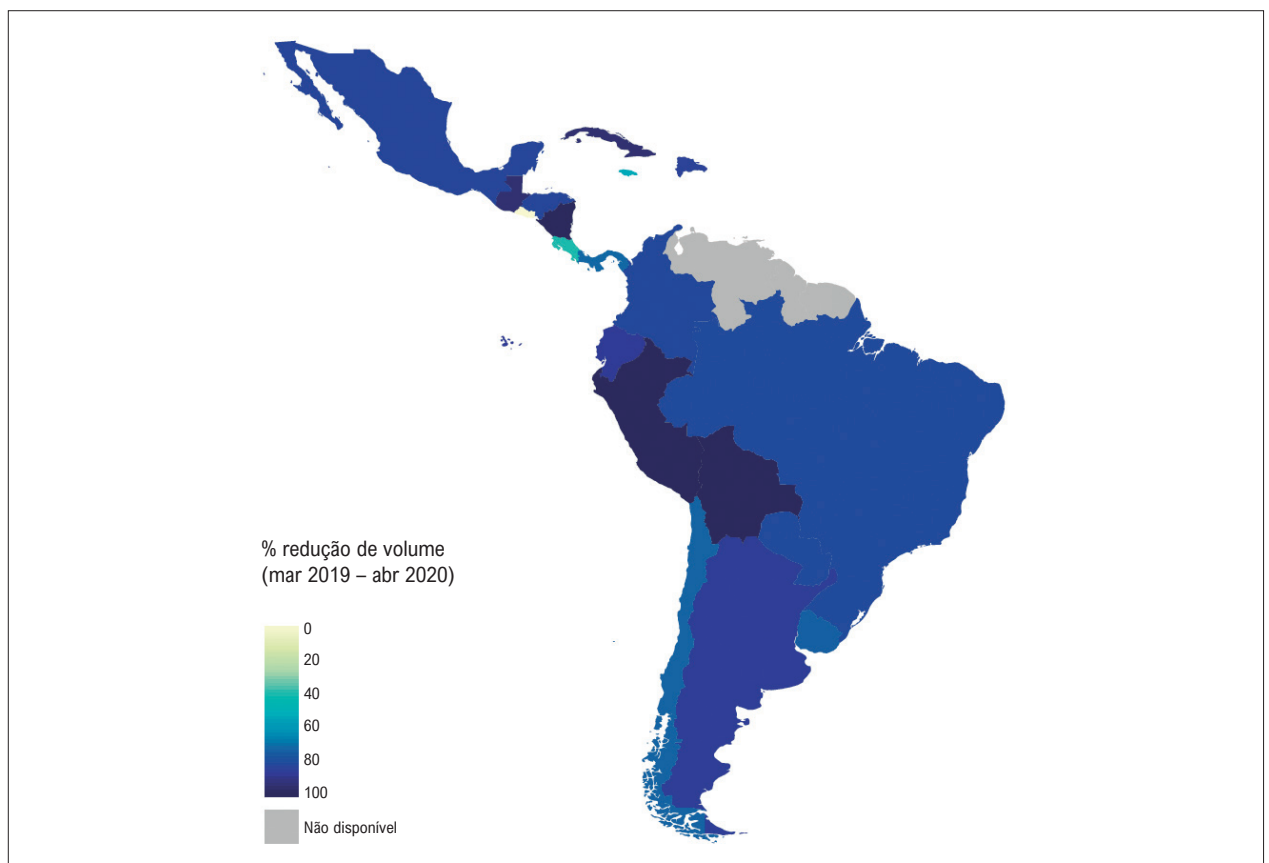


Figura 1 – Mapa com código de cores da América Latina mostrando a redução dos volumes totais de procedimentos diagnósticos cardíacos por país de março de 2019 a abril de 2020, no começo da pandemia de COVID-19.

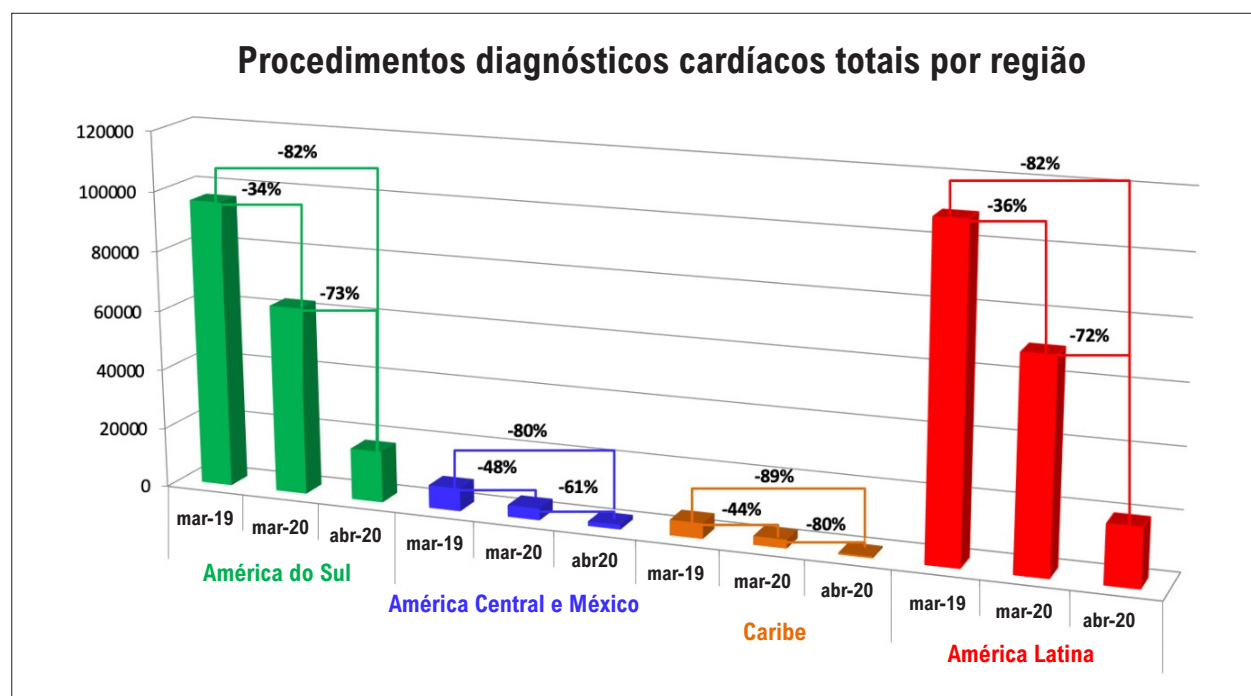


Figura 2 – Redução dos volumes totais de procedimentos diagnósticos cardíacos em sub-regiões da América Latina: América do Sul; América Central e México; e Caribe, em março de 2019, março de 2020 e abril de 2020, no começo da pandemia de COVID-19.

multivariável, a mobilidade ($p < 0,001$) foi mais fortemente associada à redução de volume do que a incidência de COVID-19 ($p = 0,003$).

Discussão

Os resultados mostram uma redução significativa no número de procedimentos diagnósticos cardíacos realizados na América Latina durante a pandemia de COVID-19. A maior redução no número de procedimentos diagnósticos ocorreu no mês de menor mobilidade (abril), que por sua vez coincidiu com os períodos mais rígidos de quarentena de cada país.

Na maioria dos países da América Latina, o isolamento social foi introduzido em março, mesmo sem um número significativo de casos COVID-19. Em março e abril, houve uma queda maior no número de procedimentos diagnósticos cardíacos realizados na América Latina, em comparação com a Europa Ocidental (queda de 46% em março e 69% em abril) e os Estados Unidos e Canadá (queda de 39% em março e 68% em abril), apesar do fato de que estas regiões estavam experimentando o primeiro pico da pandemia, enquanto a América Latina estava apenas nos estágios iniciais.⁷ Até o final de março, haviam sido notificados menos de 250 casos em 9 países da região e, desde então, o número de casos continuou aumentando. Até o final de agosto de 2020, o SARS-CoV-2 havia comprometido todos os países da América Latina, com 7,15 milhões de pessoas afetadas.³ O número real de casos pode ser ainda maior, já que o número de exames por milhão de pessoas continua baixo.^{8,9}

Além da mortalidade direta causada pela COVID-19, houve preocupações crescentes em relação às consequências da pandemia de COVID-19 nos sistemas de saúde.¹⁰⁻¹² O medo do contágio nos hospitais e centros de saúde pode ter levado à relutância dos pacientes em se submeter a procedimentos de diagnóstico cardíaco. Além disso, as intervenções e consultas eletivas tiveram que ser adiadas para priorizar as questões relacionadas à COVID-19 e evitar a exposição dos pacientes a um risco desnecessário de infecção em ambientes hospitalares ou ambulatoriais.¹³

A América Latina frequentemente enfrenta problemas de saúde que afetam principalmente os pobres, além de sistemas de saúde que já estão frágeis.^{14,15} Nessas condições, o distanciamento social retarda o pico da pandemia para permitir que os países com recursos de saúde limitados preparem-se para o diagnóstico e tratamento de pacientes em estado crítico.^{16,17} Apesar disso, de acordo com Walker e colegas, os países da América Latina que tiveram o primeiro pico da pandemia (Equador, México, Brasil, Chile, Bolívia, Panamá, Peru) ou com curvas de saúde não mitigadas/limitadas (Peru, Chile, México, Equador) registraram uma taxa de mortalidade mais alta por milhão de habitantes.¹⁸ Isso poderia ser explicado pela incapacidade desses países de se prepararem para o pico da pandemia, com seus sistemas de saúde vulneráveis, resultando assim em altos índices de mortalidade. Eventos semelhantes ocorreram em países europeus atingidos pela primeira onda da pandemia de COVID-19, como a Itália e a Espanha.

No nível global, aproximadamente 70% das mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda.^{3,19} O grande intervalo de tempo entre o começo das medidas de



Figura 3 – Painel direito: Número de casos novos de COVID-19 por mês por milhão de pessoas em 19 países da América Latina. Painel esquerdo: Mudança no tempo passado em casa (“índice de imobilidade”) por mês, utilizando o período de 5 semanas do dia 3 de janeiro ao dia 6 de fevereiro de 2020 como linha de base em 18 países da América Latina (com exceção de Cuba). Nota-se que a maior imobilidade ocorreu em abril de 2020 na maioria dos países, em concordância com a queda abrupta dos procedimentos diagnósticos cardíacos. Por outro lado, o número de casos novos de COVID-19 por milhão de pessoas ainda estava aumentando progressivamente de março a julho de 2020 na maioria dos países.

distanciamento social e o primeiro pico da pandemia nos países da América Latina limitou o acesso dos pacientes aos procedimentos diagnósticos cardíacos, retardando ainda mais o diagnóstico e o tratamento oportuno das DCV. Na população da América Latina, essa cascata de eventos pode aumentar a morbimortalidade cardiovascular, conforme já tem sido relatado no Brasil.²⁰ A presente pesquisa não foi projetada para coletar informações sobre desfechos, mas o efeito negativo dos atrasos diagnósticos provavelmente será corroborado em estudos futuros para tais fins. Foi alcançada uma conclusão semelhante pela Sociedade Latino-Americana de Cardiologia Intervencionista que realizou um estudo sobre a prática da Cardiologia Intervencionista durante a pandemia de COVID-19, com foco no infarto do miocárdio.²¹ Relataram uma redução de 51,2% no atendimento para infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, com risco de aumento da morbimortalidade subsequente.

A infecção por COVID-19 pode estar associada a eventos cardiovasculares ou mimetizar doença cardíaca.²²⁻²⁷

Portanto, é essencial, durante a pandemia de COVID-19, manter a disponibilidade de todas as modalidades de diagnóstico cardíaco, em pacientes tanto positivos quanto negativos para COVID-19.

Existem várias lições que aprendemos para o futuro. Destacamos cinco: 1) Durante uma pandemia, deve ser mantido o acesso aos procedimentos diagnósticos cardíacos, tanto quanto possível, para toda a população, independentemente do tipo de restrição de mobilidade estabelecida em cada país, seguindo rigorosamente os devidos cuidados sanitários. 2) Campanhas educativas devem ser estabelecidas na mídia e nas redes sociais para explicar à comunidade a importância de buscar ajuda rapidamente diante dos sinais de alerta de doenças cardíacas, ao mesmo tempo em que se implementam medidas para prevenir a disseminação da COVID-19. 3) Áreas não COVID (“azul”) para o atendimento de patologias não COVID e áreas para COVID (“vermelho”) para pacientes infectados devem ser estabelecidas nos serviços de saúde. 4) É necessário garantir o acesso mundial aos suprimentos de saúde, de equipamentos

Artigo Original

de proteção individual a radiotraçadores.²⁸ 5) Os governos devem garantir serviços de saúde não apenas aos pacientes com COVID, mas também aos pacientes sem COVID mas com DCV.

Limitações

A pesquisa INCAPS COVID-19 avaliou dados dos meses de março e abril de 2020, quando a pandemia ainda estava em fase inicial na maioria dos países da América Latina. Porém, de acordo com a evolução dos *lockdowns*, as datas de reabertura econômica e os dados de mobilidade de cada país, abril de 2020 foi o mês de menor atividade nesses países. A pesquisa foi realizada em um número limitado de hospitais e centros diagnósticos de cada país, com participação variável, o que poderia colocar em questão a representabilidade dos resultados. Apesar disso, a redução universal do número de procedimentos cardíacos não invasivos realizados em toda a América Latina sugere que a nossa amostra é representativa. Finalmente, dados de pesquisa de longo prazo para acompanhar toda a curva da pandemia não estavam disponíveis neste momento.

Conclusão

A COVID-19 foi associada a uma redução significativa e abrupta de procedimentos diagnósticos cardíacos na América Latina, a qual foi mais relacionada às medidas de distanciamento social do que ao aumento da incidência da doença. São necessários melhor equilíbrio e timing de medidas de distanciamento social e planejamento para manter o acesso a atendimento médico geral e atendimento cardiovascular em particular durante um surto pandêmico, especialmente em regiões com alta mortalidade cardiovascular.

Agradecimentos

O Grupo de Investigadores do INCAPS COVID, listado por nome no Apêndice, agradece às sociedades profissionais de cardiologia e imagem ao redor do mundo pelo seu apoio na divulgação da pesquisa para os seus membros. Estas incluem, mas não estão limitados às seguintes, em ordem alfabética: American Society of Nuclear Cardiology, Arab Society of Nuclear Medicine, Australasian Association of Nuclear Medicine Specialists, Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine, Belgian Society of Nuclear Medicine, British Society of Cardiovascular Imaging, Conjoint Committee for the Recognition of Training in CT Coronary Angiography, Consortium of Universities and Institutions in Japan, Danish Society of Cardiology, Gruppo Italiano di Cardiologia Nucleare, Indonesian Society of Nuclear Medicine, Japanese Society of Nuclear Cardiology, Moscow Regional Department of the Russian Nuclear Medicine Society, Philippine Society of Nuclear

Medicine, Russian Society of Radiology, Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear, Society of Cardiovascular Computed Tomography, e Thailand Society of Nuclear Medicine.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cerci RJ, Vitola JV, Paez D, Shaw LJ, Williams MC, Villines TC, Better N, Raggi P, Pascual TNB, Dondi M, Einstein AJ; Obtenção de dados: Cerci RJ, Vitola JV, Paez D, Zuluaga A, Bittencourt MS, Sierra-Galan LM, Carrascosa P, Campisi R, Gutierrez-Villamil C, Peix A, Chambers D, Velez MS, Alvarado CMG, Ventura ACF, Maldonado A, Castanos AP, Diaz TC, Herrera Y, Vasquez MC, Arrieta AA, Mut F, Goebel B, Cohen Y, Randazzo M, Shaw LJ, Williams MC, Villines TC, Better N, Dorbala S, Raggi P, Pascual TNB, Pynda Y, Dondi M, Einstein AJ, Malkovskiy E; Análise e interpretação dos dados: Cerci RJ, Paez D, Bittencourt MS, Sierra-Galan LM, Hirschfeld C, Cohen Y, Randazzo M, Shaw LJ, Williams MC, Villines TC, Better N, Dorbala S, Raggi P, Pascual TNB, Pynda Y, Dondi M, Einstein AJ; Análise estatística: Cerci RJ, Bittencourt MS, Hirschfeld C, Randazzo M, Pynda Y, Einstein AJ; Redação do manuscrito: Cerci RJ, Vitola JV, Zuluaga A, Sierra-Galan LM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cerci RJ, Vitola JV, Paez D, Zuluaga A, Bittencourt MS, Sierra-Galan LM, Carrascosa P, Campisi R, Gutierrez-Villamil C, Peix A, Chambers D, Velez MS, Alvarado CMG, Ventura ACF, Maldonado A, Castanos AP, Diaz TC, Herrera Y, Vasquez MC, Arrieta AA, Mut F, Hirschfeld C, Goebel B, Cohen Y, Randazzo M, Shaw LJ, Williams MC, Villines TC, Better N, Dorbala S, Raggi P, Pascual TNB, Pynda Y, Dondi M, Einstein AJ, Malkovskiy E.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. World Health Organization [Internet]. Cardiovascular Diseases. Geneva: World Health Organization; 2020. [cited 2021 Jul 20]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.
2. Lanás F, Serón P, Lanás A. Coronary Heart Disease and Risk Factors in Latin America. *Glob Heart*. 2013;8(4):341-8. doi: 10.1016/j.heart.2013.11.005.

3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146-603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
4. World Health Organization. [Internet]. World Health Organization Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization; 2020. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://covid19.who.int>.
5. Coronavirus Pandemic (COVID-19). OurWorldinData. [Internet]. Oxford: OurWorldinData; 2020. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
6. COVID-19 Community Mobility Reports. [Internet]. Menlo Park: Google; 2020. [cited 2021 Jul 20]. Available from: https://www.google.com/covid19/mobility/data_documentation.html?hl=en.
7. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, Williams MC, Villines TC, Better N, et al. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):173-85. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.054.
8. Oliveira TC, Abranches MV, Lana RM. Food (in)Security in Brazil in the Context of the SARS-CoV-2 Pandemic. *Cad Saude Publica*. 2020;36(4):e00055220. doi: 10.1590/0102-311X00055220.
9. Torres I, Sacoto F. Localising an Asset-Based COVID-19 Response in Ecuador. *Lancet*. 2020;395(10233):1339. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30851-5.
10. Rosenbaum L. The Untold Toll - The Pandemic's Effects on Patients without Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2368-71. doi: 10.1056/NEJMms2009984.
11. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(5):496-8. doi: 10.1056/NEJMc2010418.
12. Costa JA, Silveira JA, Santos SCMD, Nogueira PP. Cardiovascular Implications in Patients Infected with Covid-19 and the Importance of Social Isolation to Reduce Dissemination of the Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):834-8. doi: 10.36660/abc.20200243.
13. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest During the COVID-19 Pandemic in Paris, France: A Population-Based, Observational Study. *Lancet Public Health*. 2020;5(8):437-43. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30117-1.
14. Litewka SG, Heitman E. Latin American Healthcare Systems in Times of Pandemic. *Dev World Bioeth*. 2020;20(2):69-73. doi: 10.1111/dewb.12262.
15. FAO: Hunger Increases in the World and in Latin America and the Caribbean for the Third Consecutive Year. [Internet]. Rome: Food and Agriculture Organization; 2018. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <http://www.fao.org/americas/noticias/ver/en/c/1152157>.
16. Benítez MA, Velasco C, Sequeira AR, Henríquez J, Menezes FM, Paolucci F. Responses to COVID-19 in Five Latin American Countries. *Health Policy Technol*. 2020;9(4):525-59. doi: 10.1016/j.hlpt.2020.08.014.
17. Díaz-Guio DA, Villamil-Gómez WE, Dajud L, Pérez-Díaz CE, Bonilla-Aldana DK, Mondragon-Cardona A, et al. Will the Colombian Intensive Care Units Collapse Due to the COVID-19 Pandemic? *Travel Med Infect Dis*. 2020;38:101746. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101746.
18. Walker PGT, Whittaker C, Watson OJ, Baguelin M, Winskill P, Hamlet A, et al. The Impact of COVID-19 and Strategies for Mitigation and Suppression in Low- and Middle-Income Countries. *Science*. 2020;369(6502):413-22. doi: 10.1126/science.abc0035.
19. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and Regional Patterns in Cardiovascular Mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720.
20. Brant LCC, Nascimento BR, Teixeira RA, Lopes MACQ, Malta DC, Oliveira GMM, et al. Excess of Cardiovascular Deaths During the COVID-19 Pandemic in Brazilian Capital Cities. *Heart*. 2020;106(24):1898-905. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317663.
21. Mayol J, Artucio C, Batista I, Puentes A, Villegas J, Quizpe R, et al. An International Survey in Latin America on the Practice of Interventional Cardiology During the COVID-19 Pandemic, with a Particular Focus on Myocardial Infarction. *Neth Heart J*. 2020;28(7-8):424-30. doi: 10.1007/s12471-020-01440-y.
22. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Basic Mechanisms to Clinical Perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):543-58. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
23. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
24. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
25. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and Clinical Significance of Myocardial Injury in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2070-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa408.
26. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. [Internet]. Bruxelles: Europe Society of Cardiology; 2020. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
27. Costa IBSDS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAO, 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.
28. Freudenberg LS, Paez D, Giammarile F, Cerci J, Modiselle M, Pascual TNB, et al. Global Impact of COVID-19 on Nuclear Medicine Departments: An International Survey in April 2020. *J Nucl Med*. 2020;61(9):1278-83. doi: 10.2967/jnumed.120.249821.

*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

Confinamento e Diagnóstico Cardiovascular em Época de Pandemia: O Difícil Equilíbrio no Fio da Navalha

Confinement and Cardiovascular Diagnosis in a Pandemic Season: The Difficult Balance on the Razor's Edge

Nuno Bettencourt¹ 

Unidade de Investigação Cardiovascular – Faculdade de Medicina do Porto,¹ Porto – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: O Impacto da COVID-19 no Diagnóstico de Doenças Cardíacas na América Latina Uma Subanálise do INCAPS COVID

A pandemia por COVID-19 teve um forte impacto na prestação de cuidados de saúde a nível mundial. As doenças cardiovasculares, incluindo as suas formas agudas não foram exceção. Logo nas primeiras semanas de pandemia, ainda no final do primeiro trimestre de 2020, foi notada uma franca redução dos recursos aos serviços de saúde quer em cuidados programados quer em admissões por síndromas coronárias agudas, com forte impacto no prognóstico imediato e com consequências futuras ainda não totalmente documentadas.^{1,2}

Para além do impacto direto do vírus no miocárdio, que condiciona uma morbilidade e mortalidade não desprezível,³⁻⁶ também a redução do acesso a cuidados de saúde - que ocorreu tanto por uma canalização massiva dos recursos dos diferentes sistemas de saúde para o combate à pandemia, como pelo receio da população em recorrer a esses serviços durante a pandemia - está a ter um impacto importante no diagnóstico e tratamento da doença cardiovascular. Apesar da real dimensão deste impacto no prognóstico de pacientes com e sem COVID não estar ainda estabelecida é provável que a sua importância ultrapasse os efeitos diretamente determinados pela pandemia.⁷

Desde cedo, a comunidade cardiológica se apercebeu do impacto que quer a pandemia, de forma mais ou menos direta, quer as medidas usadas para a combater - nomeadamente os confinamentos obrigatórios e o distanciamento social - teriam no diagnóstico das doenças cardiovasculares.⁸

Um pouco por todo o mundo a comunidade científica organizou-se no sentido de promover um levantamento da nova realidade desencadeada pela pandemia de COVID-19 em termos de acesso aos cuidados de saúde na área cardiovascular. Para além de quantificar o seu real impacto na

qualidade dos serviços prestados, este esforço coletivo tinha como objetivo adicional a identificação dos fatores que mais condicionaram esse acesso. Este conhecimento permite uma melhor compreensão do fenómeno e lança as bases para o desenvolvimento de estratégias que possam minimizar os seus efeitos quer em próximas vagas desta pandemia, quer em situações semelhantes que possam vir a ocorrer no futuro.

De entre os diferentes grupos que em poucas semanas se organizaram para conseguir concretizar este levantamento a nível mundial destacou-se a *International Atomic Energy Agency* que, partindo da sua rede internacional de investigação clínica pré-existente - INCAPS - alargou o seu âmbito e implantação, tendo conseguido uma participação verdadeiramente surpreendente. Com o envolvimento ativo de cardiologistas, radiologistas e de médicos de outras especialidades dedicados ao diagnóstico cardiovascular de todo o mundo, o consórcio INCAPS COVID conseguiu obter dados relativos aos volumes diagnósticos cardíacos no início da pandemia (março e abril de 2020), bem como os de março de 2019 - que funcionou como base de comparação representativa do período pré-pandémico. Estes dados foram integrados com os dados de distanciamento social a partir dos Relatórios de mobilidade da comunidade de Google e com os dados relativos à incidência de COVID-19 por país a partir de "Our World in Data". Usando esta estratégia foi possível um levantamento da realidade a nível global e regional, permitindo avaliar os impactos sentidos nas diferentes modalidades diagnósticas em cardiologia, de acordo com a região,⁸⁻¹¹ e, comparar estes dados entre diferentes áreas geográficas.¹²

Neste número da revista ABC, Cerci RJ et al.¹³ publicam os dados deste grupo relativo ao impacto da pandemia de COVID-19 na prestação de atendimento a doenças cardiovasculares na América Latina. Foram avaliados os volumes de diagnóstico cardíaco e determinada sua relação com a incidência de casos de COVID-19 e as medidas de distanciamento social usando dados de 194 centros de 19 países da América Latina.

Em comparação com o mês de março de 2019, os volumes dos procedimentos diagnósticos cardíacos diminuíram de forma acentuada (36% em março e 82% em abril de 2020), com pequenas variações entre as sub-regiões da América Latina. A queda foi mais relacionada ao distanciamento social do que ao aumento da incidência da COVID-19, verificando-se uma maior redução no número de procedimentos diagnósticos no mês de menor mobilidade (abril) - que coincidiu com os períodos mais rígidos de confinamento de

Palavras-chave

Doenças cardiovasculares/fisiopatologia; COVID-19; Pandemia; Determinação de Necessidades de Cuidados de Saúde/estatística e dados numéricos; Pesquisa/tendências; Cuidados Médicos/métodos; Disparidades nos Níveis de Saúde

Correspondência: Nuno Bettencourt •

Universidade do Porto Faculdade de Medicina – Unidade de Investigação Cardiovascular – Alameda Professor Hernâni Monteiro. 4200-319, Porto – Portugal
E-mail: bettencourt.n@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220192>

cada país. Curiosamente esta queda percentual foi superior à verificada no mesmo período na Europa Ocidental (46% e 69%, respectivamente) e na América do Norte (39% e 68%, respectivamente), apesar de estas regiões estarem a vivenciar o primeiro pico de incidência, enquanto que na América Latina a pandemia estava apenas no seu início. Isto parece justificar-se pelo facto da maioria dos países da América Latina, terem introduzido o isolamento social

logo em março de 2020, apesar do reduzido número de casos. Estes dados reforçam a importância de um melhor equilíbrio entre medidas de distanciamento social e acesso ao atendimento médico durante um surto pandêmico, uma vez que a redução do acesso aos cuidados de saúde tende a agravar as desigualdades pré-existentes na qualidade dos serviços prestados e pode ser particularmente relevante em regiões com elevada mortalidade cardiovascular.^{14,15}

Referências

1. Faria DC, Santos MB, Abreu PFE. The fall in acute coronary syndrome admissions during the COVID-19 Portuguese lockdown. *Rev Port Cardiol.* 2021 Mar;40(3):251. doi: 10.1016/j.repc.2020.04.012.
2. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383(5):496-8. doi: 10.1056/NEJMc2010418.
3. Nascimento JHP, Costa RL, Simvoulidis LFN, Pinho JC, Pereira RS, Porto AD, et al. COVID-19. Injúria miocárdica em UTI brasileira: alta incidência e maior risco de mortalidade intra-hospitalar. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(2):275-82. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200671>.
4. Almeida Junior GLG, Braga F, Jorge JK, Nobre GF, Kalichsztein M, Faria PMP, et al. Valor prognóstico da troponina T e do peptídeo natriurético Tipo B em pacientes internados por COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(4):660-6. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200385>
5. Costa JA, Silveira JA, Santos SCMD, Nogueira PP. Cardiovascular implications in patients infected with covid-19 and the importance of social isolation to reduce dissemination of the disease. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):834-8. doi: 10.36660/abc.20200243.
6. 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.
7. Rosenbaum L. The Untold Toll - The pandemic's effects on patients without Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2368-71. doi: 10.1056/NEJMms2009984.
8. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, Williams MC, Villines TC, Better N, et al. International impact of COVID-19 on the diagnosis of heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(2):173-85. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.054.
9. O'Sullivan P, Younger J, Van Pelt N. Impact of COVID-19 on Diagnostic Cardiac Procedural Volume in Oceania: The IAEA Non-Invasive Cardiology Protocol Survey on COVID-19 (INCAPS COVID). *Heart Lung Circ.* 2021 Oct;30(10):1477-86. doi: 10.1016/j.hlc.2021.04.021.
10. Williams MC, Shaw L, Hirschfeld CB, Horvat PM, Norgaard BL, Pontone G, et al. INCAPS COVID Investigators Group. Impact of COVID-19 on the imaging diagnosis of cardiac disease in Europe. *Open Heart.* 2021 Aug;8(2):e001681. doi: 10.1136/openhrt-2021-001681.
11. Dondi M, Milan E, Pontone G, Hirschfeld CB, Williams M, Shaw LJ, et al. INCAPS COVID Investigators Group. Reduction of cardiac imaging tests during the COVID-19 pandemic: The case of Italy. Findings from the IAEA Non-invasive Cardiology Protocol Survey on COVID-19 (INCAPS COVID). *Int J Cardiol.* 2021 Oct 15;341:100-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.08.044.
12. Hirschfeld CB, Shaw LJ, Williams MC, Williams M, Lahey R, Villines TC, et al. INCAPS-COVID Investigators Group. Impact of COVID-19 on Cardiovascular Testing in the United States Versus the Rest of the World. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021 Sep;14(9):1787-99. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.03.007.
13. Cerci RJ, Vitola JV, Paez D, Zuluaga A, Bettencourt MS, Sierra-Galan LM, et al. The Impact of COVID-19 on Diagnosis of Heart Disease in Latin America an INCAPS COVID Sub-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(4):745-753. doi: 10.36660/abc.20210388.
14. Ferreira LCM, Nogueira MC, Carvalho MS, Teixeira MTB. Mortality Due to Acute Myocardial Infarction in Brazil from 1996 to 2016: 21 Years of Disparities in Brazilian Regions. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(5):849-59. doi: 10.36660/abc.20190438
15. Salim TR, Andrade TM, Klein CH, Oliveira GMM. Inequalities in Mortality Rates from Malformations of Circulatory System Between Brazilian Macrorregions in Individuals Younger Than 20 Years. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(6):1164-73. doi: 10.36660/abc.20190351



A Sonotrombólise Promove Melhora dos Índices de Motilidade e Perfusão do Ventrículo Esquerdo após o Infarto Agudo do Miocárdio

Sonothrombolysis Promotes Improvement in Left Ventricular Wall Motion and Perfusion Scores after Acute Myocardial Infarction

Bruno G. Tavares,¹ Miguel Osman Aguiar,¹ Jeane Tsutsui,¹ Mucio Oliveira,¹ Alexandre de Matos Soeiro,¹ José Nicolau,¹ Henrique Ribeiro,¹ Hsu PoChiang,¹ João Sbrano,¹ Carlos Eduardo Rochitte,¹ Bernardo Lopes,¹ José Ramirez,¹ Roberto Kalil Filho,¹ Wilson Mathias¹

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

Resumo

Fundamento: Demonstrou-se recentemente que a aplicação de ultrassom de alta energia com microbolhas, técnica conhecida como sonotrombólise, causa a dissolução de trombos intravasculares e aumenta a taxa de recanalização angiográfica no infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAM-CSST).

Objetivo: Avaliar o efeito da sonotrombólise nos índices de motilidade e perfusão miocárdicas em pacientes com IAM-CSST, utilizando a ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR).

Método: Uma centena de pacientes com IAM-CSST foram randomizados em dois grupos: Terapia (50 pacientes tratados com sonotrombólise e angioplastia coronária primária) e Controle (50 pacientes tratados com angioplastia coronária primária). Os pacientes realizaram EPMTR para analisar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), o índice de escore de motilidade segmentar (IEMS) e o número de segmentos com defeito de perfusão miocárdica, 72 horas após o IAM-CSST e com 6 meses de acompanhamento. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

Resultados: Pacientes tratados com sonotrombólise apresentaram FEVE mais alta que o grupo Controle em 72 horas ($50 \pm 10\%$ vs. $44 \pm 10\%$; $p = 0,006$), e essa melhora foi mantida em seis meses ($53 \pm 10\%$ vs. $48 \pm 12\%$; $p = 0,008$). O IEMS foi similar nos grupos Terapia e Controle em 72 horas ($1,62 \pm 0,39$ vs. $1,75 \pm 0,40$; $p = 0,09$), mas tornou-se menor no grupo Terapia em 6 meses ($1,46 \pm 0,36$ vs. $1,64 \pm 0,44$; $p = 0,02$). O número de segmentos com defeito de perfusão não foi diferente entre os grupos em 72 horas ($5,92 \pm 3,47$ vs. $6,94 \pm 3,39$; $p = 0,15$), mas ficou menor no grupo Terapia em 6 meses ($4,64 \pm 3,31$ vs. $6,57 \pm 4,29$; $p = 0,01$).

Conclusão: A sonotrombólise em pacientes com IAM-CSST resulta na melhora dos índices de motilidade e perfusão ventricular ao longo do tempo.

Palavra-chave: Infarto do Miocárdio; Sonotrombólise; Microbolhas; Meios de Contraste; Função Ventricular Esquerda; Embolia Pulmonar.

Abstract

Background: It has recently been demonstrated that the application of high-energy ultrasound and microbubbles, in a technique known as sonothrombolysis, dissolves intravascular thrombi and increases the angiographic recanalization rate in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI).

Objective: To evaluate the effects of sonothrombolysis on left ventricular wall motion and myocardial perfusion in patients with STEMI, using real-time myocardial perfusion echocardiography (RTMPE).

Methods: One hundred patients with STEMI were randomized into the following 2 groups: therapy (50 patients treated with sonothrombolysis and primary coronary angioplasty) and control (50 patients treated with primary coronary angioplasty). The patients underwent RTMPE for analysis of left ventricular ejection fraction (LVEF), wall motion score index (WMSI), and number of segments with myocardial perfusion defects 72 hours after STEMI and at 6 months of follow-up. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Patients treated with sonothrombolysis had higher LVEF than the control group at 72 hours ($50\% \pm 10\%$ versus $44\% \pm 10\%$; $p = 0.006$), and this difference was maintained at 6 months of follow-up ($53\% \pm 10\%$ versus $48\% \pm 12\%$; $p = 0.008$). The WMSI was similar in the therapy and control groups at 72 hours (1.62 ± 0.39 versus 1.75 ± 0.40 ; $p = 0.09$), but it was lower in the therapy group at 6 months (1.46 ± 0.36 versus 1.64 ± 0.44 ; $p = 0.02$). The number of segments with perfusion defects on RTMPE was similar in therapy and control group at 72 hours (5.92 ± 3.47 versus 6.94 ± 3.39 ; $p = 0.15$), but it was lower in the therapy group at 6 months (4.64 ± 3.31 versus 6.57 ± 4.29 ; $p = 0.01$).

Correspondência: Jeane Tsutsui •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração - Rua Fidalga, 618, apt. 84. CEP 05303-000, Vila Leopoldina, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: jeane.tsutsui@incor.usp.br

Artigo recebido em 18/07/2020, revisado em 22/02/2021, aceito em 24/03/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200651>

Conclusion: Sonothrombolysis in patients with STEMI resulted in improved wall motion and ventricular perfusion scores over time.

Keywords: Myocardial Infarction; Sonothrombolysis; Microbubbles; Contrast Media; Ventricular Function Left; Pulmonary Embolism.

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

Introdução

No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente 28% de todos os óbitos anuais, metade deles por síndromes coronarianas agudas.¹ As terapias disponíveis atualmente para recanalização no infarto agudo do miocárdio incluem fibrinólise farmacológica e intervenção coronária percutânea, as quais têm melhorado o prognóstico de pacientes. Infelizmente, no Brasil, tais técnicas estão disponíveis apenas para cerca de 40% da população. Ainda assim, quando o paciente é submetido a uma destas terapias de eleição, a ocorrência de *no-reflow* (morte celular extensa na área infartada) está presente em aproximadamente 60% dos pacientes tratados.²

A restauração da patência da artéria coronária, o mais rapidamente possível, é determinante e tem consequências importantes nos resultados de melhora da qualidade e quantidade de vida e da redução de internações hospitalares e dos custos ao sistema de saúde.³⁻⁶

A sonotrombólise é uma terapia inovadora, que consiste na infusão endovenosa contínua de microbolhas, associada à aplicação intermitentemente de ultrassom de alta energia, o que resulta em ruptura das microbolhas e na lise de trombo intravascular.⁷⁻⁹ Uma potencial aplicação da sonotrombólise, demonstrada em estudos experimentais, é destinada à recanalização de artéria coronária no contexto de infarto agudo do miocárdio (IAM).⁹ Apesar da ampla base de estudos em animais, poucas análises tentaram demonstrar a sua eficácia em seres humanos. Uma primeira tentativa ocorreu pelo uso isolado do ultrassom na recanalização de artérias epicárdicas em pacientes com IAM, no estudo PLUS, sem sucesso.¹⁰ Uma experiência inicial em número restrito de pacientes, também por feita por Slikkerveer e colaboradores no IAM, demonstrou exequibilidade e ausência de complicações.¹¹ Nosso grupo demonstrou, de forma pioneira e em 30 pacientes com infarto agudo do miocárdio e supradesnivelamento do segmento ST (IAM-CSST), que a sonotrombólise é uma terapia segura e resulta em aumento da recanalização angiográfica e melhora da microcirculação coronariana.¹² Mais recentemente, realizamos o estudo *Microvascular Recovery with Ultrasound in Acute Myocardial Infarction* (MRUSMI),¹³ desenhado para investigar os efeitos clínicos da aplicação de ultrassom diagnóstico, com alto índice mecânico associado a microbolhas, em 100 pacientes com IAM-CSST randomizados em grupo controle e que receberam terapia com sonotrombólise. Nesse estudo, publicado recentemente, demonstrou-se que os pacientes tratados com o procedimento antes e imediatamente após a angioplastia coronária primária apresentaram maior taxa de recanalização coronária pré-angioplastia e menor tamanho de infarto, o que foi constatado através de ressonância magnética.

A Ecocardiografia com Perfusão Miocárdica em Tempo Real (EPMTR) é uma técnica que permite a análise simultânea da motilidade segmentar e da perfusão do ventrículo

esquerdo, e tem sido utilizada para diagnóstico e avaliação de prognóstico de pacientes com doença arterial coronariana.¹⁴⁻¹⁷ Como os efeitos da sonotrombólise nos índices de motilidade e perfusão a longo prazo ainda não foram estudados, propomos avaliar seu efeito nos índices de motilidade e número de segmentos com defeito de perfusão miocárdica passados 72 horas e seis meses do tratamento de pacientes IAM-CSST, utilizando a EPMTR.

Método

Protocolo de estudo

Os 100 pacientes desse estudo fazem parte do ensaio Recuperação Microvascular com Ultrassom no Infarto Agudo do Miocárdio (*Microvascular Recovery with Ultrasound in Acute Myocardial Infarction* – MRUSMI; Clinical Trials.gov # NCT02410330), que foi desenhado para investigar se a aplicação de impulsos de alto índice mecânico (IM) de um transdutor de ultrassom diagnóstico durante a infusão de microbolhas comercialmente disponíveis em pacientes com IAM-CSST aumentaria precocemente as taxas de patência epicárdica e o fluxo microvascular.¹³ Trata-se de um ensaio clínico randomizado e prospectivo. Os critérios de exclusão do estudo foram: infarto agudo do miocárdio prévio, cardiomiopatia conhecida, doença valvar significativa, uso de terapia fibrinolítica antes da chegada ao departamento de emergência, alergia ao contraste ecocardiográfico Definity® e dor precordial maior que 12 horas na chegada.

Entre maio de 2014 e julho de 2018, 3.479 pacientes com IAM-CSST chegaram ao Departamento de Emergência da nossa instituição. Destes, 303 indivíduos apresentavam critérios de inclusão para o protocolo de estudo e 100 pacientes chegaram quando o ultrassom diagnóstico de emergência podia ser aplicado antes e após a intervenção coronária percutânea (período das 7h às 19h, de segunda a sexta-feira), conforme demonstrado na Figura 1. Os 100 pacientes com IAM-CSST foram randomizados de forma aleatória através de *site* específico (www.random.org, plano de randomização #4544). O procedimento foi simples, mantido sob os cuidados exclusivos da enfermeira-coordenadora do estudo e desconhecido de todos os participantes até o momento de aceite do paciente em participar do mesmo.

Todos os pacientes receberam tratamento medicamentoso de acordo com o protocolo da instituição e com as diretrizes de tratamento de IAM-CSST.⁶ Os pacientes do grupo Terapia (n = 50) receberam ultrassom diagnóstico com múltiplos impulsos de alto IM guiados por imagem (1,8 MHz; índice mecânico 1,1-1,3; duração de pulso de 3 useg), aplicados nas janelas apicais 4, 2 e 3 câmaras. O *frame rate* foi de 25 Hz. O ultrassom foi realizado com infusão de microbolhas comercialmente disponíveis (5% Definity®) a 1,5 ml/min. Os impulsos de alto IM foram aplicados durante breves

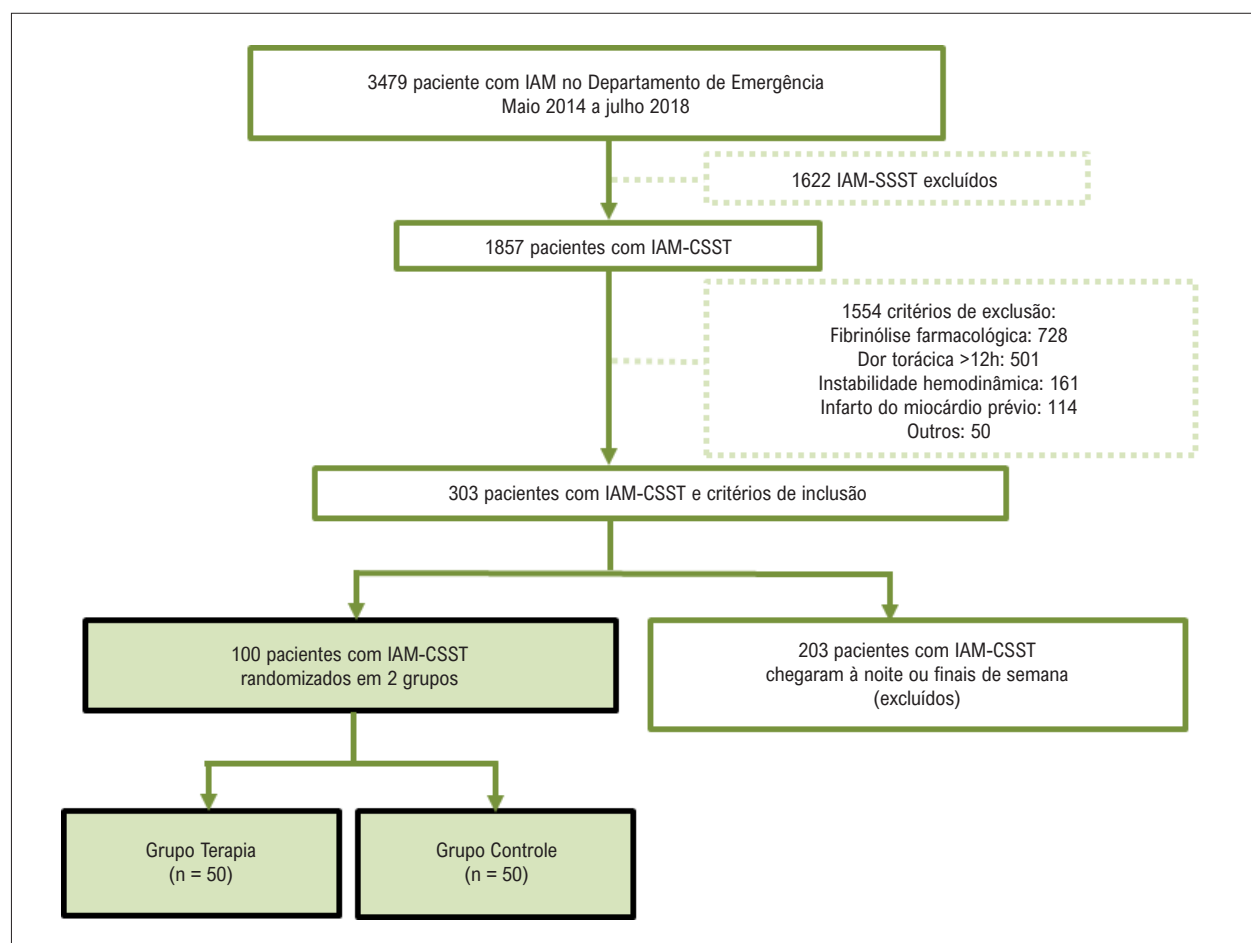


Figura 1 – Fluxograma do estudo MRUSMI (Microvascular Recovery with Ultrasound in Acute Myocardial Infarction).

intervalos, repetidamente, após imagens de baixo IM detectarem microbolhas na microvasculatura miocárdica. Os intervalos entre os impulsos de alto IM variaram de 5 a 15 segundos, dependendo do tempo necessário para o reenchimento miocárdico pelo contraste. Os pacientes do grupo controle (n = 50) realizaram ecocardiograma com imagens diagnósticas, usando um transdutor de ultrassom diagnóstico de 1,8 MHz com imagens de baixo IM (0,18) e frame rate de 25 Hz limitados, não mais que 3, e impulsos diagnósticos de alto IM para avaliar a motilidade regional de parede e a perfusão microvascular antes e após a intervenção coronária percutânea. O ultrassom foi realizado com infusão de microbolhas comercialmente disponíveis (5% Definity®) a 1,5 ml/min.

Para fins de avaliação do índice de escore de motilidade segmentar (IEMS) e número de segmentos com defeito de perfusão miocárdica ao longo do tempo, todos os pacientes realizaram EPMTR 72 horas após a randomização e em seis meses de acompanhamento (Figura 2). A Figura 3 ilustra exemplo de imagem do ventrículo esquerdo em 2 câmaras com defeito de perfusão apical antes da aplicação da sonotrombólise. Com 15 minutos de procedimento, houve desaparecimento do defeito de perfusão miocárdica.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq), sob o protocolo nº 0578/11. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, atualizada no ano de 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Ecocardiografia com Perfusão Miocárdica em Tempo Real (EPMTR)

O estudo ecocardiográfico foi realizado com equipamento IE 33 (Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA), equipados com transdutores transtorácicos de banda larga com 2-5 MHz e software de perfusão miocárdica. O foco foi fixado ao nível da valva mitral em todos os estudos. O ventrículo esquerdo foi avaliado em três planos ecocardiográficos padrões: apicais quatro, duas e três câmaras, definindo-se 17 segmentos, de acordo com as recomendações do Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association.¹⁸ Todos os ecocardiogramas foram analisados em software específico Q-Station 3.2.2. (Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA) após o adequado armazenamento digital. Para a análise da perfusão miocárdica,

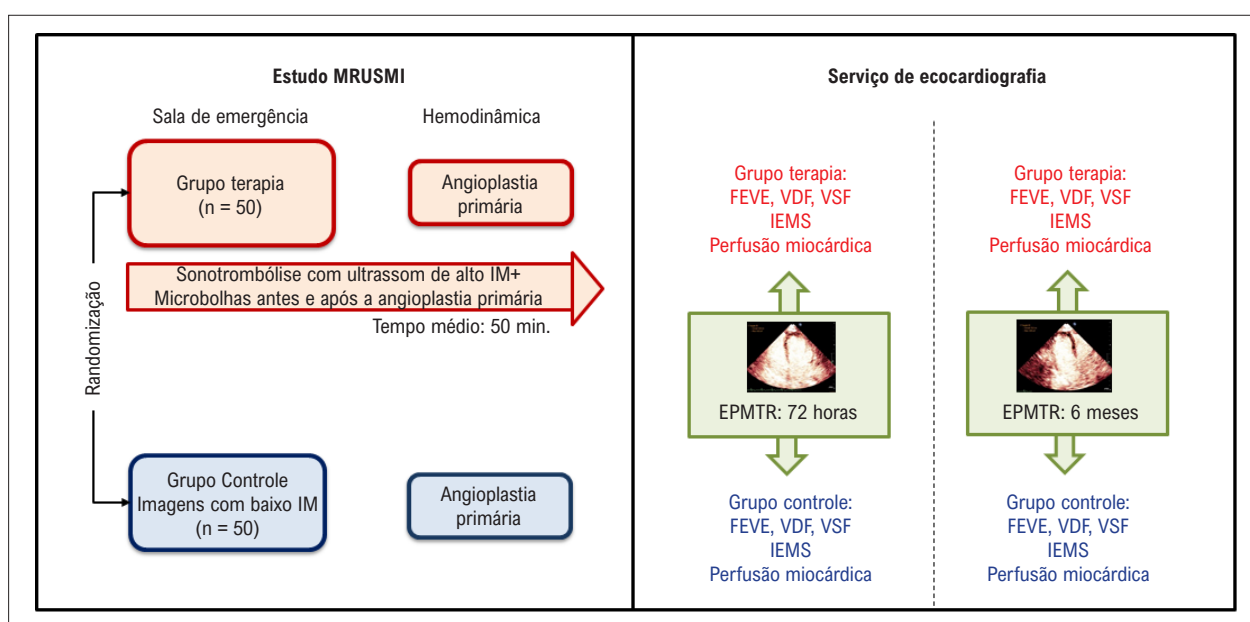


Figura 2 – Protocolo de estudo. Os pacientes avaliados participaram do ensaio MRUSMI (Microvascular Recovery with Ultrasound in Acute Myocardial Infarction), randomizados para receber tratamento com sonotrombólise associada a angioplastia coronária primária (grupo terapia) ou tratamento convencional com angioplastia coronária primária (grupo controle). Os pacientes de ambos os grupos realizaram Ecocardiografia com Perfusão Miocárdica em Tempo Real (EPMTR) 72 horas e 6 meses após a randomização, para avaliação de volumes ventriculares, função sistólica e perfusão miocárdica. IM: índice mecânico; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; IEMS: índice de escore de motilidade segmentar.

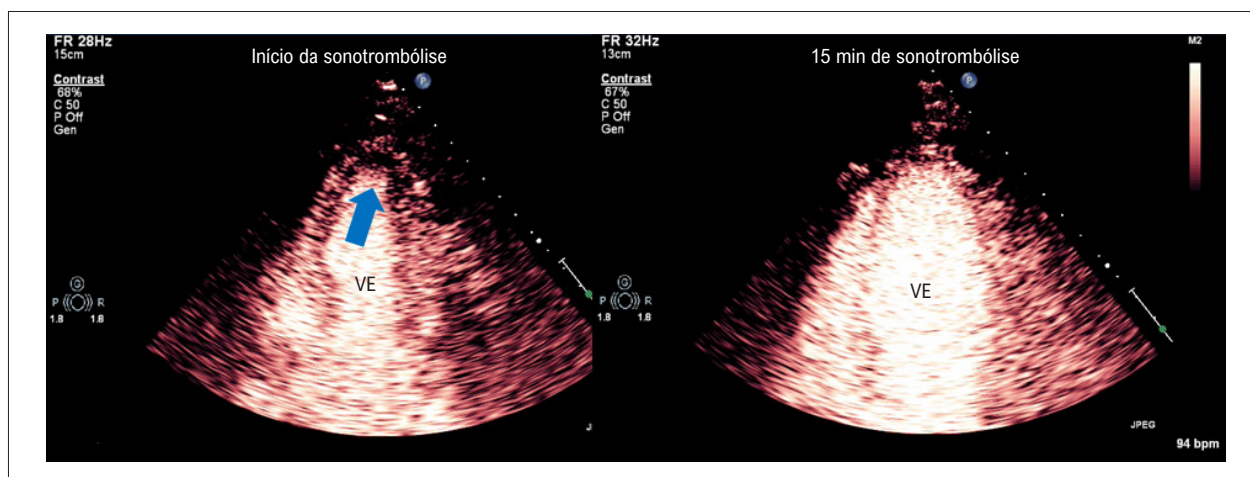


Figura 3 – Imagem de perfusão miocárdica em tempo real demonstrando defeito de perfusão em região apical do ventrículo esquerdo em paciente com infarto agudo do miocárdio e supradesnivelamento do segmento ST antes do início da sonotrombólise (imagem à esquerda, seta). Após 15 minutos da sonotrombólise, houve desaparecimento do defeito de perfusão miocárdica. O paciente apresentou recanalização angiográfica com a sonotrombólise.

foram adquiridas imagens ecocardiográficas através de software específico de imagem com perfusão miocárdica em tempo real. As imagens foram ajustadas antes da injeção do contraste para minimizar os artefatos, em decorrência da mobilidade cardíaca. Uma sequência de pulsos ultrassônicos, com utilização de IM elevado e maior que 1,0 (*Flash*), foram disparados manualmente no pico de intensidade do contraste para destruir microbolhas dentro do miocárdio. Na sequência, foram analisadas as imagens com baixo índice mecânico (0,1)

pelo período de, ao menos, 15 ciclos cardíacos consecutivos para permitir o posterior preenchimento miocárdico. O paciente avaliado apresentou recanalização angiográfica. Para medir a intensidade de sinal pela EPMTR, sequências representativas de imagens precedendo e seguindo a imagem de *flash* foram digitalmente capturadas, armazenadas em disco óptico e posteriormente analisadas. Imagens diagnósticas de baixo IM com contraste ultrassonográfico foram utilizadas para avaliar a perfusão microvascular, motilidade regional

de parede e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) 72 horas após a randomização e em seis meses de acompanhamento (Figura 2).

Avaliação da motilidade segmentar e perfusão miocárdicas

As imagens contrastadas foram usadas para calcular medidas da FEVE, volume diastólico final e volume sistólico final pelo método biplanar de Simpson, de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹⁹ O índice de escore de motilidade segmentar (IEMS) foi avaliado por meio de análise do espessamento da parede de cada segmento miocárdico em todas as três janelas apicais realçadas por contraste, e foi calculado através da somatória do valor dado a cada segmento (1 = contratilidade normal, 2 = hipocinesia, 3 = acinesia e 4 = discinesia), dividida pelo número total de segmentos analisados. A análise da perfusão miocárdica foi realizada usando um sistema de escore, sendo considerado o índice 1 para preenchimento do contraste no miocárdio em 4 segundos da aplicação do impulso de alto IM, o escore 2 (ligeira redução) quando o preenchimento completo na área de risco demorou mais que 4 segundos após o impulso de alto IM, e o escore 3, definido como praticamente sem preenchimento de contraste miocárdio durante 10 segundos após o impulso de alto IM. Um escore de 3 foi considerado obstrução microvascular.¹⁶ Para análises comparativas entre os grupos terapia e controle, foram avaliados o número de segmentos miocárdicos com escore 2 ou 3 no período de 72 horas após o tratamento e em seis meses de acompanhamento.

Todas as avaliações de FEVE, motilidade de parede e perfusão microvascular foram feitas por um revisor ecocardiografista experiente e independente (WMJ), de forma cega ao tratamento atribuído no momento das mensurações. O profissional não tinha conhecimento da sequência de randomização, que foi aberta somente após o término das análises da FEVE, motilidade de parede e perfusão microvascular. Em estudo publicado anteriormente, houve validação da variabilidade intraobservador para medidas do volume diastólico final (correlação intraclasse de 0,949; $p < 0,001$), volume sistólico final (correlação intraclasse de 0,987; $p < 0,001$) e FEVE (correlação intraclasse de 0,817; $p < 0,001$).¹³

Análise estatística

O cálculo amostral foi realizado com base em dados do estudo-piloto¹² e amostra de 100 pacientes, considerando 20% de possíveis perdas, visando alcançar significância estatística com $p < 0,05$ e poder de 80% através de premissas comparativas entre os grupos terapia e controle na resolução do segmento ST de 80% vs. 50%, aumento da patência angiográfica precoce, em pelo menos 50% vs. 20% e redução de 30% na área de infarto pela ressonância magnética.

As variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas, descrevendo suas frequências absolutas (n) e relativas (%). O teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram usados para avaliar sua associação. As variáveis contínuas foram apresentadas em tabelas descrevendo suas médias e desvio-padrão. O teste de Kolmogorov-Smirnov avaliou

se a distribuição era normal. Nos dois grupos de pacientes randomizados, mudanças no IEMS, número de segmentos com defeito de perfusão e FEVE entre os momentos 72 horas e 6 meses foram comparados através de uso de teste t não pareado. As comparações entre os momentos 6 meses e 72 horas, nos grupos terapia e controle, foram realizadas pelo teste t Student pareado. Todas as análises foram realizadas com o auxílio de SPSS 17.0 para Windows. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

Resultados

A média etária dos pacientes randomizados foi de 59 anos e não houve diferença em relação ao sexo nos grupos estudados. Também não houve diferença na prevalência de diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo (Tabela 1). A distribuição do território arterial do IAM-CSST foi semelhante nos grupos controle e terapia (Tabela 2).

A Tabela 3 demonstra os valores de volumes ventriculares e FEVE da população total e dos grupos controle e terapia, nos momentos 72 horas e após 6 meses da randomização. O grupo que recebeu sonotrombólise (grupo terapia) apresentou menores volumes diastólico e sistólico final e maior FEVE que o grupo controle, 72 horas após o IAM-CSST. Todos os pacientes realizaram EPMTR no acompanhamento, sendo que essa diferença foi mantida em 6 meses de acompanhamento.

Não houve diferença significativa entre os grupos terapia e controle em relação ao IEMS no momento 72 horas ($1,62 \pm 0,39$ vs. $1,75 \pm 0,40$; $p = 0,09$). No entanto, após 6 meses de acompanhamento, o grupo Terapia evoluiu com menor IEMS que o grupo controle ($1,46 \pm 0,36$ vs. $1,64 \pm 0,44$; $p = 0,02$), como demonstrado na Figura 4. O menor valor de IEMS demonstra melhora da função ventricular esquerda. Em relação à perfusão miocárdica obtida pela EPMTR, não foi observada diferença entre o número de segmentos com defeito de perfusão entre os grupos terapia e controle 72 horas após o IAM-CSST ($5,92 \pm 3,47$ vs. $6,94 \pm 3,39$; $p = 0,15$). Entretanto, após 6 meses de acompanhamento, o grupo terapia apresentou menor número de segmentos com defeito de perfusão que o grupo controle ($4,64 \pm 3,31$ vs. $6,57 \pm 4,29$; $p = 0,01$), como demonstrado na Figura 5. No período médio de 17 meses, 8 pacientes (16%) morreram no grupo controle e 8 pacientes (16%) no grupo terapia.

Discussão

Este é o primeiro estudo em humanos que avaliou o efeito da sonotrombólise na função e perfusão ventricular esquerda em acompanhamento de 6 meses após o IAM-CSST. Utilizando a EPMTR, demonstramos que os pacientes com IAM-CSST e tratados com essa nova terapia apresentaram melhora ao longo do tempo do IEMS e do número de segmentos com defeito de perfusão miocárdica. Os resultados do estudo MRUSMI demonstraram que os tempos porta-balão não foram diferentes entre os grupos controle e terapia (78 ± 32 min vs. 77 ± 26 min, respectivamente; $p = 0,42$). A recanalização do vaso culpado no primeiro angiograma, antes da angioplastia primária, foi observada em 24/50 (48%) pacientes do grupo Terapia,

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes dos grupos Controle e Terapia

Variáveis	Total	Grupos		p
		Controle	Terapia	
Idade (anos)	59,06 ± 10,39	59,04 ± 11,01	59,08 ± 9,85	0,985 ⁽¹⁾
Altura (cm)	167,70 ± 8,47	169,04 ± 8,30	166,36 ± 8,51	0,114 ⁽¹⁾
Peso (Kg)	75,49 ± 16,23	76,61 ± 16,32	74,40 ± 16,24	0,501 ⁽¹⁾
ASC (m ²)	1,84 ± 0,22	1,87 ± 0,22	1,82 ± 0,22	0,313 ⁽¹⁾
Sexo masculino	72 (72,0%)	40 (80,0%)	32 (64,0%)	0,075 ⁽²⁾
ICP prévia	8 (8,0%)	3 (6,0%)	5 (10,0%)	0,715 ⁽³⁾
Tabagismo	44 (44,0%)	20 (40,0%)	24 (48,0%)	0,20 ⁽²⁾
Dislipidemia	35 (35,0%)	15 (30,0%)	20 (40,0%)	0,295 ⁽²⁾
Diabetes	32 (32,0%)	11 (22,0%)	21 (42,0%)	0,032 ⁽²⁾
Hipertensão	56 (56,0%)	28 (56,0%)	28 (56,0%)	1,000 ⁽²⁾
Medicação em uso				
Ácido acetilsalicílico	98 (98,0%)	50 (100,0%)	48 (96,0%)	0,495 ⁽³⁾
Estatina	33 (33,0%)	14 (28,0%)	19 (38,0%)	0,288 ⁽²⁾
Nitrato	52 (52,0%)	25 (50,0%)	27 (54,0%)	0,689 ⁽²⁾
Betabloqueador	19 (19,0%)	5 (10,0%)	14 (28,0%)	0,022 ⁽²⁾
Bloqueador de canal de cálcio	9 (9,0%)	4 (8,0%)	5 (10,0%)	1,000 ⁽³⁾
IECA	20 (20,0%)	9 (18,0%)	11 (22,0%)	0,617 ⁽²⁾

Variáveis expressas como média ± desvio-padrão ou número (%). ⁽¹⁾Teste t Student não pareado; ⁽²⁾teste de qui-quadrado; ⁽³⁾teste exato de Fisher. ASC: área de superfície corporal; ICP: intervenção coronária percutânea; IECA: inibidor de enzima de conversão de angiotensina.

Tabela 2 – Distribuição de território arterial do infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST

Variáveis	Grupo controle	Grupo terapia	Valor de p
ADA	26 (52%)	26 (52%)	0,83 ⁽¹⁾
ACD	14 (28%)	17 (34%)	
ACX	10 (20%)	7 (14%)	

Variáveis expressas como número (%). ⁽¹⁾Teste de qui-quadrado. ADA: artéria coronária descendente anterior; ACD: artéria coronária direita; ACX: artéria coronária circunflexa.

em comparação com 10/50 (20%) do grupo Controle ($p < 0,001$). O grupo Terapia apresentou menor tamanho de infarto pela ressonância magnética, realizada 72 horas após o IAM-CSST, que o grupo Controle (29 ± 22 gramas vs. 40 ± 20 gramas; $p = 0,026$).¹³

Tais efeitos benéficos foram evidentes a nível microvascular, a melhora do fluxo capilar foi observada imediatamente após a intervenção coronária percutânea. Até então, não havia sido avaliado o comportamento do IEMS e o número de segmentos com defeito de perfusão miocárdica ao longo do tempo. Nossos resultados confirmam que a recanalização precoce e a melhora da microcirculação coronária obtidas com a sonotrombólise possuem benefícios adicionais aos pacientes com IAM-CSST, quando comparadas aos pacientes que receberam tratamento convencional com angioplastia primária.

O ultrassom transtorácico com alta energia tem sido estudado como um tratamento adjuvante aos fibrinolíticos na abordagem de trombos arteriais, bem como um método isolado no tratamento de trombos vasculares.^{20,21} Um mecanismo proposto de como o ultrassom dissolve o trombo é induzir a cavitação,^{22,23} que é a geração ultrassônica dos corpos de gases que expandem, retraem e leva a forças de cisalhamento, que perturbam o meio e possuem o potencial de romper trombos. Estudos que se utilizam de sistemas baseados em cateteres, capazes de liberar ultrassom na artéria coronária, provaram-se capazes de dissolver trombos sem o uso de um agente fibrinolítico. Esse tipo de sistema, de baixa frequência ultrassônica (45 KHz) e alta energia liberadas através da ponta de um cateter de 1,6 milímetros, demonstrou recanalizar com sucesso a artéria descendente anterior de doentes que sofreram um infarto agudo do miocárdio de parede anterior.²⁴ A fim de superar as limitações do ultrassom nas síndromes

Tabela 3 – Volumes e fração de ejeção obtidos pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real 72 horas e 6 meses após a randomização

Variáveis	Total	Grupos		p (entre grupos controle e terapia)
		Controle	Terapia	
72 horas				
VDF (mL)	108 ± 35	114 ± 40	102 ± 29	0,096 ⁽¹⁾
VSF (mL)	59 ± 30	66 ± 34	53±23	0,022 ⁽¹⁾
FEVE (%)	47 ± 11	44 ± 11	50±10	0,006 ⁽¹⁾
IEMS	1,68 ± 0,39	1,75 ± 0,40	1,62 ± 0,39	0,09 ⁽¹⁾
#Segmentos com defeito de perfusão	6,42 ± 3,49	5,92 ± 3,47	6,94 ± 3,39	0,15 ⁽¹⁾
6 meses				
VDF (mL)	122 ± 47	136 ± 52*	109 ± 36	0,003 ⁽¹⁾
VSF (mL)	66 ± 39	76 ± 45*	55 ± 29	0,006 ⁽¹⁾
FEVE (%)	50 ± 12	47 ± 12*	53 ± 10*	0,008 ⁽¹⁾
IEMS	1,52 ± 0,37	1,64 ± 0,44*	1,46 ± 0,36*	0,02 ⁽¹⁾
#Segmentos com defeito de perfusão	5,86 ± 3,84	6,57 ± 4,29	4,64 ± 3,31*	0,01 ⁽¹⁾

Variáveis expressas como média ± desvio-padrão. ⁽¹⁾Teste t Student não pareado entre grupos controle e terapia. *p < 0,05 pelo teste t Student pareado (comparação dos parâmetros entre 6 meses e 72 horas). VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IEMS: índice de escore de motilidade segmentar.

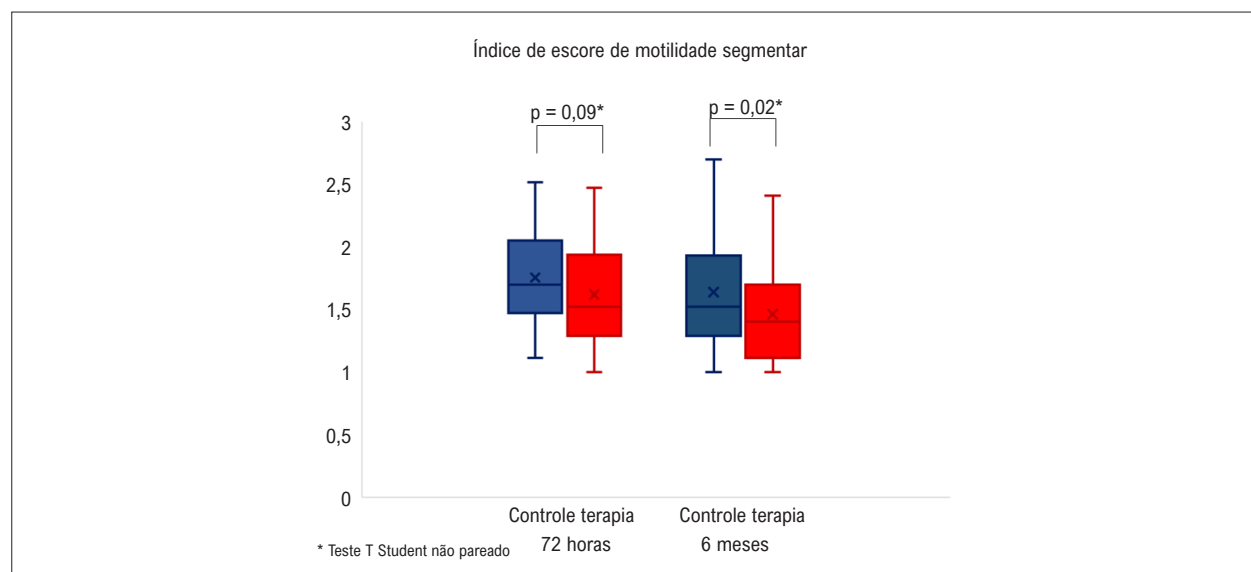


Figura 4 – Índice de escore de motilidade segmentar nos grupos controle e terapia, avaliados pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real 72 horas e 6 meses após a randomização.

coronarianas agudas, estudos experimentais têm demonstrado que a associação da administração de microbolhas sob o efeito do ultrassom pode acelerar a dissolução de trombos. Microbolhas de gás são pequenas microesferas, que apresentam propriedades acústicas específicas e tornam-se muito úteis como agentes de contraste ultrassonográfico para o diagnóstico por imagem. Ao agirem como núcleos de cavitação, as microbolhas reduzem o limiar de pico de pressão negativa necessário para induzir a mesma. Dessa forma,

a destruição de microbolhas mediada por ultrassom pode acelerar ainda mais a dissolução de trombos. Em modelos animais de trombose da artéria ilíaca, o ultrassom transcutâneo de baixa frequência, associado a microbolhas injetadas via intravenosa, produziram taxas de recanalização de mais de 90%, sem a necessidade de um agente trombolítico.²⁵ Em um estudo pré-clínico em 45 porcos, demonstrou-se que, durante uma infusão intravenosa contínua de microbolhas que contém perfluorocarbonos, a energia ultrassônica emitida por

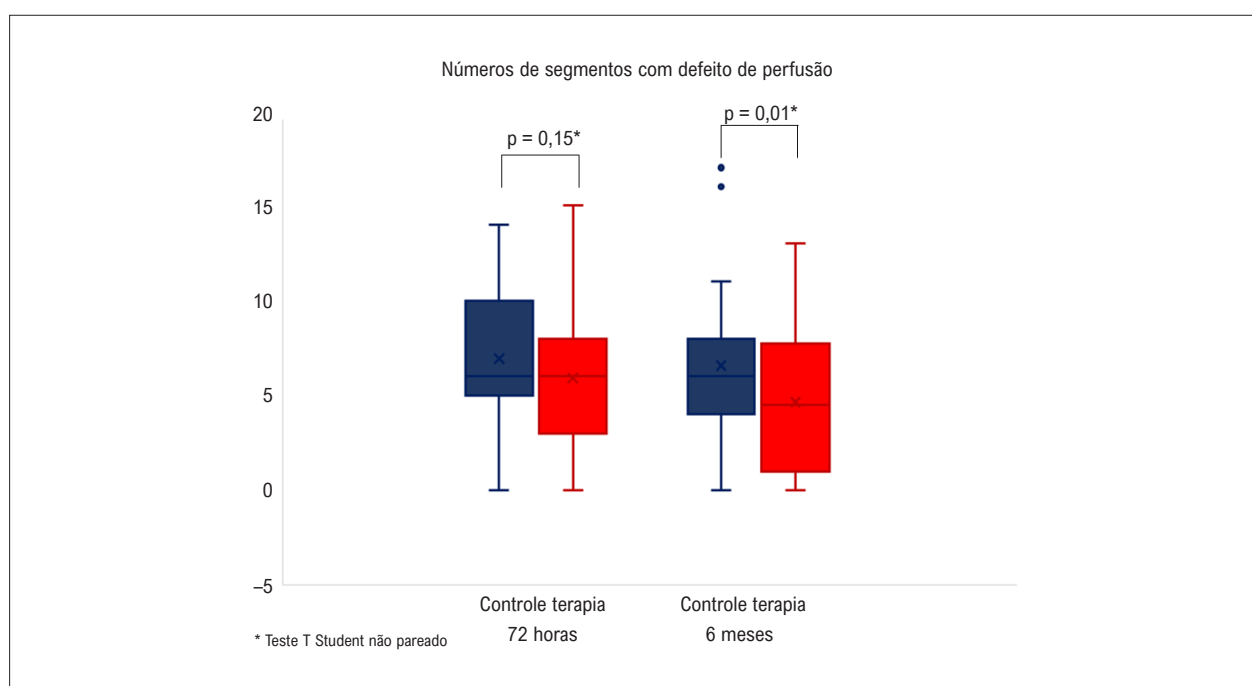


Figura 5 – Número de segmentos com defeito de perfusão nos grupos Controle e Terapia, avaliados pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real 72 horas e 6 meses após a randomização.

um transdutor de ultrassom diagnóstico é capaz de restaurar o fluxo da microcirculação e melhorar as taxas de recanalização de artérias coronárias.²⁶ Um ensaio clínico randomizado (PLUS – *Perfusion by Thrombolytic and Ultrasound*) que procurou avaliar o valor adicional do ultrassom terapêutico, sem microbolhas e apenas em pacientes com infarto agudo do miocárdio, foi interrompido.¹⁰ Recomendaram a interrupção do estudo em julho de 2003 por causa da baixa probabilidade de diferenças significativas no grau de fluxo coronário pelo escore de TIMI (*Trombolysis in Myocardial Infarction*) ou pela resolução do segmento ST com o tratamento pelo ultrassom. Hoje, sabemos que a causa do insucesso deste estudo foi possivelmente a falta da associação do ultrassom intermitente com as microbolhas. Sem a presença dessas, não há cavitação inercial tissular e liberação de óxido nítrico suficientes, a fim de promover sonotrombólise e redução do *no-reflow* de forma eficaz.¹⁰ Mathias et al.,¹² em 2016, publicaram estudo-piloto da avaliação de 30 pacientes, em que foi demonstrada a segurança e a exequibilidade da aplicação de ultrassom com alto IM e infusão contínua de microbolhas para recanalização precoce e melhora da microcirculação coronária em pacientes com IAM-CSST.¹² Tais achados foram confirmados no estudo MRUSMI, ampliando a população para 100 pacientes.¹³ Os impulsos de alto IM, utilizados para melhorar a recanalização epicárdica e microvascular no atual estudo, são parte de um recurso-padrão em sistema ultrassonográfico e normalmente usado para avaliar a perfusão miocárdica e a motilidade regional de parede.¹⁴⁻¹⁷ Os impulsos de alto IM causam cavitação nas microbolhas (aumento e colapso) durante o período de insonação, que finalmente as rompem.⁹ Tal crescimento e colapso causam tensão de cisalhamento em regiões próximas às microbolhas, que, no caso de um trombo, resulta em dissolução.

Os motivos pelos quais a sonotrombólise pode resultar em melhora do IEMS e de perfusão miocárdica em 6 meses pode estar associada a vários fatores, ainda não conhecidos totalmente. O principal fator parece ser a recanalização precoce das artérias coronárias, antes da realização da intervenção percutânea, observada no estudo MRUSMI (48% no grupo Terapia vs. 20% no grupo Controle). Uma menor área de infarto, também pela ressonância foi observada em 72 horas no grupo Terapia. Outro possível efeito poderia estar relacionado à indução de liberação de óxido nítrico.²⁷ Novos estudos multicêntricos são necessários para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos e comprovar os benefícios da sonotrombólise em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Vale ressaltar o potencial dessa nova opção terapêutica para o tratamento de condições trombóticas agudas.^{28,29}

Limitações do estudo

Como o presente estudo foi uma subanálise do ensaio MRUSMI, os demais dados relacionados aos resultados angiográficos, e os dados eletrocardiográficos e relacionados aos biomarcadores cardíacos foram previamente relatados. Nossos resultados foram limitados aos achados da EPMTR, com foco na análise do IEMS e no número de segmentos com defeito de perfusão miocárdica. Entretanto, enfatizamos o ineditismo dos achados e a importância desses efeitos em 6 meses de acompanhamento dos pacientes com IAM-CSST tratados com sonotrombólise. Trata-se de um estudo unicêntrico, realizado com um pequeno número de pacientes e que deve ser ampliado para avaliações multicêntricas, a fim de comprovar os achados dessa iniciativa pioneira. Outro ponto que poderia ser levantado como limitação do estudo

é a subjetividade da análise da motilidade segmentar e da perfusão miocárdica. Entretanto, ressaltamos a ampla aplicação de tais índices na rotina da prática ecocardiográfica, e que os pesquisadores envolvidos no estudo apresentam grande experiência na técnica de EPMTR.³⁰⁻³²

Conclusão

A sonotrombólise é uma nova abordagem terapêutica no tratamento de pacientes com IAM-CSST, que resulta em melhora do índice de motilidade de parede do ventrículo esquerdo e redução do defeito de perfusão ao longo do tempo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tsutsui J, Sbrano J, Ramirez J, Kalil Filho R, Mathias W; Obtenção de dados: Tavares BG, Aguiar MO, Oliveira M, Soeiro AM, Nicolau J, Ribeiro H, PoChiang H; Análise e interpretação dos dados: Tavares BG, Sbrano J, Rochitte CE, Lopes B, Mathias

W; Obtenção de financiamento: Mathias W; Redação do manuscrito: Tavares BG, Tsutsui J, Soeiro AM, Mathias W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tsutsui J, Nicolau J, Ribeiro H, Ramirez J, Kalil Filho R, Mathias W.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

Este estudo foi apoiado pela FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) na forma de projeto temático e pela Lantheus Medical Imaging, Bothell, USA.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Bruno Garcia Tavares pela Universidade de São Paulo.

Referências

1. World Healthy Organization. (WHO). Brazil NCD 2018 WHO. Noncommunicable diseases country profiles [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado 28 abril 2021]. Disponível em: https://www.who.int/nmh/countries/bra_en.pdf?ua=1.
2. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. Arq Bras Cardiol. 2014;103(2 Supl 2):1-59.
3. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. Arq Bras Cardiol. 2015;105(2 Supl 1):1-105.
4. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both of neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet. 1988;2(8607):349-60.
5. Zijlstra F, Boer MJ, Hoorntje JC, Reijfers S, Reiber JH, Suryapranata H, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993;328(10):680-4.
6. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127(4):529-55.
7. Xie F, Lof J, Everbach C, He A, Bennett RM, Matsunaga T, et al. Treatment of acute intravascular thrombi with diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(4):511-8.
8. Xie F, Slikkerveer J, Gao S, Lof J, Kamp O, Unger E, et al. Coronary and microvascular thrombolysis with guided diagnostic ultrasound and microbubbles in acute ST segment elevation myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24(12):1400-8.
9. Xie F, Gao S, Wu J, Lof J, Radio S, Vignon F, et al. Diagnostic ultrasound induced inertial cavitation to non-invasively restore coronary and microvascular flow in acute myocardial infarction. PLoS One. 2013;8(7):e69780.
10. Hudson M, Greenbaum A, Brenton L, Gibson CM, Siegel R, Reeves LR, et al. Adjunctive transcatheter ultrasound with thrombolysis: results of the PLUS (perfusion by thrombolytic and Ultrasound) Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2010;3(3):352-9.
11. Slikkerveer J, Kleijn S, Appelman Y, Porter TR, Veen G, Rossum AC, et al. Ultrasound enhanced prehospital thrombolysis using microbubbles infusion in patients with acute ST elevation myocardial infarction: pilot of the sonolysis study. Ultrasound Med Biol. 2012;38(2):247-52.
12. Mathias Jr W, Tsutsui JM, Tavares BG, Xie F, Aguiar MOD, Garcia DR, et al. Diagnostic ultrasound improves microvascular flow in patients with STEMI receiving intravenous microbubbles. J Am Coll Cardiol. 2016;67(21):2506-15.
13. Mathias Jr W, Tsutsui JM, Tavares BG, Fava AM, Aguiar MOD, Borges BC, et al. Sonothrombolysis in ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2832-42.
14. Qian L, Xie F, Xu D, Porter TR. Prognostic value of resting myocardial contrast echocardiography: a meta-analysis. Echo Res Pract. 2020;7(3):19-28.
15. Mattoso AA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Cruz VYL, Sbrano JCN, Ribeiro HB, et al. Prognostic value of dobutamine stress myocardial perfusion echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease and normal left ventricular function. PLoS One. 2017;12(2):e0172280.
16. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. J Am Soc Echocardiogr. 2018;31(3):241-74.
17. Fine NM, Greenway SC, Mulvagh SL, Huang R, Maxon SA, Hepinstall M, et al. Feasibility of real-time myocardial contrast echocardiography to detect cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. J Am Soc Echocardiogr. 2021;34(5):503-10.
18. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation. 2002;105(4):539-42.

19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
20. Suchkova VN, Baggs RB, Francis CW. Effect of 40 KHz ultrasound on acute thrombotic ischemia in a rabbit femoral artery thrombosis model: enhancement of thrombolysis and improvement in capillary muscle perfusion. *Circulation*. 2000;101(19):2296-301.
21. Siegel RJ, Atar S, Fishbein MC, Brasch AV, Peterson TM, Nagai T, et al. Noninvasive transcutaneous low frequency ultrasound enhances thrombolysis in peripheral and coronary arteries. *Echocardiography*. 2001;18(3):247-57.
22. Everbach EC, Francis CW. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated thrombolysis at 1 MHz. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26(7):1.153-60.
23. Prokop AF, Soltani A, Roy RA. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated fibrinolysis. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(6):924-33.
24. Rosenschein U, Roth A, Rassin T, Basan S, Laniado S, Miller HI. Analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints in acute myocardial infarction (ACUTE trial). Results of the feasibility phase. *Circulation*. 1997;95(6):1411-6.
25. Birnbaum Y, Luo H, Nagai T, Fishbein MC, Peterson TM, Li S, et al. Noninvasive in vivo clot dissolution without a thrombolytic drug: recanalization of thrombosed iliofemoral arteries by transcutaneous ultrasound combined with intravenous infusion of microbubbles. *Circulation*. 1998;97(2):130-4.
26. Xie F, Lof JMS, Matsunaga T, Zutshi R, Porter TR. Diagnostic ultrasound combined with glycoprotein IIb/IIIa-targeted microbubbles improves microvascular recovery after acute coronary thrombotic occlusions. *Circulation*. 2009;119(10):1378-85.
27. Siegel RJ, Suchkova VN, Miyamoto T, Luo H, Baggs RB, Neuman Y, et al. Ultrasound energy improves myocardial perfusion in the presence of coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1454-8.
28. Mathias Jr W, Arrieta SR, Tavares GMP, Sbrano JCN, Tsutsui JM, Kutty S, et al. Successful recanalization of thrombotic occlusion in pulmonary artery stent using sonothrombolysis. *CASE (Phila)*. 2019;3(1):14-7.
29. Chen Z, Xue T, Huang H, Xu J, Shankar S, Yu H, et al. Efficacy and safety of sonothrombolysis versus non-sonothrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210516.
30. Aguiar MOD, Tavares BG, Tsutsui JM, Fava AM, Borges BC, Oliveira Jr MT, et al. Sonothrombolysis improves myocardial dynamics and microvascular obstruction preventing left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(4):e009536.
31. Uenishi EK, Caldas MA, Tsutsui JM, Abduch MCD, Sbrano JCN, Kalil Filho R, et al. Evaluation of cardiac masses by real-time perfusion imaging echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015 May 2;13:23.
32. Aldrighi JM, Tsutsui JM, Kowastch I, Ribeiro AL, Scapinelli A, Tamanaha S, et al. Effects of insulin resistance on myocardial blood flow and arterial peripheral circulation in patients with polycystic ovary syndrome. *Echocardiography*. 2015;32(8):1277-84.



Ecocardiografia Terapêutica

Therapeutic Echocardiography

David Le Bihan^{1,2}

Universidade de São Paulo Instituto do Coração,¹ São Paulo, SP – Brasil

Grupo Fleury,² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A Sonotrombólise Promove Melhora dos Índices de Motilidade e Perfusão do Ventrículo Esquerdo após o Infarto Agudo do Miocárdio

Desde a sua introdução por Edler e Hertz, a ecocardiografia se tornou o principal exame da propedêutica cardiológica. A sua evolução nos últimos 50 anos foi marcante, desde as imagens de modo A, modo M, modo bidimensional e Doppler, até as modernas reconstruções tridimensionais e os *softwares* para estudo da deformação miocárdica usados atualmente. Por esse motivo, a ecocardiografia é capaz de fornecer não apenas dados diagnósticos, mas também importantes informações prognósticas, em virtualmente todas as doenças do coração.¹

Um dos principais avanços da ecocardiografia foi o reconhecimento de substâncias capazes de aumentar o sinal de ultrassom, para melhor visualização das estruturas cardíacas, popularmente conhecidas como “contrastes ecocardiográficos”. Seu início data do final da década de 60, com a primeira experiência reportada sobre a utilização de solução salina agitada associada ao ultrassom cardíaco.² Essa técnica (agitação de solução fisiológica para que fique aerada, permitindo aumento da reflexão do som) é utilizada até hoje para detecção de comunicações intra-cardíacas, mas apresenta como inconvenientes a pouca estabilidade intravascular da solução e o fato das bolhas de ar serem eliminadas do corpo durante a passagem do sangue pelos pulmões impedindo, assim, seu emprego para visualização de estruturas do coração esquerdo, quando a solução salina agitada é administrada em veia periférica.³

Entretanto, foi o surgimento de meios de contraste ecocardiográfico de segunda geração, de fabricação industrial, que consolidou o emprego dessas substâncias na prática ecocardiográfica. Esses compostos correspondem a micropartículas estabilizadas de gás, que uma vez dentro do meio intravascular não modificam a circulação sanguínea, por serem menores que as hemácias e os capilares. Além disso, possuem estabilidade, podendo ser injetadas em veia periférica, passando íntegras pela circulação pulmonar, permitindo não apenas a opacificação do ventrículo esquerdo, mas também a detecção da perfusão

miocárdica.⁴⁻⁶ Essas características conferem aos meios de contraste ultrassonográfico alta segurança, associada à grande melhora da qualidade da imagem, aumentando a acurácia diagnóstica.⁷

A capacidade dos meios de contraste ecocardiográfico atuais de permitir a visualização mais nítida da separação entre o sangue e o miocárdio adjacente ocorre por conta de uma propriedade dessas moléculas, que sofrem oscilação volumétrica ao serem submetidas à energia ultrassônica. Isso acentua a reflexão do som, por meio do retorno à fonte emissora das ondas sonoras em sua frequência fundamental e em suas frequências harmônicas. Por outro lado, pulsos de energia ultrassônica de alta intensidade aplicados a esses contrastes levam ao fenômeno de cavitação inercial, ou seja, violenta expansão e colapso dessas micropartículas, gerando oscilação de pressão local e fortes ondas de choque no meio intravascular. A cavitação inercial é a base física para o fenômeno de sonotrombólise, que corresponde à capacidade dos pulsos de alta energia ultrassônica, associados à presença do contraste ecocardiográfico, levarem à quebra e dissolução de trombos.⁸ Essa possibilidade foi primeiramente demonstrada em modelos animais.^{9,10} Posteriormente, foi demonstrado que a sonotrombólise não apenas ajudava a dissolução de trombos, mas também atuava no endotélio vascular e na microcirculação, com liberação de substâncias vasodilatadoras, incluindo o óxido nítrico.¹¹ Esse conhecimento foi o alicerce para utilização dessa técnica em estudos clínicos.

O grupo do professor Mathias e seus colaboradores foi pioneiro no desenvolvimento de ensaios randomizados, para testar a utilização da sonotrombólise como tratamento adjuvante no infarto agudo do miocárdio- IAM.¹²⁻¹⁴ Esses trabalhos mostraram que utilizando equipamentos de ultrassom e meios de contraste ecocardiográfico comercialmente disponíveis, em pacientes com IAM com supra desnivelamento do segmento ST, randomizados para receber ou não sonotrombólise como tratamento adjuvante à angioplastia primária, foi possível diminuir o fenômeno de obstrução microvascular,¹² aumentar a taxa de recanalização dos vasos epicárdicos e diminuir o tamanho da área necrótica,¹³ bem como diminuir o remodelamento ventricular e melhorar a função miocárdica em longo prazo.¹⁴

Nesta edição dos Arquivos, uma nova peça de conhecimento foi introduzida por esse mesmo grupo a partir da publicação de Tavares et al.¹⁵ Utilizando um grupo de 100 pacientes randomizados 1:1 para angioplastia primária ou angioplastia e sonotrombólise, os autores demonstraram uma melhora, no grupo submetido à sonotrombólise, do índice ecocardiográfico de motilidade e da perfusão ventricular esquerda, em uma avaliação ecocardiográfica realizada 6 meses após o IAM. Esses dois índices ecocardiográficos usados como desfecho são sabidamente

Palavras-chave

Infarto Agudo do Miocárdio/fisiopatologia; Diagnóstico por Imagem/tendências; Ecocardiografia/métodos; Ecocardiografia/tendências; Reperfusão Miocárdica/métodos; Reperfusão Miocárdica/tendências.

Correspondência: David Le Bihan •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Ecocardiografia - Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: david.bihan@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220014>

definidores de prognóstico em doença coronariana e sua melhora no grupo submetido à sonotrombólise reflete a capacidade do método de ajudar na dissolução dos trombos em vasos coronários epicárdicos, mas também de melhorar a microcirculação.^{16,17} Um importante aspecto que devemos ressaltar é que o trabalho de Tavares B. et al.¹⁵ apresenta a característica única de demonstrar a utilidade do uso de contraste ecocardiográfico em toda sua amplitude de funções: opacificação ventricular, perfusão miocárdica e, finalmente, terapêutica antitrombótica.

A sonotrombólise quebra um paradigma da cardiologia. Certamente, nem mesmo Edler e Hertz imaginaram a amplitude que atingiria a ecocardiografia, que agora deixa o escopo meramente diagnóstico, para se tornar um importante adjuvante terapêutico. Em um país que sofre intensamente o impacto da doença obstrutiva coronariana (IAM correspondeu à 7,06% do total de óbitos no ano de 2017)¹⁸ e em que as

terapias de reperfusão conhecidamente eficazes (angioplastia e fibrinólise) ainda não estão disponíveis para grande parte da população em tempo adequado (cerca de um quarto dos pacientes com IAM com supra de ST chegam ao hospital com mais de 6 horas de dor),¹⁹ o surgimento de uma nova alternativa terapêutica adjuvante pode ter forte impacto na saúde da população. Seguramente, para isso muitas perguntas ainda precisam de respostas: qual o impacto da sonotrombólise sobre a mortalidade pós IAM? Existe benefício também para pacientes que realizaram apenas fibrinólise? Existe benefício para as síndromes coronarianas sem supra desnivelamento de segmento ST? A sonotrombólise pode ser iniciada imediatamente após a dor, ainda no serviço de transporte pré-hospitalar? Esse caminho de conhecimento será longo e levará alguns anos. No entanto, o trabalho de Tavares B.,¹⁵ publicado nesta edição dos Arquivos representa uma importante contribuição.

Referências

1. Pearlman AS. Celebrating (More Than) 50 Years of Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(12):1307. doi: 10.1016/j.echo.2018.08.002.
2. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol.* 1968;3(5):356-66. doi: 10.1097/00004424-196809000-00011.
3. Bernard S, Churchill TW, Namasivayam M, Bertrand PB. Agitated Saline Contrast Echocardiography in the Identification of Intra- and Extracardiac Shunts: Connecting the Dots. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(1):1-12. doi: 10.1016/j.echo.2020.09.013.
4. Feinstein SB, Cheirif J, Ten Cate FJ, Silverman PR, Heidenreich PA, Dick C, et al. Safety and efficacy of a new transpulmonary ultrasound contrast agent: initial multicenter clinical results. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(2):316-24. doi: 10.1016/0735-1097(90)90580-i.
5. Feinstein SB. The powerful microbubble: from bench to bedside, from intravascular indicator to therapeutic delivery system, and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(2):H450-7. doi: 10.1152/ajpheart.00134.2004.
6. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(3):241-74. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013.
7. Furtado RC, Rassi DDC, Melato LH, Oliveira ACR, Nunes PM, Baccelli PE, et al. Safety of SF6(SonoVue(R)) Contrast Agent on Pharmacological Stress Echocardiogram. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(6):1170-8. doi: 10.36660/abc.20200475.
8. Feinstein SB. The Evolution of Contrast Ultrasound: From Diagnosis to Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(21):2516-8. doi: 10.36660/abc.20200475.
9. Xie F, Lof J, Everbach C, He A, Bennett RM, Matsunaga T, et al. Treatment of acute intravascular thrombi with diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(4):511-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.02.002.
10. Xie F, Slikkerveer J, Gao S, Lof J, Kamp O, Unger E, et al. Coronary and microvascular thrombolysis with guided diagnostic ultrasound and microbubbles in acute ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(12):1400-8. DOI: 10.1016/j.echo.2011.09.007
11. Belcik JT, Mott BH, Xie A, Zhao Y, Kim S, Lindner NJ, et al. Augmentation of limb perfusion and reversal of tissue ischemia produced by ultrasound-mediated microbubble cavitation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(4):200279 doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002979.
12. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BG, Xie F, Aguiar MO, Garcia DR, et al. Diagnostic Ultrasound Impulses Improve Microvascular Flow in Patients With STEMI Receiving Intravenous Microbubbles. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(21):2506-15. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002979.
13. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BG, Fava AM, Aguiar MOD, Borges BC, et al. Sonothrombolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2832-42. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.006.
14. Aguiar MOD, Tavares BG, Tsutsui JM, Fava AM, Borges BC, Oliveira MT, Jr., et al. Sonothrombolysis Improves Myocardial Dynamics and Microvascular Obstruction Preventing Left Ventricular Remodeling in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(4):e009536. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.006. Epub 2019 Mar 17.
15. Tavares BG, Aguiar MO, Tsutsui J, Oliveira M, Soeiro AM, Nicolau L, Ribeiro H, et al. Sonothrombolysis Promotes Improvement in Left Ventricular Wall Motion and Perfusion Scores after Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(4):756-765.
16. Xiu J, Cui K, Wang Y, Zheng H, Chen G, Feng Q, et al. Prognostic Value of Myocardial Perfusion Analysis in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(3):270-81. doi: 10.1016/j.echo.2016.11.015.
17. Jurado-Roman A, Agudo-Quilez P, Rubio-Alonso B, Molina J, Diaz B, Garcia-Tejada J, et al. Superiority of wall motion score index over left ventricle ejection fraction in predicting cardiovascular events after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019;8(1):78-85. doi: 10.1177/2048872616674464.
18. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz JL, Furtado RHM, Precoma DB, Lemke W, et al. Brazilian Society of Cardiology Guidelines on Unstable Angina and Acute Myocardial Infarction without ST-Segment Elevation - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):181-264. doi: 10.36660/abc.20210180.
19. Rodrigues JA, Melleu K, Schmidt MM, Gottschall CAM, Moraes MAP, Quadros AS. Independent Predictors of Late Presentation in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(4):587-93. doi: 10.5935/abc.20180178



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

Ceramidas Plasmáticas na Estratificação de Risco das Doenças Cardiovasculares

Plasma Ceramides in Cardiovascular Disease Risk Stratification

Débora L. M. Junqueira,^{1,2} Alline Stach,² Adriano Caixeta,¹ Juliana Sallum,¹ Erika Yasaki,¹ Jeane Tsutsui,^{3,4} Edgar Rizatti,³ Carlos E. Rochitte,^{2,4} Ching-Jianhong,⁵ Jean-Paul Kovalik,⁵ José E. Krieger,⁴ A. Mark Richards,⁶ Mark Y. Chan,⁶ Leonardo P. de Carvalho^{1,2,3}

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCor),² São Paulo, SP – Brasil

Grupo Fleury,³ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Nacional do Coração – InCor, Universidade de São Paulo,⁴ São Paulo, SP – Brasil

DUKE-NUS Medical School,⁵ Singapore – Singapore

Yong Loo-Lin School of Medicine, National University of Singapore⁶ – Singapore

Resumo

A produção de ceramida ocorre em todo o corpo e desempenha um papel importante na manutenção da fisiologia normal. No entanto, os níveis de ceramidas são alterados em estados de doença, principalmente durante o desenvolvimento de diabetes e dislipidemia. A produção de ceramidas também está associada à instabilidade das placas ateroscleróticas. Estudos recentes revelam que pacientes com doença arterial coronariana instável apresentam níveis plasmáticos aumentados de ceramidas (principalmente C16, C18 e C24:1). Atualmente, são consideradas biomarcadores emergentes nas doenças cardiovasculares, sendo utilizadas na predição de instabilidade da placa aterosclerótica e eventos cardiovasculares adversos de forma independente aos fatores de risco tradicionais. Com o objetivo de descrever e discutir o papel das ceramidas na estratificação das doenças cardiovasculares, o desenvolvimento desta revisão narrativa contextualiza a importância desse biomarcador no cenário atual da cardiologia.

Introdução

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram que as doenças cardiovasculares (DCV) foram responsáveis por uma grande porcentagem dos 50 milhões de óbitos ocorridos na última década: cerca de 17 milhões de pessoas.¹ Essa mortalidade é especialmente alta na fase

aguda após um infarto agudo do miocárdio (IAM), com 10-15% de recorrência de eventos isquêmicos em 1 ano e taxas cumulativas de até 50% após 10 anos.²

Aproximadamente 50% dos pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea primária (ICP) possuem doença multivascular que, de forma geral, apresenta-se como uma doença crônica progressiva e com altas taxas de mortalidade. Atualmente, não podemos prevenir com precisão a recorrência de eventos isquêmicos agudos, claramente demonstrando a grande necessidade de biomarcadores que possam prever a instabilidade da placa aterosclerótica coronariana.³

Estudos recentes têm destacado o papel fisiopatológico de outras classes lipídicas além do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein*, LDL) na aterosclerose e no IAM, incluindo ceramidas, esfingomielina, fosfatidilcolinas e ésteres de colesterol.^{4,5} As ceramidas participam de múltiplas vias envolvidas na sinalização de danos celulares, causando a liberação de citocinas pró-inflamatórias que modulam diretamente a apoptose por meio da expressão gênica de proteínas pró-apoptóticas.⁶

Nosso grupo tem trabalhado no desenvolvimento de biomarcadores lipídicos por meio de espectrometria de massa, entre outras técnicas de biologia molecular, para o desenvolvimento de um biomarcador plasmático capaz de diagnosticar a instabilidade da placa aterosclerótica e prever reinfartos cardíacos e a progressão para insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA).

A ceramida é um biomarcador lipídico com papel emergente no diagnóstico precoce e na estratificação de risco, atuando como biomarcador de eventos cardiovasculares (CVs) primários e secundários em pacientes com aterosclerose clínica e subclínica suscetíveis ao desenvolvimento de eventos isquêmicos agudos.^{5,7}

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Doença da Arterial Coronariana; Ceramidas/uso terapêutico; Glicosíngolipídeos Neutros/uso terapêutico; Estratificação das Doenças; Diabetes Mellitus; Dislipidemias; Biomarcadores

Correspondência: Leonardo P. de Carvalho •

Departamento de Cardiologia – Universidade Federal do Estado de São Paulo – Rua Napoleão de Barros, 715. CEP 04023-062, Vila Clementino, SP – Brasil

E-mail: l.carvalho@huhsp.org.br

Artigo recebido em 02/11/2020, revisado em 16/02/2021, aceito em 24/03/2021

Ceramida: uma breve revisão da fisiologia desse novo biomarcador lipídico.

As ceramidas e o colesterol LDL são lipídios estruturais da membrana que mantêm sua fluidez e integridade por meio da formação de poros seletivos, modulando a movimentação de compostos entre os espaços intra e extracelulares. A

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201165>

ceramida é um esfingolípido formado pela associação de uma esfingosina com um ácido graxo, sendo um componente-chave na formação das membranas celulares⁸ e atuando como um importante intermediário na sinalização de processos que regulam a homeostase celular, tais como inflamação, apoptose e a resposta celular ao estresse.⁹

As cerâmidas se acumulam na placa de ateroma coronariana¹⁰ e em suas formas glicosiladas: as glicosilcerâmidas e as lactosilcerâmidas (Figura 1), que são abundantes na placa em desenvolvimento.^{11,12} Além disso, dados do nosso grupo mostraram que o próprio tecido miocárdico pode produzir cerâmidas diretamente em resposta à isquemia e reperfusão.¹³

A ceramidase é uma enzima que quebra os ácidos graxos da ceramida para produzir esfingosina, a qual, por sua vez, é fosforilada pela esfingosina-1-fosfatase para formar esfingosina-1-fosfato. A síntese das cerâmidas pode ocorrer através da hidrólise da esfingomielina (degradação), através da via de recuperação (reciclagem) na qual a esfingosina é fosforilada ou através de uma via de novo, na qual as diidrocerâmidas são dessaturadas.⁹

Cerâmidas: uma ligação entre aterosclerose, diabetes e dislipidemia

As cerâmidas constituem aproximadamente 30% do colesterol LDL circulante. O aumento da concentração de ceramida altera a permeabilidade da membrana celular, facilitando o acúmulo de colesterol LDL na parede do vaso. Esse acúmulo amplifica o processo inflamatório da parede do vaso e promove a apoptose das células musculares lisas vasculares e a disfunção endotelial, ocasionando a instabilidade da placa aterosclerótica e sua ruptura¹⁴ (Figura 2).

Além da placa aterosclerótica, o acúmulo de colesterol também ocorre na musculatura lisa esquelética, interferindo na expressão do transportador de glicose tipo 4, o que ocasiona defeito no transporte muscular de glicose e prejudica sua capacidade de síntese de glicogênio.¹⁵ As cerâmidas

também estimulam a apoptose das células β pancreáticas, reduzindo diretamente a produção de insulina.¹⁶ Major et al.,¹⁷ demonstraram que as cerâmidas podem mimetizar os efeitos citotóxicos do fator de necrose tumoral, da interleucina 1 beta e do interferon-gama nas células β pancreáticas, desencadeando inflamação e apoptose.¹⁷ O acúmulo de ceramida nos tecidos resulta na disfunção metabólica de múltiplos órgãos e no desenvolvimento de complicações do diabetes. A Figura 3 demonstra os principais tecidos afetados pelas cerâmidas.^{18,19}

Portanto, além de determinar o grau de dislipidemia e o risco de aterosclerose através do valor do colesterol LDL, a dosagem da ceramida também auxilia o médico a determinar a resistência insulínica e a apoptose de células beta pancreáticas.

A implicação clínica da ceramida levou à patente desse biomarcador nos EUA e na Europa, estando atualmente disponível para uso clínico em hospitais de referência, como a Mayo Clinic.²⁰

Os exames de rastreamento são necessários para o acompanhamento da aterosclerose subclínica?

Há uma lacuna significativa na detecção da doença aterosclerótica subclínica e na triagem e no acompanhamento custo-efetivos dessa condição, com muitos testes não invasivos sendo solicitados rotineiramente em populações com diferentes níveis de risco CV. Isso ocorre em todo o mundo e, apesar do avanço crescente dos testes não invasivos para a detecção da doença aterosclerótica, a estratificação de risco permanece imperfeita.²¹ Considerando os custos crescentes com os cuidados de saúde, essa prática médica estereotipada deve, portanto, ser reavaliada.

A associação de dados clínicos e de imagem no apoio ao desenvolvimento de protocolos que incorporem escores de risco clássicos, como os escores de Framingham e INTERHEART, tem sido testada com o intuito de aprimorar a

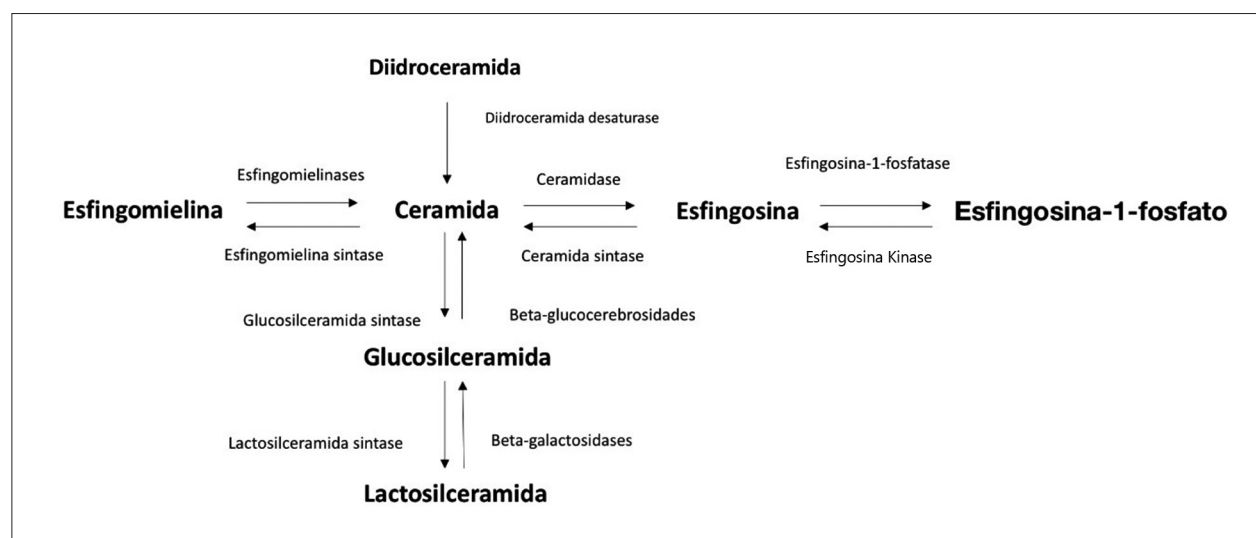


Figura 1 – Vias do metabolismo de esfingolípídios.

Artigo de Revisão

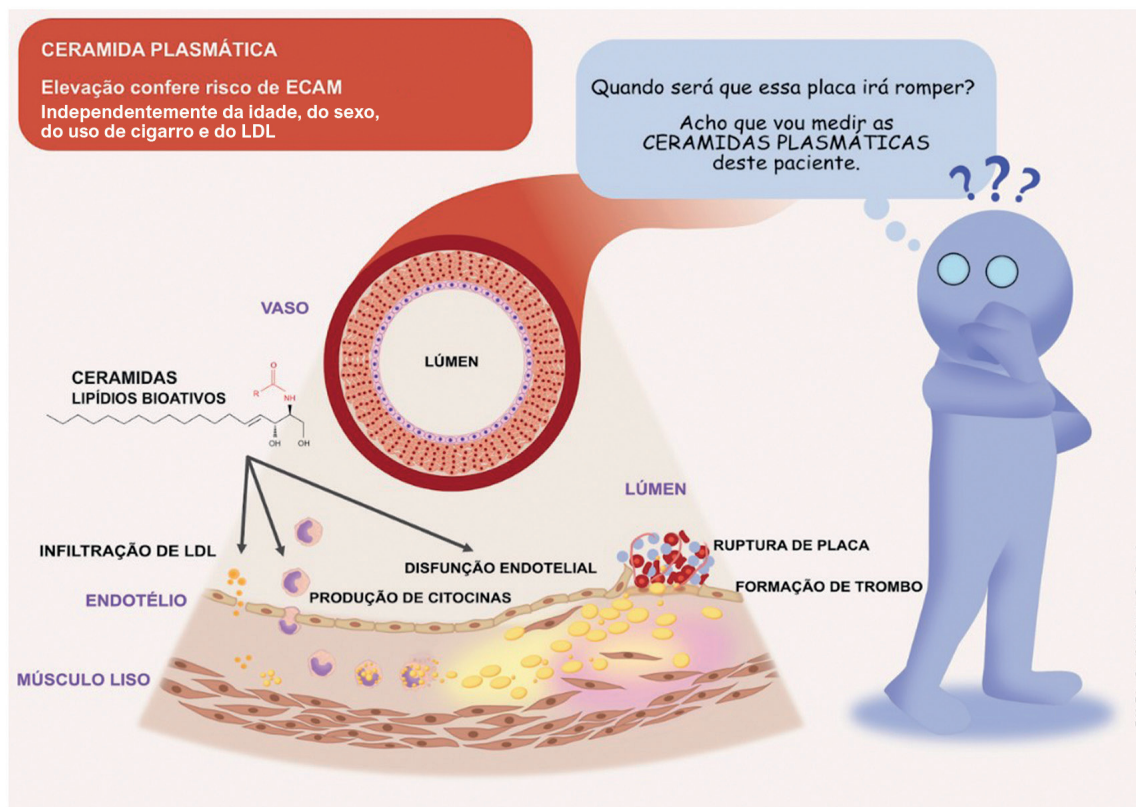


Figura 2 – Ceramidas plasmáticas e ruptura de placa. ECAM = eventos cardiovasculares adversos maiores. Fonte: coleção do autor.

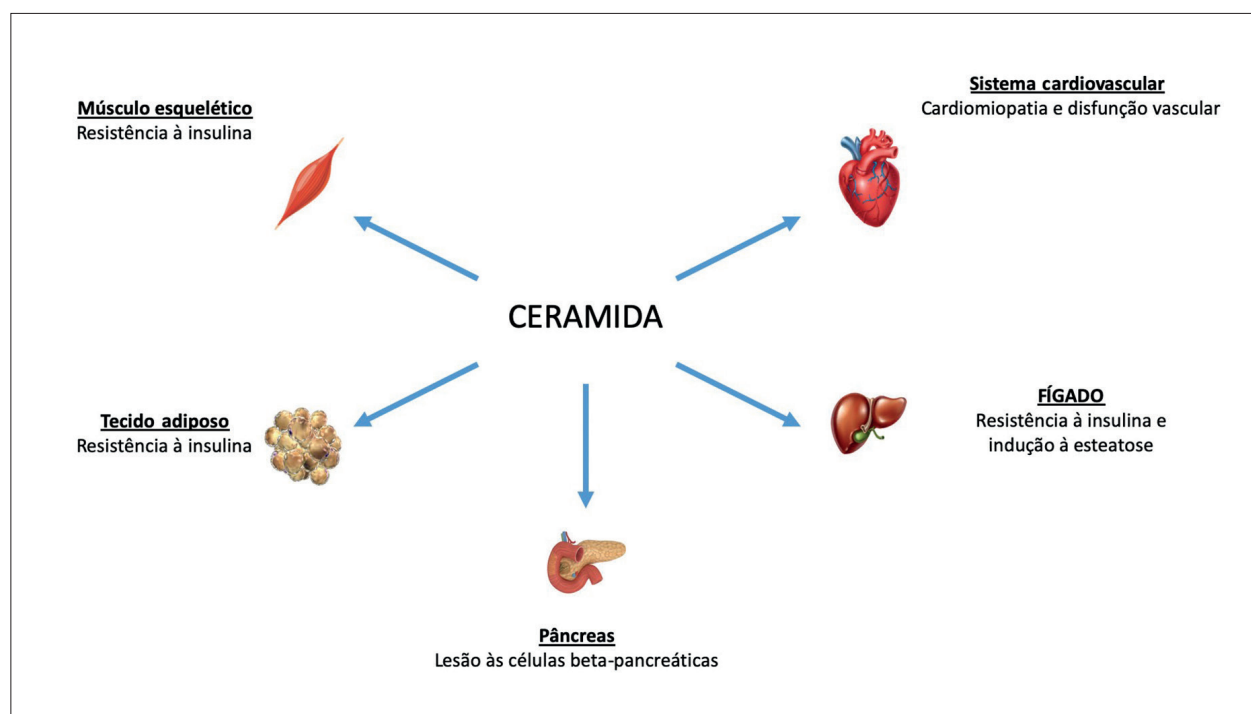


Figura 3 – Ação das ceramidas em diferentes órgãos.

estratificação de risco CV. No entanto, esses métodos, quando aplicados à população em geral sem uma etapa de triagem, têm capacidade limitada na avaliação do risco CV por razões logísticas e de custo.²²

O *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), um dos estudos mais relevantes na área, trouxe contribuições importantes para a compreensão do desenvolvimento e da progressão da DCV do estágio subclínico ao clínico. Em uma subanálise do MESA, um grande painel de biomarcadores de proteínas foi avaliado para encontrar marcadores preditivos de progressão de DCV. Em comparação aos fatores de risco CV clássicos, biomarcadores de proteína com vários painéis específicos de inflamação, resistência à insulina, lipídios, hemostasia, fibrinólise, dano oxidativo, estresse endotelial, entre outros, foram testados e apresentaram apenas um valor preditivo incremental limítrofe para eventos adversos CVs em longo prazo (AUC: 0,768 vs. 0,776, $p = 0,003$) e não apresentaram valor incremental na predição de eventos CVs adversos em médio prazo (AUC: 0,795 vs. 0,796, $p = 0,627$). Portanto, devido aos valores semelhantes da curva característica de operação do receptor (*receiver operating characteristic*, ROC), novos métodos de rastreamento e estratificação de risco são necessários para melhorar a detecção precoce da instabilidade da placa.²³

O desenvolvimento desse biomarcador possibilitaria a intervenção na progressão inicial da placa aterosclerótica, sendo, portanto, essencial para evitar o enorme custo adicional imposto pela fase sintomática da doença aterosclerótica. Essas considerações são importantes e devem ser avaliadas no desenvolvimento de plataformas de rastreamento de saúde populacional, objetivando uma boa relação de custo-efetividade.

Devemos dosar as ceramidas e o colesterol LDL?

A aterosclerose subclínica antecede a maioria dos eventos CVs e sua detecção pode melhorar a estratificação de risco CV.^{11,12} No entanto, uma incompatibilidade tem sido relatada entre perfis de fatores de risco convencionais aparentemente benignos e a presença de aterosclerose subclínica detectada por calcificação da artéria coronária ou medição da espessura da íntima no ultrassom de carótidas.^{13,14}

Estudos identificaram a presença de aterosclerose subclínica em quase 60% dos indivíduos de meia-idade classificados como de baixo risco CV de acordo com os escores de risco tradicionais; em 41% desses indivíduos, observaram-se múltiplos locais vasculares afetados.¹⁵ Esses achados sugerem que outras variáveis além dos fatores de risco CV convencionais podem desempenhar um papel relevante na aterogênese.

Os pacientes com doença aterosclerótica são uma população muito heterogênea, com estratificação de risco complexa, sendo errôneo considerar todos esses pacientes com risco semelhante de eventos agudos. Atualmente, o uso de escores de risco CV é indicado pelas diretrizes como uma ferramenta de estratificação; no entanto, devido às limitações na precisão preditiva, principalmente em pacientes com alto risco CV, a otimização das ferramentas de risco por meio da recalibração de escores ou da associação com biomarcadores

é frequentemente necessária para uma maior acurácia preditiva em diferentes populações.

O colesterol LDL é um fator de risco diretamente envolvido no desenvolvimento da placa aterosclerótica e, portanto, um importante alvo terapêutico na prática clínica. Dieta, mudanças no estilo de vida e medicamentos podem resultar em reduções significativas e sustentadas do colesterol LDL plasmático. No entanto, apesar disso, as DCVs continuam sendo uma das principais causas de morte em todo o mundo,²⁴ sugerindo que o controle convencional do colesterol LDL não é suficiente. A detecção e a prevenção precoces da instabilidade da placa aterosclerótica podem abrir caminhos para reduzir significativamente a progressão da doença.

As diretrizes atuais endossam o controle do colesterol LDL e a medição de marcadores inflamatórios inespecíficos, como a proteína C reativa, para a estratificação de risco CV. No entanto, a fisiopatologia da aterosclerose envolve a interseção complexa de dislipidemia, inflamação, disfunção endotelial e ativação plaquetária, entre outros fatores.²⁵ Dados recentes demonstram possíveis associações entre cada uma dessas vias com os níveis plasmáticos das ceramidas, indicando associação e causalidade plausíveis desse biomarcador em DCV aguda e instabilidade da placa aterosclerótica.

Além disso, o colesterol LDL plasmático não prediz com precisão eventos cardíacos adversos maiores e eventos cerebrovasculares (*major adverse cardiac and cerebrovascular events*, MACCE), exigindo, na prática clínica, avaliação médica criteriosa e uma série de testes não invasivos para acompanhar a progressão da placa aterosclerótica.²⁶ Por outro lado, as concentrações plasmáticas de ceramidas são elevadas em várias condições relacionadas às doenças cardíacas, além do papel bioquímico na progressão da aterosclerose, também estudado por nosso grupo anteriormente. Observamos em estudos preliminares a liberação incremental de ceramidas na fase aguda do IAM e em placas humanas instáveis, correlacionando esses achados com dados pré-clínicos que mostraram a suprarregulação de enzimas produtoras de ceramidas no miocárdio, com aumento dos níveis plasmáticos nas primeiras 24 horas após um evento isquêmico agudo.⁵

As ceramidas também estão associadas a um maior risco de evolução em pacientes com IC. Em 423 pacientes com IC aguda, as concentrações plasmáticas de ceramidas foram independentemente associadas à morte e à piora da função ventricular esquerda durante a hospitalização.²⁷

A busca por evidências: ceramidas e predição de risco CV

Prevenção primária:

O estudo FINRISK incluiu pacientes sem eventos cardiovasculares prévios e mostrou que os níveis circulantes de ceramidas específicas (16:0, 18:0 e 24:1) estão significativamente associados a eventos cardiovasculares maiores subsequentes quando comparados a indivíduos que permaneceram assintomáticos. As associações univariadas significativas entre ceramidas e eventos fatais sugerem que elas desempenham um papel fundamental na ruptura das placas ateroscleróticas nessa população.⁷

Além disso, Petterson et al.,²⁸ demonstraram, ainda no contexto da prevenção primária, que a proporção de ceramidas C24:0/C16:0 e a concentração plasmática de ceramida C24:0 estão inversamente associadas a fatores de risco coronariano, como idade e tabagismo, e inversamente associadas ao desenvolvimento de DAC e IC.²⁸

Doença arterial coronária:

Em uma análise post-hoc do *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (N = 9.631), Nguyen et al.,³¹ demonstraram que os níveis plasmáticos de colesterol LDL não estavam associados ao desfecho composto primário (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca descompensada aguda e morte por causas CVs).²⁹ Além disso, avaliando os pacientes em prevenção secundária de eventos CVs (N = 1.562), observou-se que o colesterol LDL foi apenas marginalmente associado à incidência de eventos CVs: taxa de risco ajustada: 1,005 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] = 1,002-1,009; p = 0,005 [aumento de 1 mg/dL]), com baixa capacidade de discriminação de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) (área ROC de 0,54; p = 0,087).²⁹

Embora estudos com inibidores de PCSK9, como o *Odyssey Outcomes* e *Fourier*,³⁰ reforcem o princípio “quanto menor, melhor”, significando que há uma associação entre níveis baixos de colesterol LDL e baixo risco de aterosclerose clínica, não há uma correlação de risco perfeita. Para preencher essa lacuna, o uso de métodos de medição de metabólitos por técnicas metabolômicas tem sido cada vez mais utilizado, pois esses métodos apresentam vantagens sobre os métodos clássicos devido à análise mais abrangente dos metabólitos e à capacidade de obtenção do perfil metabólico do tecido-alvo da doença de interesse.

Uma análise metabolômica não direcionada identificou três ceramidas plasmáticas significativamente associadas à mortalidade cardiovascular em uma coorte com DAC confirmada por angiografia. As ceramidas associadas à alta mortalidade cardiovascular nesse estudo foram: C16:0, C18:0 e C24:1. A associação ocorreu independentemente de idade, índice de massa corporal, tabagismo, uso de estatinas, triglicerídeos, LDL e colesterol total.¹⁴

Kaasenbrood et al.,³¹ tentaram melhorar a predição de eventos agudos nesse grupo de pacientes através do escore de risco SMART (manifestações secundárias de doença arterial).³¹ Esse escore de risco compreende variáveis clínicas e laboratoriais (colesterol total, colesterol HDL, taxa de filtração glomerular estimada, proteína C reativa) e foi testado em várias coortes. Com base nos resultados obtidos, os autores sugeriram novos algoritmos de estimativa de risco CV para estratificar essa população individualmente e com maior precisão, demonstrando a capacidade de aprimoramento dos escores de risco pela incorporação de biomarcadores.³¹

No *Mediterranean Diet Prevention* (PREDIMED), um estudo de coorte prospectivo em pacientes com alto risco CV, ceramidas C24:0, C22:0 e C16:0 foram associadas a DCV.4 A razão de chance (odds ratio, OR) comparando os quartis extremos das concentrações

plasmáticas de ceramidas C16: 0, C22: 0, C24: 0 e C24: 1 foram de 2,39 (1,49-3,83; p < 0,001), 1,91 (1,21-3,01; p = 0,003), 1,97 (1,21-3,01; p = 0,004) e 1,73 (1,09-2,74; p = 0,011), respectivamente. Em um estudo prospectivo de aproximadamente 500 pacientes submetidos a angiografia coronária eletiva, Meeusen et al. relataram que os níveis plasmáticos de C16:0, C18:0 e C24:1 foram independentemente associados a um risco aumentado de MACCE em um acompanhamento médio de 4 anos.³² O risco associado às ceramidas foi novamente independente dos fatores de risco tradicionais, incluindo idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo e colesterol. Além disso, o valor preditivo permaneceu significativo após ajustes adicionais para glicose sérica e história familiar de DAC. Esses resultados sugerem que, quando as ceramidas plasmáticas estão altas em pacientes com ou sem estenose significativa da artéria coronária, o risco de morte é alto em ambos os grupos.³²

Outro escore de risco envolvendo ceramidas é o CERT2, que foi desenvolvido no estudo *The Western Norway Coronary Angiography Cohort* (WECAC) e validado nos estudos Intervenção a Longo Prazo com Pravastatina em Doença Isquêmica (LIPID) e Langzeiterfolge der KARDiOlogischen Anschlussheilbehandlung (KAROLA).³³ Os resultados mostraram que a ferramenta de estimativa de risco CV desenvolvida com a incorporação da medição de ceramidas pode estratificar os MACE de forma confiável em pacientes com DAC estável. Evidências adicionais obtidas nos estudos WECAC e LIPID demonstraram que esses biomarcadores isoladamente estratificam de forma acurada o risco CV primário em pacientes com e sem diabetes; em indivíduos com diabetes, os únicos preditores com valor significativo no estudo WECAC foram o escore CERT2 e a troponina altamente sensível.

SCA

No estudo *European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodeling in Atherosclerosis – Intravascular Ultrasound* (N = 600 pacientes), Cheng et al. demonstraram que os níveis plasmáticos de C16:0, C18:0 e C24:1 foram significativamente associados à morfologia vulnerável da placa coronária em indivíduos com SCA. Além disso, os níveis plasmáticos mais elevados dessas ceramidas também foram significativamente associados a uma maior gravidade angiográfica de estenose coronariana,^{14,34} bem como a uma menor perfusão da parede miocárdica pós-estresse em pacientes com DAC estabelecida ou suspeita que realizaram cintilografia de perfusão miocárdica.^{35,36} Esses achados sugerem causalidade entre a elevação das ceramidas na placa aterosclerótica e sua instabilidade ou gravidade.

Recentemente, Pan, Dong, Sun et al. utilizando tomografia de coerência óptica (optical coherence tomography, OCT) em pacientes com STEMI e ruptura de placa, observaram níveis plasmáticos elevados de C16:0, C18:0 e C24:0 em comparação a indivíduos sem doença coronariana e pacientes com DAC estável (p < 0,001, p < 0,001, p < 0,001, respectivamente). Esse foi o primeiro estudo utilizando OCT que provou uma

associação positiva e independente entre as concentrações plasmáticas de ceramidas e a presença de ruptura de placa, sugerindo que as concentrações plasmáticas de ceramidas podem atuar como potenciais biomarcadores para a ruptura de placa.³⁷

Mais evidências dessa associação foram obtidas no estudo de Laaksonen et al.,⁵ Em uma coorte prospectiva de pacientes com DAC estável, 81 dos 1.580 pacientes (Tabela 1) apresentaram elevação de ceramida sérica e, posteriormente, apresentaram MACE ao longo de 4,6 anos de acompanhamento. Essa proporção foi mantida mesmo após o ajuste para o tratamento com estatinas. As ceramidas foram preditivas em ambos os casos, com OR praticamente igual em pacientes com ou sem estatinas: 1,68 (1,31-2,15) vs. 1,7 (1,33-2,17), respectivamente. Nesse estudo, o nível plasmático de colesterol LDL não foi significativamente preditivo de MACE.⁵

Laaksonen et al.,⁵ também analisaram o estudo SPUM-SCA (N = 1.637), realizado em pacientes com SCA, em que as ceramidas foram novamente preditoras de MACE independentemente do risco CV. Em 51 pacientes que morreram em até um ano após um evento cardíaco, as ceramidas plasmáticas mensuradas apresentaram níveis significativamente maiores em comparação aos pacientes que sobreviveram durante o acompanhamento.⁵

Finalmente, De Carvalho et al.,¹³ avaliaram pacientes com IAM em duas coortes de pacientes submetidos a estratificação invasiva, comparando as taxas de sobrevida livre de MACCE em pacientes de alto risco definidas pelo escore *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) ajustado para a população local. Nesse estudo, evidenciou-se que o escore GRACE apresentou menor capacidade de predição de sobrevida livre de eventos quando comparado ao desempenho preditivo de uma associação de 12 ceramidas plasmáticas medidas na fase aguda do IAM.¹³ Esse estudo incluiu chineses, malaios e indianos, etnias que representam uma grande proporção da população mundial. Ainda, foi realizada revalidação externa do valor preditivo desses biomarcadores em uma população de caucasianos da Nova Zelândia, demonstrando o desenvolvimento de um biomarcador com potencial uso universal. Esses dados foram ainda corroborados com análise de biologia molecular de biópsias de placas ateroscleróticas de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem infarto recentes, confirmando o aumento da produção de ceramidas em pacientes com placa aterosclerótica instável.

Os principais estudos que avaliaram a associação entre as ceramidas e o risco de eventos CV agudos estão demonstrados na Tabela 2.

Conclusão

As ceramidas plasmáticas são elevadas em pacientes com MACCE, e estudos pré-clínicos e clínicos demonstram uma associação desses lipídios com o processo de instabilidade da placa aterosclerótica.

A aferição das ceramidas possui valor incremental para a estratificação de risco, além dos fatores de risco clássicos, tanto na prevenção CV primária quanto na secundária. Medições consecutivas podem apresentar um valor preditivo incremental maior do que outros biomarcadores para a previsão de eventos adversos futuros. No entanto, precisamos de mais evidências obtidas através de estudos randomizados para avaliar o impacto prognóstico e do escalonamento terapêutico guiado pelos níveis plasmáticos de ceramidas.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Junqueira DLM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Stach A, Caixeta A, Sallum J, Yasaki E, Tsutsui J, Rizatti E, Rochitte CE, Ching-Jianhong, Jean-Paul K, Krieger JE, Richards AM, Chan MY, Carvalho LP.

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.

Tabela 1 – Escore de risco relativo envolvendo ceramidas em diferentes coortes

Escore	Categoria	BECAC (Risco 5 anos) ⁵			SPUM-ACS (Risco 1 ano) ⁵		
		Morte (n)	%	Risco Relativo	Morte (n)	%	Risco Relativo
0-2	Baixo	15/549	2,7%	1,0	9/575	1,6%	1,0
3-6	Moderado	29/601	4,8%	1,8	16/611	2,6%	1,7
7-9	Alto	20/288	6,9%	2,5	9/270	3,3%	2,1
10-12	Muito alto	17/149	11,4%	4,2	17/181	9,4%	6,0

Fonte: adaptado da Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/>

Tabela 2 – Principais estudos que avaliaram a associação entre as ceramidas e o risco de eventos cardiovasculares agudos (publicação ordenada por ano)

Autor/referência	Característica do estudo	Desfecho primário	Ajuste	Resultado principal
Laaksonen et al. ⁵ European Heart Journal 2016;37, 1967-1976	Estudo de coorte prospectivo com N=1580 adultos (62 anos; 59% homem; IMC 25kg/m ² ; LDL 2,8mmol/L, triglicerídeos 1,4mmol/L; 62,6% utilizando estatina) submetidos a angiografia coronária eletiva devido a DAC estável e recrutados no Hospital da Universidade de Haukeland, em Bergen (estudo BECAC). Seguimento de 4,6 anos em associação a 1.637 pacientes (63 anos; 78% sexo masculino, IMC 26 kg/m ² , LDL 2,6mmol/L, triglicerídeos 1mmol/L, 27,2% em uso de estatina) com diagnóstico de SCA submetidos a tratamento invasivo em quatro hospitais universitários suíços (estudo SPUM-ACS), com seguimento de 1 ano.	Morte cardiovascular	Colesterol total, triglicerídeos, colesterol HDL, colesterol LDL, idade, sexo, tabagismo, infarto agudo do miocárdio prévio, diabetes, hipertensão e acidente vascular cerebral prévio.	Cer (d18: 1/16: 0) e Cer (d18: 1/24: 1) foram associadas a um risco aumentado de morte cardiovascular em todas as coortes. OR Cer (d18:1/16:0)/Cer(d18:1/24:0) foi de 4,49 (IC95%, 2,24-8,98), 1,64 (1,29-2,08) e 1,77 (1,41-2,23) para Corogene, SPUM-ACS e estudo BECAC, respectivamente.
Havulinna et al. ⁷ Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016;36: 2424-2430	Estudo de coorte populacional com N=8.101 pacientes saudáveis (idade 48 anos; 47% homens, IMC 26kg/m ² , colesterol LDL 3,3mmol/L, triglicerídeos 1,3mmol/L) do FINRISK 2002.	MACCE	Colesterol total, colesterol HDL, pressão arterial, diabetes melito e tabagismo.	Cer (d18: 1/16: 0), Cer (d18: 1/18: 0) e Cer (d18: 1/24: 1) foram significativamente maiores em pacientes com evolução cardiovascular adversa quando comparados a indivíduos assintomáticos. As concentrações séricas das ceramidas de alto risco que previam morte cardiovascular em pacientes com DAC também foram maiores nos casos do FINRISK MACE em comparação a indivíduos assintomáticos da seguinte forma: Cer (d18: 1/16: 0), Cer (d18: 1/18: 0) e Cer (d18: 1/24: 1) 11,4%, 21,3% e 17,0% (p < 0,001 para todos).
Wang et al. ⁴ Circulation 2017; 135: 2028-2040	Estudo de coorte aninhado no estudo randomizado Mediterranean Diet Prevention, com N=980 participantes (68 anos; 45% homens, IMC 30kg/m ² , colesterol LDL 3,4mmol/L, triglicerídeos 1,6mmol/L), incluindo 230 casos de DCV e 787 participantes selecionados aleatoriamente. A subcoorte incluiu 37 casos sobrepostos de DCV. Foram excluídos dois participantes com concentrações indetectáveis de ceramida no plasma. Acompanhamento: 4,5 anos.	MACE	Idade, sexo, IMC, histórico familiar de doença arterial coronariana precoce, tabagismo, história de hipertensão, dislipidemia e diabetes tipo II.	Entre as ceramidas de alto risco identificadas, os últimos quartis dos níveis plasmáticos de Cer (d18: 1/16: 0), Cer (d18: 1/22: 0), Cer (d18: 1/24: 0) e Cer (d18: 1/24: 1) foram associados a um desfecho cardiovascular adverso. A RR multivariável comparando os quartis extremos das concentrações plasmáticas de C-16, C22:0, C24:0 e C24:1 foi de 2,39 (1,49-3,83, p<0,001), 1,91 (1,21-3,01, p=0,003), 1,97 (1,21-3,01, p=0,004), e 1,73 (1,09-2,74, p=0,011), respectivamente.

De Carvalho et al. ¹³ JACC Basic Transl Sci 2018;3:163-175	Estudo prospectivo e longitudinal com N=327 pacientes de coorte primária (57 anos; 90% sexo masculino; IMC 26kg/m ² ; colesterol LDL 3,1mmol/L; triglicérides 1,2mmol/L) e 119 pacientes na coorte de validação (66 anos; 72% sexo masculino; IMC 29kg/m ² ; colesterol LDL 3,2mmol/L) com SCA submetidos a estratificação invasiva com mensurações plasmáticas realizadas em dois momentos (antes e após a estratificação invasiva) com seguimento de 1 ano.	MACCE	GRACE	Entre as ceramidas de alto risco previamente identificadas, os níveis plasmáticos de Cer (d18: 1/16: 0), Cer (d18: 1/18: 0) e Cer (d18: 1/24: 1) foram associados a eventos cardiovasculares adversos.
Meeusen et al. ³² Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018; 38: 1933-1939	Estudo transversal: 495 participantes (60 anos; 62% sexo masculino; IMC 28kg/m ² ; colesterol LDL 3,1mmol/L; triglicérides 1,7mmol/L; uso de estatina 28,5%) antes da angiografia coronária não urgente. Acompanhamento: 4 anos.	MACE (infarto do miocárdio, intervenção percutânea, cirurgia de revascularização miocárdica, acidente vascular cerebral ou morte)	Idade, sexo, IMC, hipertensão, tabagismo, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicérides, glicemia, histórico familiar de doença arterial coronariana	Entre as ceramidas de alto risco identificadas anteriormente, os níveis plasmáticos de Cer (d18: 1/16: 0), Cer (d18: 1/18: 0) e Cer (d18: 1/24: 1) foram associados a eventos cardiovasculares adversos. As RRs ajustadas para o desvio padrão (IC95%) foram 1,50 (1,16-1,93) para Cer (16: 0), 1,42 (1,11-1,83) para Cer (18: 0) e 1,43 (1,08-1,89) para Cer (24: 1)
Peterson et al. ²⁸ J Am Heart Assoc. 2018;7: e007931	Estudo baseado na comunidade: 2.642 participantes do Framingham Heart Study (66 anos; 46% homens; IMC 28kg/m ² , colesterol LDL 2,7mmol/L, triglicérides 1,3mmol/L, 42,7% estatina) e 3.134 participantes do Estudo de Saúde na Pomerânia (idade 54 anos; 48% homens; IMC 28kg/m ² ; colesterol LDL 5,5mmol/L; triglicérides 1,8mmol/L; 14,5% em uso de estatina) foram seguidos por 6 e 8 anos, respectivamente.	MACE (i.e., eventos cardiovasculares fatais e não fatais).	Idade, sexo, índice de massa corporal, hipertensão, diabetes melito, tabagismo, anti-hipertensivos, proporção de colesterol total/HDL, triglicérides e medicamentos hipolipemiantes.	Entre as ceramidas de alto risco identificadas previamente, apenas as Cer (d18: 1/24: 0) foram associadas a desfechos cardiovasculares adversos. Na metanálise das duas coortes e após o ajuste dos fatores de risco para DAC, as proporções de ceramida C24: 0/C16: 0 foram inversamente associadas a DAC (RR por incremento médio do DP: 0,79; IC95%, 0,71-0,89; P<0,0001) e inversamente associado a IC (RR: 0,78; IC95%, 0,61-1,00; P = 0,046).
Hilvo et al. ³³ European Heart Journal 2019, in press	Estudo longitudinal: três grandes estudos de coorte com 3.789 pacientes (62 anos; 72% sexo masculino; colesterol LDL 2,9mmol/L; triglicérides 1,5mmol/L; 72,6% uso de estatina) da WECAC; 5.991 pacientes (65 anos; 83% homens; colesterol LDL 3,9mmol/L; triglicérides 1,6mmol/L; 49,9% em uso de estatina) do estudo LIPID; e 1.023 pacientes (idade 62 anos; homens 84%; colesterol LDL 3mmol/L; triglicérides 1,6mmol/L; uso de estatina 75,6%) do KAROLA. Acompanhamento: 6 anos.	MACE (por exemplo, desfecho composto de morte por CV, IM e acidente vascular cerebral)	Idade, sexo, tratamento com estatinas (WECAC, KAROLA), diabetes melito, hipertensão, tabagismo atual, IM prévio, acidente vascular cerebral prévio, estratificado por intervenção com vitamina B (WECAC) e grupo de tratamento (LIPID).	Um escore de risco simples, com base nas ceramidas e fosfatidilcolinas que apresentam as melhores características prognósticas, foi desenvolvido no estudo WECAC e validado nas outras duas coortes. Essa pontuação foi altamente significativa na previsão da mortalidade por DCV [As RRs multiajustadas (IC95%) pelo DP foram 1,44 (1,28-1,63) no WECAC, 1,47 (1,34-1,61) no estudo LIPID e 1,69 (1,31- 2,17) no KAROLA. Além disso, uma combinação do escore de risco com a troponina T de alta sensibilidade aumentou as RRs para 1,63 (1,44-1,85) e 2,04 (1,57-2,64) nas coortes WECAC e KAROLA, respectivamente.

BEACAC: Bergen Coronary Angiography Cohort; DAC: doença arterial coronariana; FINRISK: population-based risk factor survey ; IC95%: intervalo de confiança de 95%; KAROLA: Langzeiterfolge der KARDiologischen Anschlussheilbehandlung; LIPID: Intervenção a Longo Prazo com Pravastatina em Doença Isquêmica; MACCE: eventos adversos cardíacos e cerebrovasculares maiores; MACE: eventos adversos cardíacos maiores; RR: razão de risco; SPUM-ACS: Special Program University Medicine-Inflammation in Acute Coronary Syndromes ; WECAC: The Western Norway Coronary Angiography Cohort.

Referências

1. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al. [Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arq Bras Cardiol*. Dec 2013;101(6 Suppl 2):1-63. doi: 10.5935/abc.20135012.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bt J, Boersma E, Caso P, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. Dec 2011;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.
3. Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. Nov 19 2014;312(19):2019-27. doi: 10.1001/jama.2014.15095.
4. Wang DD, Toledo E, Hruby A, Rosnet BA, Willett WC, Sun Q, et al. Plasma Ceramides, Mediterranean Diet, and Incident Cardiovascular Disease in the PREDIMED Trial (Prevención con Dieta Mediterránea). *Circulation*. May 23 2017;135(21):2028-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024261.
5. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, Hilvo M, Vihervaara T, Kauhanen D, et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J*. Jul 1 2016;37(25):1967-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehw148.
6. Scheiblich H, Schlutter A, Golenbock DT, Latz E, Martinez-Martinez P, Heneka MT. Activation of the NLRP3 inflammasome in microglia: the role of ceramide. *J Neurochem*. Dec 2017;143(5):534-50. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307497.
7. Havulinna AS, Sysi-Aho M, Hilvo M, Kauhanen D, Hurme R, Ekroos K, et al. Circulating Ceramides Predict Cardiovascular Outcomes in the Population-Based FINRISK 2002 Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Dec 2016;36(12):2424-30. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307497.
8. Xia JY, Holland WL, Kusminski CM, Sun K, Sharma AX, Pearson MJ, et al. Targeted Induction of Ceramide Degradation Leads to Improved Systemic Metabolism and Reduced Hepatic Steatosis. *Cell Metab*. Aug 4 2015;22(2):266-78. doi: 10.1016/j.cmet.2015.06.007.
9. Edsfieldt A, Duner P, Stahlman M, Mollet IG, Ascinto G, Grulman H, et al. Sphingolipids Contribute to Human Atherosclerotic Plaque Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Jun 2016;36(6):1132-40. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.305675.
10. Mukhin DN, Chao FF, Kruth HS. Glycosphingolipid accumulation in the aortic wall is another feature of human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Oct 1995;15(10):1607-15. DOI: 10.1161/01.atv.15.10.1607.
11. Chatterjee S. Sphingolipids in atherosclerosis and vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Oct 1998;18(10):1523-33. DOI: 10.1161/01.atv.15.10.1607.
12. Chatterjee SB, Dey S, Shi WY, Thomas K, Hutchins GM. Accumulation of glycosphingolipids in human atherosclerotic plaque and unaffected aorta tissues. *Glycobiology*. Feb 1997;7(1):57-65. DOI: 10.1093/glycob/7.1.57.
13. de Carvalho LP, Tan SH, Ow GS, Tang Z, Ching J, Kovalik JP, et al. Plasma Ceramides as Prognostic Biomarkers and Their Arterial and Myocardial Tissue Correlates in Acute Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. Apr 2018;3(2):163-75. doi: 10.1016/j.jacbs.2017.12.005.
14. Cheng JM, Suoniemi M, Kardys I, Vihnenvara T, de Boer SP, Akkerhuis KM, et al. Plasma concentrations of molecular lipid species in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. Dec 2015;243(2):560-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.022.
15. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Dec 2006;20(4):665-79. DOI: 10.1016/j.beem.2006.09.007.
16. Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes*. May 2002;51(5):1437-42. doi: 10.2337/diabetes.51.5.1437.
17. Major CD, Gao ZY, Wolf BA. Activation of the sphingomyelinase/ceramide signal transduction pathway in insulin-secreting beta-cells: role in cytokine-induced beta-cell death. *Diabetes*. Jul 1999;48(7):1372-1380. doi: 10.2337/diabetes.48.7.1372.
18. Yarbeygi H, Bo S, Ruscica M, Sahebkar A. Ceramides and diabetes mellitus: an update on the potential molecular relationships. *Diabet Med*. Jan 2020;37(1):11-19. doi: 10.1111/dme.13943.
19. Li Z, Fan Y, Liu J, Li Y, Huan C, Bui HH, et al. Impact of sphingomyelin synthase 1 deficiency on sphingolipid metabolism and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Jul 2012;32(7):1577-84. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.251538.
20. Mayo Clinic. Ceramides: a class of lipids with links to heart disease. [Cited in 2020 June 12] Available at: <https://www.mayoclinic.org>
21. Pinto IMF. Uso racional dos exames diagnósticos em cardiologia. *Rev So Cardiol Est São Paulo*. 2017 2017;27:163-70.
22. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JA. Coronary artery calcium score and coronary computed tomographic angiography for cardiovascular risk stratification. *Arq Bras Cardiol*. Jun 2012;98(6):559-68. doi: 10.1590/s0066-782x2012000600012.
23. Tattersall MC, Gassett A, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, et al. Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. Nov 2014;45(11):3257-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005669.
24. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. Sep 11-17 2004;364(9438):937-52. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005669.
25. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. [IV Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. Oct 2013;101(4 Suppl 1):1-20. doi: 10.5935/abc.20135010.
26. Tippetts TS, Holland WL, Summers SA. The ceramide ratio: a predictor of cardiometabolic risk. *J Lipid Res*. Sep 2018;59(9):1549-50. doi: 10.1194/jlr.C088377.
27. Yu J, Pan W, Shi R, Yang T, Li Y, Yu Y, et al. Ceramide is upregulated and associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Can J Cardiol*. Mar 2015;31(3):357-63. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.007.
28. Peterson LR, Xanthakis V, Duncan MS, Gross S, Friedrich N, Volzke H, et al. Ceramide Remodeling and Risk of Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Heart Assoc*. May 3 2018;7(10):e007931. doi: 10.1161/JAHA.117.007931.
29. Nguyen LS, Procopi N, Salem JE, Squara P, Funck-Brentano C. Relation between baseline LDL-cholesterol and cardiovascular outcomes in high cardiovascular risk hypertensive patients: A post-hoc SPRINT data analysis. *Int J Cardiol*. Jul 1 2019;286:159-61. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.048.
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Pedersen TR. Evolocumab in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. Aug 24 2017;377(8):787-8. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
31. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJG, Kastelein JJP, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation*. Nov 8 2016;134(19):1419-29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314.
32. Meeusen JW, Donato LJ, Bryant SC, Baudhuin LM, Berger PB, Jaffe AS. Plasma Ceramides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Aug 2018;38(8):1933-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311199.

33. Hilvo M, Meikle PJ, Pedersen ER, Tell GS, Dhar I, Bremer H, et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. *Eur Heart J*. Jan 14 2020;41(3):371-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehz387.
34. Mantovani A, Bonapace S, Lunardi G, Canali G, Dugo C, Vinco G, et al. Associations between specific plasma ceramides and severity of coronary-artery stenosis assessed by coronary angiography. *Diabetes Metab*. Apr 2020;46(2):150-7.
35. Mantovani A, Bonapace S, Lunardi G, Canali G, Dugo C, Vinco G, et al. Association of Plasma Ceramides With Myocardial Perfusion in Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Scintigraphy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Dec 2018;38(12):2854-61. doi: 10.1016/j.diabet.2019.07.006.
36. Mantovani A, Bonapace S, Lunardi G, Salgarello M, Deigo C, Canali G, et al. Association between plasma ceramides and inducible myocardial ischemia in patients with established or suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion scintigraphy. *Metabolism*. Aug 2018;85:305-12. doi: 10.1016/j.diabet.2019.07.006
37. Pan W, Dong H, Sun R, Zhao L, Sun M, Li L, et al. Plasma Ceramides in Relation to Coronary Plaque Characterization Determined by Optical Coherence Tomography. *J Cardiovasc Transl Res*. Mar 24 2021;14(1):140-9. doi: 10.1007/s12265-020-09978-3.



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

Secreção não Clássica: Um Possível Mecanismo para Explicar as Elevações da Troponina Cardíaca na Ausência de Infarto Agudo do Miocárdio

Non-Classical Secretion: A Possible Mechanism to Explain Cardiac Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction

Jose Manuel Gonzalez-Rayas,¹ Jose Ascencion Hernandez-Hernandez,¹ Rosa del Carmen Lopez-Sanchez,¹ Ana Lilia Rayas-Gomez,² Jose Manuel Gonzalez-Yanez²

Tecnologico de Monterrey, School of Medicine and Health Science,¹ Monterrey – México

Hospital San Jose de Queretaro,² Queretaro – México

“É importante perceber que, se certas áreas da ciência parecem ser bastante maduras, outras estão em processo de desenvolvimento e outras ainda estão por nascer.”

Santiago Ramón y Cajal,
Conselho para um jovem investigador

Introdução

Atualmente, os ensaios de troponina cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTn) estão disponíveis para uso clínico e fazem parte da definição de infarto agudo do miocárdio (IAM).^{1,2} No entanto, a elevação da troponina não se limita ao IAM, já que outras condições relacionadas ao *mismatch* da demanda de oxigênio, dano direto ao miocárdio, aumento de *strain* miocárdico, processos sistêmicos (por ex., sepsis), doença neurológica e insuficiência renal também podem resultar em seu aumento.² A troponina agora também pode ser detectada em cenários atípicos, como em exercícios de resistência extenuante, estimulação atrial rápida e ecocardiografia de estresse com dobutamina, bem como em 50% a 100% dos indivíduos saudáveis.^{2,3}

Do ponto de vista fisiológico, a troponina é um complexo proteico que regula a função miofibrilar, formado por três subunidades: I, T e C. No caso da troponina I e da troponina T, existem 3 isoformas tecido-específicas diferentes: troponina esquelética de contração rápida (*fast twitch*), esquelética de contração lenta (*slow twitch*) e cardíaca-específica (fsTn, ssTn e cTn).⁴ Por outro lado, a TnC tem duas isoformas, uma presente no músculo esquelético de contração rápida (fsTnC) e outra com expressão tanto no músculo esquelético de contração lenta quanto no músculo cardíaco (ssTnC /cTnC).⁴

Palavras-chave

Troponina/uso terapêutico; Ensaios Clínicos Controlados/métodos; Exossomos; Vesículas Secretórias

Correspondência: Jose Manuel Gonzalez-Rayas •

Tecnologico de Monterrey, School of Medicine and Health Science, Ignacio Morones Prieto Av. 3000, Sertoma, Monterrey, Nuevo Leon, 64710, México
E-mail: contact.jmgr@gmail.com

Artigo recebido em 15/06/2021, revisado em 15/09/2021, aceito em 10/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210518>

Além da necrose celular, vários mecanismos alternativos de liberação têm sido postulados para as isoformas cardíacas da troponina.^{3,4} No entanto, nenhum deles explica de forma concisa porque a troponina é liberada em casos não relacionados ao infarto do miocárdio ou se isso é indicativo de dano reversível ou permanente à célula cardíaca. Considerando a atual falta de conhecimento, nosso principal objetivo foi explorar a viabilidade de um novo mecanismo de liberação de troponina cardíaca utilizando uma abordagem de bioinformática.

Materiais e métodos

Revisão das evidências existentes

Antes de iniciar a análise, foi realizada uma ampla revisão da literatura em busca de artigos relacionados à secreção de troponina. As bases de dados utilizadas foram PubMed, bioRxiv e OpenGrey. Os artigos foram avaliados primeiramente com base em seu título. Se este fazia alusão à troponina e a um processo secretor, o resumo era lido. Os artigos eram selecionados se o resumo se referisse à troponina e a um processo ou via secretora. Artigos puramente clínicos que não investigaram um mecanismo de liberação da troponina foram excluídos. O processo de triagem e revisão foi realizado por todos os autores. As discordâncias foram resolvidas através de consenso durante reuniões regulares.

Análise de sequência

Para avaliar a secreção não clássica de troponina, foi utilizado o servidor *SecretomeP 2.0* (<http://www.cbs.dtu.dk/services/SecretomeP/>).⁵ Essa ferramenta é aplicada para prever se uma determinada proteína sofre secreção sem sinalização de peptídeo. É um método baseado em sequência que, com a ajuda de redes neurais, detecta características específicas comuns a proteínas extracelulares/secretadas.⁵

As sequências canônicas das três subunidades de troponina do músculo esquelético de contração rápida, contração lenta e músculo cardíaco foram obtidas do banco de dados UniProtKB (Arquivo Suplementar 1). As proteínas foram primeiramente examinadas com *SignalP 5.0*, um método comumente utilizado para o reconhecimento de sinalização de peptídeos com base em redes neurais

(<http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/>).⁶ Esta etapa inicial foi realizada para excluir a via secretora clássica. Em seguida, as sequências foram analisadas com *SecretomeP 2.0*. Finalmente, para avaliar a possibilidade de secreção não clássica do tipo IV (utilizada por proteínas transmembranares que se desviam do Complexo de Golgi), as sequências foram avaliadas utilizando o *TMHMM 2.0*, um programa projetado para detectar hélices transmembranares (<http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM/>).⁷ Uma representação gráfica do pipeline de bioinformática que foi seguido é mostrada na Figura Suplementar 1.

Resultados

Revisão das evidências existentes

Cerca de 19.900 artigos foram revisados, dos quais 31 foram lidos na íntegra. Após a avaliação do resumo e do texto completo, não foram encontrados artigos relacionados à secreção de troponina. Portanto, que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro artigo relatando evidências de secreção não clássica de troponina.

Análise de sequência

Após analisar as isoformas da troponina, o *SecretomeP 2.0* previu que cTnT, fsTnI, ssTnI, fsTnT e fsTnC eram secretadas de forma não clássica. Nos 5 casos, as proteínas alcançaram um escore de rede neural (escore NN) superior a 0,6, que é o limite mínimo para sequências em mamíferos. Além disso, nenhuma das oito isoformas da troponina mostrou conter uma sinalização de peptídeo ou uma hélice transmembranar, de acordo com *SignalP 5.0* e *TMHMM 2.0*, respectivamente. Os resultados resumidos são apresentados na Tabela 1. Os resultados completos podem ser encontrados na Tabela Suplementar 1.

Discussão

Secreção não clássica

A secreção não clássica ou não convencional é uma via de liberação de proteínas. Ao contrário da secreção clássica, ela é independente do retículo endoplasmático (RE)/Complexo de Golgi.⁸ Consequentemente, ela não necessita de uma sinalização de peptídeo, que é uma sequência curta de aminoácidos que conduz a proteína através do processo secretório clássico (mediado pelo RE/Golgi).⁹ Em vez disso, as proteínas secretadas de forma não clássica são liberadas através de uma miríade de mecanismos que podem ser classificados em 4 grupos: tipo I (transporte dependente de poros), tipo II (liberação mediada por transportador ABC), tipo III (liberação através de endossomos/autofagossomos) e tipo IV (desvio do Complexo de Golgi por proteínas transmembranares).⁸ Além disso, outros mecanismos, como exossomos e bolhas, também foram reconhecidos como participantes da secreção não clássica.⁹ Curiosamente, a maioria dos cenários de secreção não-convencional são desencadeados por estresse celular, como inflamação. Alguns exemplos de proteínas que utilizam a via não clássica são IL-1 β /IL-1 α , FGF-1, FGF-2 e galectinas.^{8,9}

Implicações clínicas da secreção não clássica da troponina

Clinicamente, a secreção não clássica de cTnT pode ajudar a resolver o debate em torno dos ensaios de hs-cTn. Uma via de secreção estabelecida para cTn potencialmente explica por que as troponinas são detectadas em indivíduos saudáveis. Além disso, a liberação não clássica de cTn pode contribuir para melhor definir a base patológica da “lesão miocárdica”. Esse termo foi incluído na Quarta definição universal de infarto do miocárdio, sendo um valor de troponina acima do limite superior de referência, a condição sine qua non para seu diagnóstico.¹ Não é irracional pensar que uma condição de atividade geradora de estresse no célula cardíaca resulta na liberação de troponina através

Tabela 1 – Resultados resumidos obtidos de *SignalP 5.0*, *SecretomeP 2.0* e *TMHMM 2.0*

Isoforma da Troponina	Identificador de sequências UniProtKB	<i>SignalP 5.0</i>	<i>SecretomeP 2.0</i>	<i>TMHMM 2.0</i>
Troponina Cardíaca T – cTnT (TNNT2)	P45379-1	Nenhuma sinalização de peptídeo detectada	Escore NN = 0.746	Nenhuma hélice transmembranar detectada
Troponina esquelética de contração rápida I – fsTnI (TNNI2)	P48788-1	Nenhuma sinalização de peptídeo detectada	Escore NN = 0.611	Nenhuma hélice transmembranar detectada
Troponina esquelética de contração lenta I – ssTnI (TNNI1)	P19237-1	Nenhuma sinalização de peptídeo detectada	Escore NN = 0.727	Nenhuma hélice transmembranar detectada
Troponina esquelética de contração rápida T – fsTnT (TNNT3)	P45378-1	Nenhuma sinalização de peptídeo detectada	Escore NN = 0.689	Nenhuma hélice transmembranar detectada
Troponina esquelética de contração rápida C – fsTnC (TNNC2)	P02585-1	Nenhuma sinalização de peptídeo detectada	Escore NN = 0.670	Nenhuma hélice transmembranar detectada

As isoformas de troponina com um escore NN acima do limiar de 0,6 para sequências de mamíferos são mostradas. Escore NN: escore de rede neural.

Carta Científica

de um processo secretor não clássico (Figura 1). Nesse sentido, as elevações de troponina podem ser o resultado de condições sistêmicas que refletem no coração através de um mecanismo inflamatório ou de estresse celular. Este poderia ser o caso de pacientes com sepse, anemia, câncer, acidente vascular cerebral, convulsões ou após exercício extenuante.^{1,4} Curiosamente, a cTnT, mas não a troponina I, mostrou um padrão circadiano de liberação.² A liberação de cTnT por células tumorais, possivelmente por vesículas extracelulares, também foi relatada recentemente.¹⁰

Limitações da proposta

A principal limitação de nossa proposta é que tanto a troponina I quanto a troponina T cardíaca estão elevadas na lesão miocárdica.¹ Uma possível explicação poderia ser que a troponina T cardíaca, a subunidade estrutural do complexo da troponina, carrega as outras subunidades na forma de um dímero ou trímero durante o processo secretor não clássico;

entretanto, esta é uma suposição hipotética e permanece uma questão em aberto, mas intrigante.

Limitações do SecretomeP 2.0

O SecretomeP 2.0 foi criado em 2004 e, após mais de 15 anos, continua a ser um método popular para a avaliação da secreção não clássica.⁵ No entanto, e como acontece com todos os métodos computacionais, os resultados obtidos são preditivos. Dessa forma, eles devem ser interpretados em conjunto com o corpo de evidência experimental existente.

Evidências que suportam a secreção não clássica de cTn

Vale ressaltar que já existe literatura corroborando nossos achados. A formação de bolhas por cardiomiócitos durante a isquemia, bem como a liberação de troponina através de microvesículas em múltiplas linhagens celulares (na forma de proteína e mRNA) já foram demonstradas anteriormente. As evidências disponíveis estão resumidas na Tabela 2.

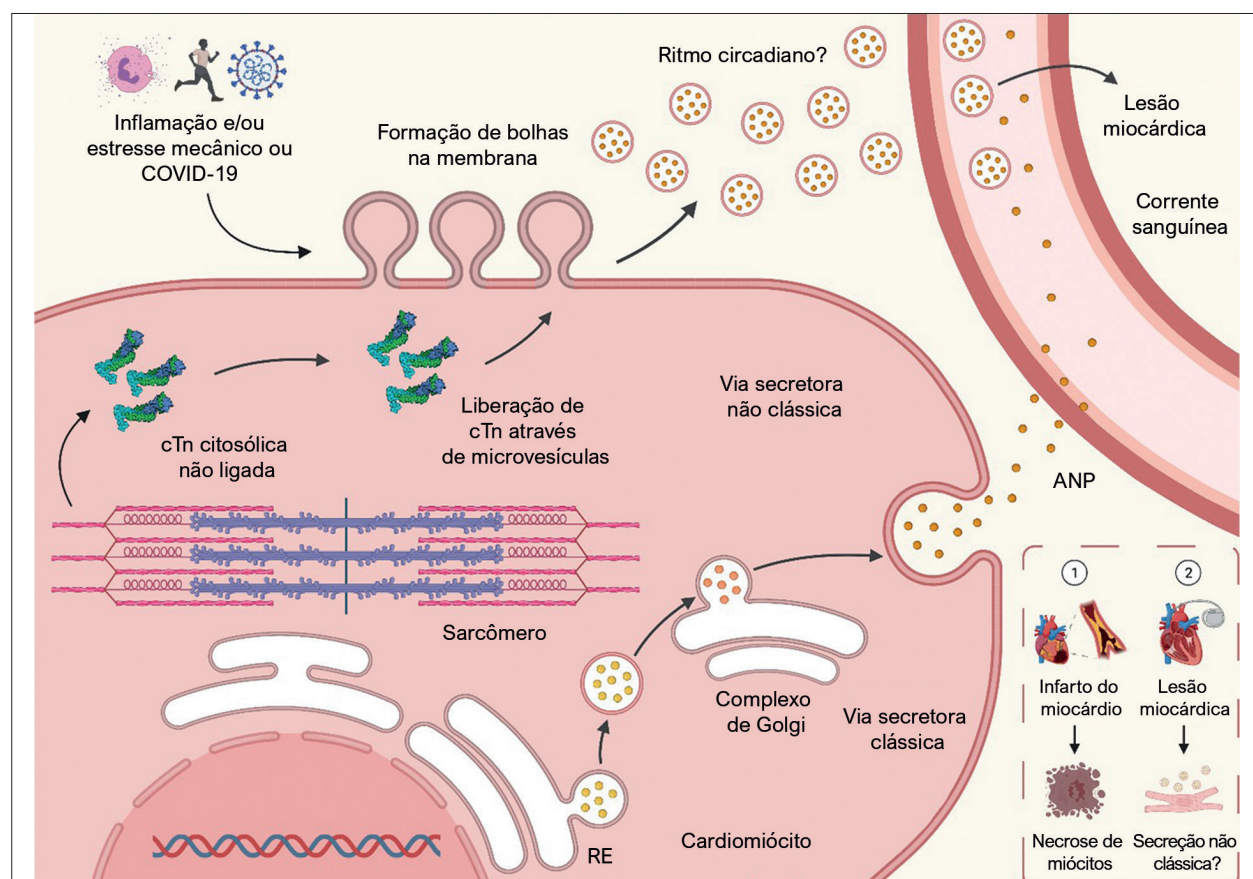


Figura 1 – Ilustração do citosol de um cardiomiócito. A via clássica de secreção é representada pelas vesículas que viajam do retículo endoplasmático para o Complexo de Golgi; as vesículas chegam à membrana plasmática, onde liberam sua carga. A via de secreção não clássica proposta também é mostrada. Inicia-se pela formação de bolhas membranosas como resultado da inflamação e/ou estresse celular que afeta o cardiomiócito. Subsequentemente, a troponina cardíaca citosólica não ligada (cTn) (representando cerca de 2-4% e 6-8% do total de cTnI e cTnT, respectivamente)¹ entra nessas bolhas e é liberada como microvesículas. Essas microvesículas entram na corrente sanguínea, onde podem ser detectadas por ensaios de troponina cardíaca de alta sensibilidade. A caixa no canto inferior direito mostra a fisiopatologia de duas condições diferentes em que a troponina se eleva. No primeiro caso, um infarto do miocárdio tipo 1, um evento isquêmico agudo leva à necrose irreversível dos miócitos e à liberação de troponina. No segundo caso, a estimulação atrial rápida induz a liberação de troponina. Se a secreção não clássica participa desse processo permanece uma questão em aberto. Criado com BioRender.com. A estrutura 3D do complexo de troponina foi elaborada com dados do Protein Data Bank ID 1J1E.

Tabela 2 – Evidências experimentais que apoiam a secreção não clássica de troponina cardíaca. A *Vesiclepedia* é um compêndio eletrônico de biomoléculas identificadas em vesículas extracelulares

Evidência Experimental	Referência
Proteína semelhante à troponina secretada por <i>Meloidogyne incognita</i> , um nematoide comumente encontrado no solo	Jaubert S, Laffaire JB, Piotte C, Abad P, Rosso M-N, Ledger TN. Direct identification of stylet secreted proteins from root-knot nematodes by a proteomic approach. <i>Molecular and Biochemical Parasitology</i> 121: 205–211, 2002. doi: 10.1016/S0166-6851(02)00034-8
Os cardiomiócitos humanos formam bolhas membranares desencadeadas por anoxia. A liberação reversível de enzimas citosólicas através de bolhas também foi demonstrada.	Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AHB, Roberts MS. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. <i>Clinica Chimica Acta</i> 411: 318–323, 2010. doi: 10.1016/j.cca.2009.12.009
Identificação de uma proteína não-caracterizada nos exossomos liberados por cardiomiócitos de ratos sob diferentes estressores (etanol e hipóxia/reoxigenação). A proteína não-caracterizada UniProt ID (E9PTA1) acabou por ser o número de acesso secundário de Tnnc1 (troponina C cardíaca de <i>Rattus norvegicus</i>).	Malik ZA, Kott KS, Poe AJ, Kuo T, Chen L, Ferrara KW, Knowlton AA. Cardiac myocyte exosomes: stability, HSP60, and proteomics. <i>American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology</i> 304: H954–H965, 2013. doi: 10.1152/ajpheart.00835.2012
Evidências da <i>Vesiclepedia</i>	
Troponina I tipo 3 (cardíaca) mRNA e proteína do <i>Homo sapiens</i> identificada em células de câncer colorretal (microvesículas), células T (exossomos) e urina (vesículas extracelulares)	PubMed IDs: 19930720, 23463506, 25138791
Troponina C tipo 2 (músculo esquelético de contração rápida) Proteína de <i>Homo sapiens</i> identificada em células de câncer de ovário (exossomos) e urina (vesículas extracelulares)	PubMed IDs: 24434149, 25138791
Troponina C tipo 2 (músculo esquelético de contração rápida) Proteína de <i>Mus musculus</i> identificada em células de melanoma (vesículas extracelulares)	PubMed ID: 29907695
Troponina C tipo 1 (músculo esquelético de contração lenta) Proteína e mRNA de <i>Homo sapiens</i> identificados em células de câncer cerebral (vesículas extracelulares), células de câncer colorretal (microvesículas e vesículas extracelulares), células de câncer renal (vesículas extracelulares), células de leucemia (vesículas extracelulares), células de câncer de pulmão (vesículas extracelulares), células de melanoma (vesículas extracelulares) e células de câncer de ovário (vesículas extracelulares)	PubMed IDs: 27894104, 19930720
Troponina I tipo 2 (músculo esquelético de contração rápida) Proteína de <i>Homo sapiens</i> identificada na urina (exossomos)	PubMed ID: 22418980
Troponina T tipo 1 (músculo esquelético de contração lenta) mRNA de <i>Homo sapiens</i> identificado em células de câncer colorretal (microvesículas) e células de glioblastoma (microvesículas)	PubMed IDs: 19930720, 19011622
Troponina T tipo 3 (músculo esquelético de contração rápida) Proteína de <i>Homo sapiens</i> identificada em células de câncer cerebral (vesículas extracelulares), células de câncer de mama (vesículas extracelulares), células de câncer colorretal (vesículas extracelulares), células de câncer renal (vesículas extracelulares), células de melanoma (vesículas extracelulares) e células de câncer de ovário (vesículas extracelulares)	PubMed ID: 27894104

Mais informações podem ser obtidas aqui: Pathan M, Fonseca P, Chitti SV, et al. *Vesiclepedia 2019: a compendium of RNA, proteins, lipids and metabolites in extracellular vesicles*. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D516-D519. doi:10.1093/nar/gky1029.

Perspectivas futuras

Pesquisas futuras devem ter como objetivo demonstrar a troponina circulante dentro das microvesículas. Isso pode ser testado em pacientes com infarto agudo do miocárdio (onde a necrose deve ser o principal mecanismo de liberação) versus cenários atípicos apresentando elevação da troponina, como exercício extenuante, sepse e acidente vascular cerebral (onde a secreção não clássica deve conduzir a liberação de troponina). Após o isolamento das microvesículas no plasma, uma possível abordagem para validar a via de secreção não clássica poderia ser o uso de espectrometria de massas seguida por confirmação através de anticorpos específicos.

Conclusão

Ensaio de alta sensibilidade trouxeram incertezas consideráveis sobre as elevações de cTn. A liberação de troponina devido a causas não relacionadas ao IAM permanece indefinida e seu significado prognóstico exato continua a ser investigado. Como nossa proposta é baseada em evidências *in silico*, ela deve ser confirmada experimentalmente antes que seu significado clínico exato possa ser determinado. Se outras variantes da troponina também entram na via secretora não clássica permanece uma questão em aberto. No entanto, é justo dizer que a secreção não clássica da troponina é uma linha de pesquisa promissora em cardiologia que aguarda ser explorada.

Referências

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;40(3):237-69. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Chaubin AM, Duplyakov DV. On the potential effect of circadian rhythms of cardiac troponins on the diagnosis of acute myocardial infarction. *Signa Vitae*. 2021;17(3):79-84. Doi: 10.22514/sv.2021.050.
3. Hammarsten O, Mair J, Möckel M, Lindahl B, Jaffe AS. Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers*. 2018;23(8):725-34. Doi: 10.1080/1354750X.2018.1490969.
4. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res*. 2017;113(14):1708-18. Doi: 10.1093/cvr/cvx183.
5. Bendtsen JD, Jensen LJ, Blom N, von Heijne G, Brunak S. Feature-based prediction of non-classical and leaderless protein secretion. *Protein Eng Des Selec*. 2004;17(4):349-56. Doi: 10.1093/protein/gzh037.
6. Almagro Armenteros JJ, Tsirigos KD, Sønderby CK, Petersen TN, Winther O, Brunak S, et al. SignalP 5.0 improves signal peptide predictions using deep neural networks. *Nat Biotechnol*. 2019;37(4):420-3. Doi: 10.1038/s41587-019-0036-z.
7. Sonnhammer ELL, von Heijne G, Krogh A. A hidden Markov model for predicting transmembrane helices in protein sequences. *Proc Int Conf Intell Syst Mol Biol*. 1998;6:175-82.
8. Rabouille C. Pathways of Unconventional Protein Secretion. *Trends Cell Biol*. 2017;27(3):230-40. Doi: 10.1016/j.tcb.2016.11.007.
9. Doroudgar S, Glembocki CC. The cardiokine story unfolds: ischemic stress-induced protein secretion in the heart. *Trends Mol Med*. 2011;17(4):207-14. Doi: 10.1016/j.molmed.2010.12.003.
10. Tsuruda T, Sato Y, Kajihara K, Kawabata T, Kubuki Y, Komaki S, et al. Non-canonical Expression of Cardiac Troponin-T in Neuroendocrine Ethmoid Sinus Carcinoma Following Immune Checkpoint Blockade. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:124. Doi: 10.3389/fcvm.2019.00124.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gonzalez-Rayas JM, Rayas-Gomez AL; Obtenção de dados e Análise estatística: Gonzalez-Rayas JM; Análise e interpretação dos dados: Gonzalez-Rayas JM, Hernandez-Hernandez JA, Lopez-Sanchez RC, Rayas-Gomez AL, Gonzalez-Yanez JM; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gonzalez-Rayas JM, Hernandez-Hernandez JA, Lopez-Sanchez RC, Rayas-Gomez AL, Gonzalez-Yanez JM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

*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

Miocardite Aguda após a Vacina de mRNA contra a COVID-19

Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccine

Daniel A. Gomes,¹ Rita R. Santos,¹ Pedro Freitas,¹ Mariana S. Paiva,¹ Jorge Ferreira,¹ Marisa Trabelo¹

Departamento de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental,¹ Carnaxide – Portugal

Introdução

A vacinação é um dos maiores desenvolvimentos da medicina moderna e constitui um grande avanço na prevenção de doenças infecciosas.¹ Normalmente as vacinas são eficazes e têm um excelente perfil de segurança geral.² De fato, relatos de efeitos adversos graves após a vacinação são extremamente raros e idiossincráticos.²

Como o mecanismo de ação da vacina é baseado na resposta imune do hospedeiro, uma estreita relação com a autoimunidade não pode ser desconsiderada.³ Casos de reatogenicidade imunológica, como síndrome de Guillain-Barré e miocardite aguda após vacinação, foram relatados anteriormente.^{4,5}

Relatamos o caso de um paciente jovem do sexo masculino que desenvolveu miocardite aguda após a vacina de mRNA contra SARS-CoV-2.

Relato de caso

Um homem de 32 anos foi hospitalizado com pré-síncope e dor torácica retroesternal opressiva. A dor perdurou por duas horas, não havia irradiação e não era alterada por movimentos respiratórios ou posição. Ele apresentava febre (39°C) e mialgia generalizada por dois dias, iniciando um dia após a administração da segunda dose da vacina de mRNA contra a COVID-19. O paciente estava hemodinamicamente estável e seu exame físico na hospitalização foi normal, exceto pela presença de febre. Negou episódios recentes de dor torácica, infecção do trato respiratório ou gastrointestinal. Não fazia uso de drogas ou medicamentos e não foram identificados fatores de risco ocupacionais ou recreativos.

O paciente era saudável, exceto por um histórico de miopericardite idiopática, que ocorreu treze anos antes. Nessa ocasião, uma ressonância magnética cardíaca (RMC) realizada na fase aguda revelou realce tardio de gadolínio subepicárdico na parede lateral. O paciente recebeu alta e

permaneceu estável, em acompanhamento clínico regular. A resolução completa desses achados foi observada na RMC realizada com 1 ano de seguimento.

Dadas as características da dor torácica em um paciente jovem com síndrome viral concomitante, a miocardite foi considerada como diagnóstico provável. O paciente apresentava parâmetros inflamatórios elevados (leucocitose e proteína C-reativa 4,6mg/dL) e biomarcadores miocárdicos (troponina cardíaca de alta sensibilidade T 834ng/L e NT-proBNP 433pg/mL) no exame de sangue. A radiografia de tórax foi normal. O ECG demonstrou supradesnivelamento difuso do segmento ST côncavo (figura 1A). Na ecocardiografia transtorácica, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo estava preservada (58%) e não foram observadas anormalidades na contratilidade segmentar, embora o *strain* longitudinal global estivesse levemente reduzido (-17%). Não havia derrame pericárdico. A RMC revelou realce tardio subepicárdico nas paredes médio-anterior, lateral e inferior (figura 2A) acompanhado de aumento de T1 e T2 nativos nos segmentos médio-anterior e lateral (figuras 2B e 2C). Não foram observados sinais de inflamação pericárdica. A reação em cadeia da polimerase (PCR, *Polymerase Chain Reaction*) de swab nasal e orofaríngeo foi negativa em duas ocasiões diferentes para SARS-CoV-2. Dada a alta suspeita clínica e um padrão de RMC consistente com miocardite aguda em um paciente sem fatores de risco cardiovascular conhecidos, a angiografia coronária não foi realizada.

O diagnóstico de miocardite aguda foi considerado. O paciente recebeu alta três dias após a hospitalização e foi aconselhado a não realizar atividade física intensa durante um período de 3 a 6 meses. Um ECG foi repetido após melhora clínica e revelou normalização do supradesnivelamento do segmento ST (figura 1B). Uma RMC aos 3 meses de seguimento demonstrou uma melhora significativa no padrão subepicárdico de realce tardio de gadolínio (figura 2D) e normalização das anormalidades anteriormente observadas no mapeamento das sequências T1 e T2 (figuras 2E e 2F).

Palavras-chave

Coronavírus-19; COVID-19; Vacina/efeitos Adversos; Imunogenicidade da Vacina; Mimetismo Molecular; Miocardite; Diagnóstico por Imagem

Correspondência: Daniel A. Gomes •

Cardiology Department – Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – 2790-134. Carnaxide – Portugal

E-mail: dgomes@chlo.min-saude.pt

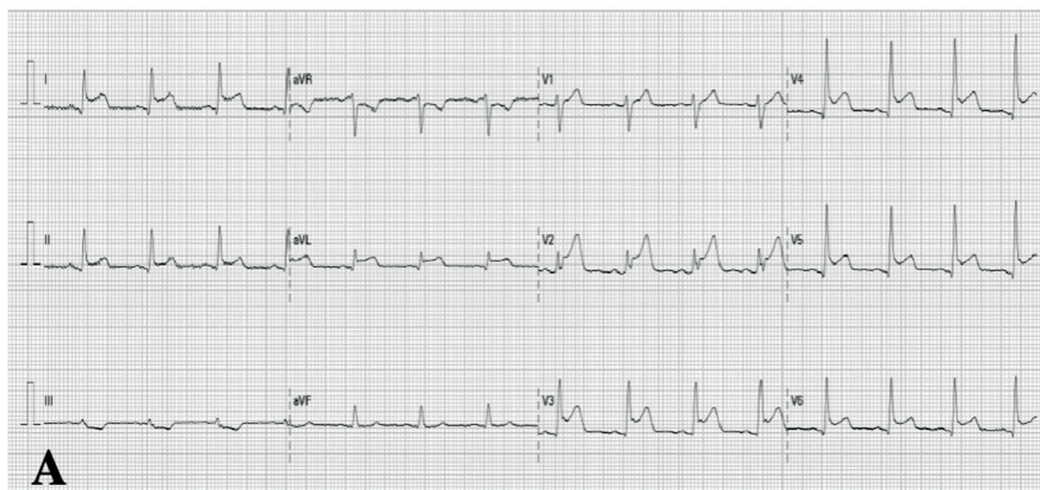
Artigo recebido em 09/06/2021, revisado em 14/09/2021, aceito em 10/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210469>

Discussão

A miocardite é uma doença inflamatória do miocárdio causada por várias condições infecciosas e não infecciosas.⁶ Sua apresentação clínica varia de forma ampla, de dor torácica leve até choque cardiogênico ou arritmias ventriculares potencialmente fatais.^{6,7} Embora a biópsia cardíaca continue sendo o padrão-ouro, não é rotineiramente realizada na prática clínica para a maioria dos pacientes e, portanto, a RMC, ao preencher os Critérios de Lake Louise modificados, é extremamente útil para estabelecer o diagnóstico.⁶⁻⁸

Fase Aguda



3 meses

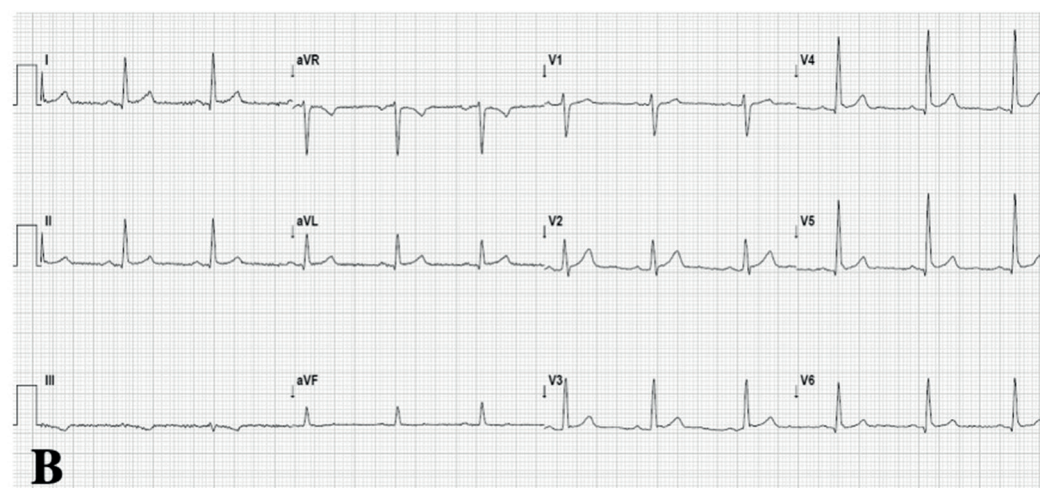


Figura 1 – ECG na hospitalização demonstrando supradesnivelamento difuso do segmento ST côncavo (figura 1A) e ECG aos 3 meses de seguimento mostrando resolução das anormalidades do segmento ST (figura 1B).

Há poucos relatos de miocardite após vacinação. Embora houvesse algumas preocupações iniciais sobre o desenvolvimento de doença cardíaca inflamatória em receptores de vacinas virais vivas, estudos mais recentes sugerem que seu risco geral não é aumentado.^{5,9} De fato, em uma coorte com mais de 41.000 pacientes, apenas um caso de pericardite definitiva e nenhum caso de miocardite foram diagnosticados nos primeiros 42 dias após a vacinação.⁵

A introdução de vacinas contra o SARS-CoV-2 é um elemento fundamental para controlar a propagação desta pandemia. Entre aqueles que receberam a vacina de mRNA contra a COVID-19 em ensaios clínicos de larga escala, ela mostrou-se altamente eficaz e segura, sem relatos de efeitos cardiovasculares adversos significativos.¹⁰ Sintomas sistêmicos relacionados à reatogenicidade imunológica foram comuns, principalmente leves a moderados, e mais

frequentes após a segunda dose, com mediana de início de 1 a 2 dias após a aplicação da vacina.¹¹

Relatamos o caso de um homem de 32 anos que desenvolveu miocardite aguda autolimitada após imunização contra a COVID-19. Este caso clínico é consistente com outros recentemente publicados.¹²⁻¹⁴ Como descrevemos, a miocardite aguda após a vacinação contra COVID-19 parece ser uma complicação potencialmente rara e autolimitada, afetando principalmente pacientes do sexo masculino jovens e saudáveis dois a três dias após receber a segunda dose.

Os mecanismos imunológicos exatos que ligam a vacina ao desenvolvimento de miocardite aguda não são completamente claros. Síndrome autoinflamatória, reatividade cruzada, mimetismo molecular e geração de autoanticorpos em indivíduos suscetíveis ou predispostos têm sido sugeridos como implicados na patogênese.¹³ De

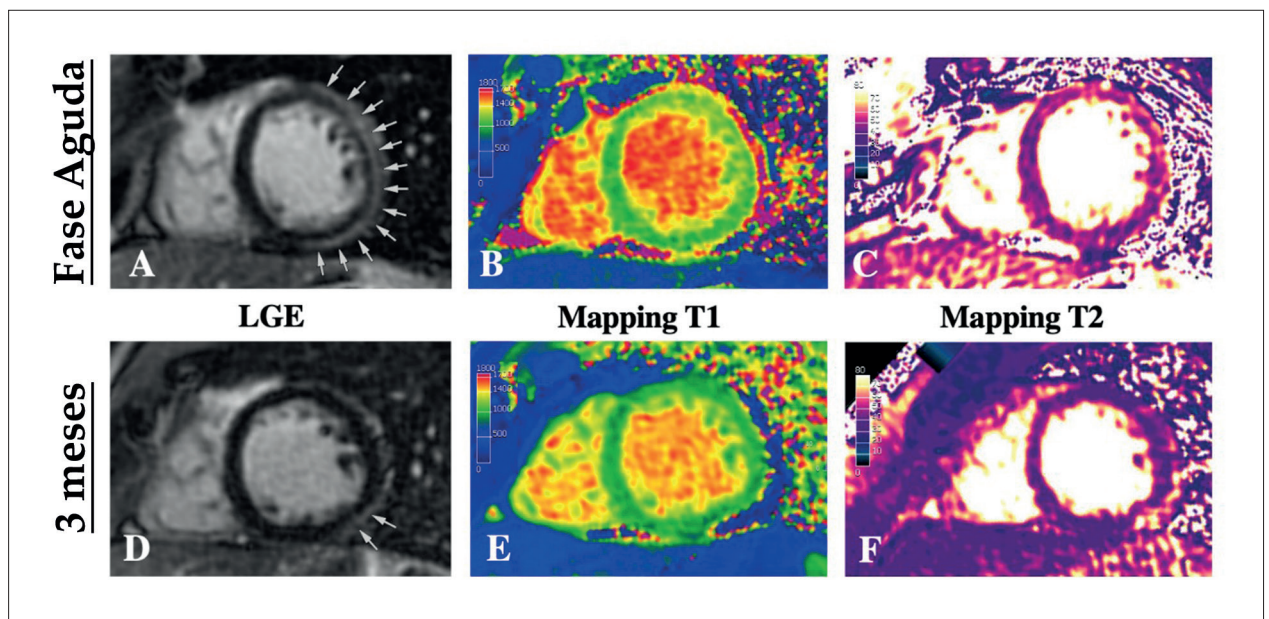


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca (RMC) na hospitalização demonstrando realce tardio de gadolínio subepicárdico nas paredes médio-anterior, lateral e inferior (figura 2A), e aumento de T1 (figura 2B) e T2 (figura 2C) nativos. A RMC aos 3 meses de seguimento revelou melhora no padrão subepicárdico de realce tardio de gadolínio (figura 2D) e normalização do T1 (figura 2E) e T2 (figura 2F) nativos.

fato, relatos anteriores evidenciaram o papel da reação cruzada e do mimetismo nos fenômenos autoimunes pós-vacinação.¹⁵

Embora outras etiologias como miocardite viral coincidente com o momento vacinal não possam ser definitivamente excluídas, dada a associação temporal, podemos levantar a hipótese de que a resposta imune à vacina pode ter desencadeado a recorrência da miocardite neste paciente.

Mais estudos são necessários para esclarecer melhor a epidemiologia, a fisiopatologia e os resultados clínicos a longo prazo desses pacientes. Pesquisas futuras sobre esse assunto devem se concentrar em: (1) explorar fatores predisponentes e mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento de lesão miocárdica após a vacinação contra COVID-19 (incluindo mimetismo molecular, formação de autoanticorpos e o papel de populações específicas de células imunes); (2) caracterizar alterações ultraestruturais e funcionais do miocárdio, bem como biomarcadores cardíacos e função cardíaca; (3) caracterizar prospectivamente a apresentação clínica, a evolução clínica e os resultados em longo prazo desses pacientes.

Conclusões

A miocardite aguda autolimitada pode ser um efeito adverso potencial e raro das vacinas de mRNA contra a COVID-19. Embora os médicos devam estar cientes dessa possibilidade, de forma alguma devem desencorajar a vacinação, pois a análise de risco-benefício para a imunização

contra a COVID-19 mostra um efeito benéfico consistente em todos os grupos.^{14,16} Atualmente a vacina é recomendada para todos com mais de 12 anos de idade.¹⁶

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gomes DA, Ferreira J, Trabulo M; Obtenção de dados: Gomes DA, Santos RR, Freitas P, Paiva MS; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gomes DA, Santos RR, Freitas P, Paiva MS, Ferreira J, Trabulo M; Redação do manuscrito: Gomes DA.

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. André F. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine*. 2003;21(7-8):593-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00702-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00702-8).
2. Dudley MZ, Halsey NA, Omer SB. The state of vaccine safety science: systematic reviews of the evidence. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):e80-e89. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30130-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30130-4).
3. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res*. 2015;100:190-209. DOI: [10.1016/j.phrs.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.003).
4. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet*. 2013;381(9876):1461-8. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)62189-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62189-8).
5. Kuntz J, Crane B, Weinmann S, Noleway AL. Myocarditis and pericarditis are rare following live viral vaccinations. *Vaccine*. 2018;36(12):1524-7. DOI: [10.1016/j.vaccine.2018.02.030](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.030).
6. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Bhanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz210>.
7. Biesbroek S, Beek M, Germans T, Niessen HW, van Rossum AC. Diagnosis of myocarditis: Current state and future perspectives. *Int J Cardiol*. 2015;191:211-9. DOI: [10.1016/j.ijcard.2015.05.008](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.008).
8. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.09.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072).
9. Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, Gardner P, Shope R, Poland GA, et al. Myopericarditis Following Smallpox Vaccination Among Vaccinia-Naive US Military Personnel. *JAMA*. 2003; 289(24):3283-9. DOI: [10.1001/jama.289.24.3283](https://doi.org/10.1001/jama.289.24.3283).
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15. DOI: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577).
11. Oliver S, Gargano J, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(50):1922-4. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6950e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6950e2).
12. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, Azevedo CF, Campbell MJ, Darty SN, et al. Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1196-201. Doi: [10.1001/jamacardio.2021.2828](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2828).
13. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021;144(6):471-84. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135).
14. Cimaglia P, Tolomeo P, Rapezzi C. Acute Myocarditis after SARS-CoV-2 Vaccination in a 24-Year-Old Man. *Rev Port Cardiol*. 2021[ahead print]. DOI: [10.1016/j.repc.2021.07.005](https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.07.005).
15. Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(6):586-94. DOI: [10.1038/cmi.2017.151](https://doi.org/10.1038/cmi.2017.151).
16. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, Tepper NK, et al. Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(32):1094-9. DOI: [10.15585/mmwr.mm7032e4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7032e4).



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

Prevalência e Fatores Associados à SRAG por COVID-19 em Adultos e Idosos com Doença Cardiovascular Crônica: Uma Análise Crítica

Prevalence and Associated Factors of SARS caused by Covid-19 in Adults and Aged People with Chronic Cardiovascular Disease: A Critical Analysis

Fernanda Gunha Ignácio,¹  Fernanda Pinzon Ribeiro,¹ Aline Oenning Baggio,¹  Chaiana Esmeraldino Mendes Marcon¹ 

Universidade do Sul de Santa Catarina,¹ Tubarão, SC – Brasil

Caro Editor,

O estudo de Paiva et al. avaliou a incidência de pacientes infectados pelo vírus COVID-19, associado a doenças cardiovasculares (DCV), no Brasil. No estudo, conclui-se que a alta prevalência de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em adultos e idosos relaciona-se com características sociodemográficas, clínicas, sinais e sintomas. Visto isso, reitera-se a importância da atenção primária à saúde – a fim da manutenção das consultas periódicas, visando controle da doença e sintomatologia, ao passo que a presença de comorbidades cardiovasculares aumenta em casos severos de COVID-19.¹

No estudo, a população estudada foi de 116.343 pacientes, dos quais 61,9% foram diagnosticados por SRAG causada por COVID-19. Ao mesmo tempo, o estudo demonstra que a presença de doenças crônicas pode ser considerada fator de risco à infecção por COVID-19, devido a maiores vulnerabilidade e morbimortalidade. Sendo assim, pacientes com DCV prévia são mais predispostos a desenvolver quadros mais graves. Entretanto, no sexo feminino, observou-se uma menor prevalência de SRAG por COVID-19 devido ao fato de haver variação entre a resposta imunológica e a susceptibilidade a infecções virais entre os sexos, o que gera, assim, diferenças na gravidade e evolução da doença.¹

Em Wuhan, na China, uma metanálise com 46.248 pacientes infectados analisou as comorbidades mais prevalentes, estando a DCV (5±4%) em terceiro lugar. Foram avaliados, por Wang e colaboradores, 2020, somente pacientes hospitalizados acometidos pela infecção viral, os quais apresentaram maior prevalência – 19,6% – de DCV, um dado reforça o fato de que a comorbidade DCV contribui para o agravamento da gravidade da COVID-19, visto a evidente necessidade de internação. Além disso, os

pacientes demonstraram evolução com maior hipoxemia e imprescindível internação em UTIs.² O estudo realizado por Melo evidenciou resultados semelhantes a achados de um estudo na Itália – ambos analisados no decorrer de sete dias no mês de março de 2020; constatou-se decréscimo de 13% de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) quando associados na mesma semana do ano de 2019. Por outro lado, mesmo ocorrendo uma redução de casos de IAM e da taxa de números de óbitos hospitalares, houve um aumento na taxa de letalidade intra-hospitalar nas internações por DCV. Ambos os estudos demonstraram a relação da COVID-19 com a alta taxa de prevalência de lesões cardíacas e um grande potencial de gravidade da COVID-19 nas DCV, em que a letalidade em pacientes internados com DCV alcançou parcela mais economicamente ativa da população – de 20 a 59 anos.³

Visto isso, destaca-se a importância do acompanhamento médico a pacientes portadores de doenças crônicas, já que, segundo Askin et al., no ano de 2020, houve aumento acentuado no dano do miocárdio de pacientes com COVID-19, aumentando o risco de morbimortalidade. Dessa forma, a valorização da DCV como complicação associada ao vírus COVID-19, devido ao agravamento da sintomatologia da doença, é de extrema significância para a atenção básica à saúde.⁴

A presente situação exige estratégias que visem a prevenção de complicações associadas a doenças crônicas, como DCV. Portanto, os dados atuais demonstram a necessidade de atenção especial aos pacientes do grupo de risco assim como um manejo adequado das complicações cardiovasculares, visando uma rápida identificação e aplicação de tratamento adequado. Ademais, recomenda-se aos portadores de DCV a atualização das vacinas devido ao risco de infecção bacteriana secundária pelo SARS-CoV-2, assim como a adesão à dieta adequada, sono regular e atividade física, evitando o tabagismo e etilismo.²

Palavras-chave

COVID-19; Coronavírus; Pandemia; Fatores de risco; Doença Cardiovascular

Correspondência: Fernanda Gunha Ignácio •
Av. José Acácio Moreira, 787. CEP 88704-900, Tubarão, SC – Brasil
E-mail: fernandagunha@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210807>

Referências

1. Paiva KM, Hillesheim D, Rech CR, Delevatti RS, Brown RVS, Gonzáles AI, et al. Prevalence and Associated Factors of SARS by Covid-19 in Adults and Aged People with Chronic Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(5):968-75. doi: 10.36660/abc.20200955.
2. 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.
3. Normando PG, Araújo Filho JA, Fonseca GA, Rodrigues REF, Oliveira VA, Hajjar LA, et al. Reduction in Hospitalization and Increase in Mortality Due to Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):371-80. doi: 10.36660/abc.20200821.
4. Askin L, Tannirverdi O, Askin HS. The Effect of Coronavirus Disease 2019 on Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):817-22. doi: 10.36660/abc.20200273.

Carta-resposta

Agradecemos aos autores pela análise submetida “Prevalência e Fatores Associados à SRAG por COVID-19 em Adultos e Idosos com Doença Cardiovascular Crônica: Uma Análise Crítica”, em especial pela exposição de dados que reforçam os achados apresentados em nosso estudo.¹ Destaca-se também a relevância da análise em relação ao aumento das taxas de letalidade intra-hospitalar nas internações por doenças cardiovasculares (DCV) como fator potencializador da necessidade de valorização deste grupo de risco na análise das complicações associadas à COVID-19.^{2,3}

As DCV já são estabelecidas como marcadores de risco na atenção primária à saúde (APS) brasileira, com o intuito de garantir a longitudinalidade do cuidado ao usuário e o desenvolvimento de estratégias preventivas voltadas ao cuidado integral da comunidade,⁴ porém é essencial o questionamento quanto à aplicabilidade destas ações na estratégia de saúde da família (ESF). O desafio do monitoramento ao usuário como forma de gestão às DCV sugere ultrapassar o imperativo das ações que apoiam o sistema diagnóstico e terapêutico no cuidado e manejo às condições crônicas.⁵ Neste sentido, um estudo publicado recentemente, com mais de 100 milhões de participantes de todo o mundo, destaca a importância da prevenção, da detecção e do controle na atenção primária, inclusive em países de baixa e média renda, com propostas de ações como uso de mensagens de texto para acompanhar os usuários com fatores de risco.⁶

No contexto atual de enfrentamento à pandemia da COVID-19, esta discussão torna-se ainda mais relevante, pois, conforme reforçado pelos autores que realizaram a análise crítica, o agravamento da sintomatologia da COVID-19 coloca as DCV como um fator de risco importante às ações de rastreio, manejo e intervenção precoce.

Estudos sugerem a criação de propostas de modelos de cuidados às condições crônicas, como as DCV, envolvendo formação de grupos focais, que obtiveram resultados positivos na adesão da comunidade, melhora de indicadores clínicos durante o acompanhamento, adoção de prática de autocuidado e melhor análise das prioridades no planejamento em saúde.⁶ De forma similar, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou um guia de implementação para gestão de DCV na atenção primária, com propostas de triagem, avaliação e manejo de riscos neste nível de atenção e educação em saúde para profissionais quanto ao rastreio de fatores de risco, intervenções no estilo de vida e encaminhamentos necessários.⁷ Especialmente acerca do manejo em usuários com DCV e sintomas persistentes pós-COVID-19, a complexidade clínica e psicossocial proporcionada pela coexistência dessas condições implica a necessidade de um cuidado multiprofissional e de longo prazo. Finalizamos, assim, agradecendo à possibilidade de reforçar a necessidade de se rever as ações na atenção primária à saúde, em especial em nosso atual contexto de saúde.

Referências

1. Paiva KM, Hillesheim D, Rech CR, Delevatti RS, Brown RVS, Gonzáles AI, et al. Prevalence and Associated Factors of SARS by Covid-19 in Adults and Aged People with Chronic Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(5):968-75. doi: 10.36660/abc.20200955.
2. Zhang J, Lu S, Wang X, Jia X, Li J, Lei H, et al. Do Underlying Cardiovascular Diseases Have any Impact on Hospitalised Patients with COVID-19? *Heart.* 2020;106(15):1148-53. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316909.
3. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular Diseases Burden in COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;46:382-91. doi: 10.1016/j.ajem.2020.10.022.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção Clínica de Doenças Cardiovasculares, Cerebrovasculares e Renais. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006.
5. Silva PM, Lima MJ, Neves PM, Macedo ME. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Other Comorbidities in Patients with Hypertension in Portuguese Primary Health Care Populations: The PRECISE Study. *Rev Port Cardiol.* 2019; 38(6):427-437. doi: 10.1016/j.repc.2018.09.011.
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide Trends in Hypertension Prevalence and Progress in Treatment and Control from 1990 to 2019: A Pooled Analysis of 1201 Population-Representative Studies with 104 Million Participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
7. Yeoh EK, Wong MCS, Wong ELY, Yam C, Poon CM, Chung RY, et al. Benefits and Limitations of Implementing Chronic Care Model (CCM) in Primary Care Programs: A Systematic Review. *Int J Cardiol.* 2018;258:279-88. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.057.



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

Posicionamento sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra COVID-19 - 2022

Position Statement on Cardiovascular Safety of Vaccines Against COVID-19 - 2022

Realização: Grupo de Trabalho sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra a COVID-19 - Comitê científico da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Autores do Posicionamento: Humberto Graner Moreira,^{1,2} Múcio Tavares de Oliveira Júnior,^{3,4,5,6} Bruno Pereira Valdigem,^{2,7,8} Cristiane Nunes Martins,⁹ Carisi Anne Polanczyk^{10,11,12,13}

Liga de Hipertensão Arterial - Universidade Federal de Goiás,¹ Goiânia, GO – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

Centro de Infusão e Hospital Dia do InCor,³ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),⁴ São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC) - Diretoria 2022-2023,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Projeto Insuficiência Cardíaca da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Rede D'Or,⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁸ São Paulo, SP – Brasil

Biocor Instituto,⁹ Nova Lima, MG – Brasil

Programa de Pós-graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹⁰ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto Nacional de Avaliação de Tecnologia em Saúde,¹² Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,¹³ Porto Alegre, RS – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como: Moreira HG, Oliveira Júnior MT, Valdigem BP, Martins CN, Polanczyk CA. Posicionamento sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra COVID-19 - 2022. Arq Bras Cardiol. 2022; 118(4):789-796

Nota: Estes posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330. CEP 20020-907, Centro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil. E-mail: diretrizes@cardiol.br; carisi.anne@gmail.com

Posicionamento

Posicionamento sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra COVID-19 – 2022

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2022.

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Bruno Pereira Valdigem	Nada a ser declarado
Carisi Anne Polanczyk	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, Pfizer, Novartis, Roche, Amgen, Bristol. 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, Roche.
Cristiane Nunes Martins	Nada a ser declarado
Humberto Graner Moreira	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; Bayer: Xarelto; Pfizer: Eliquis; Libbs: Plenance Eze.
Mucio Tavares de Oliveira Júnior	Declaração financeira B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Sanofi Pasteur: FLUZONE Senior; Torrent: droga experimental. 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: - Astra Zeneca, Boehringer, Novartis, Torrent Pharma, Sanofi Pasteur, Merck, Biolab.

Figura Central: Posicionamento sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra COVID-19 - 2022



Arq Bras Cardiol. 2022; 118(4):789-796

Introdução

O Comitê Científico da Sociedade Brasileira de Cardiologia, por determinação do seu Conselho Administrativo, convocou em grupo de trabalho para monitorar e organizar, de forma continuada e sistemática, evidências científicas da segurança cardiovascular das vacinas contra COVID-19. O objetivo desse grupo de trabalho é reproduzir dados cientificamente sólidos, sintetizar a evidência no momento disponível, e oferecer recomendações para o cardiologista brasileiro na forma de posicionamentos da SBC.

As vacinas para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 são consideradas a abordagem mais efetiva para controlar a pandemia pelo vírus. Apesar dos tempos exíguos do desenvolvimento das vacinas contra COVID-19, cada vacina aprovada passou por todas as fases pré-clínicas e clínicas (fases I a III) de pesquisa científica.

Os mesmos critérios rigorosos de segurança aos quais esses estudos foram submetidos permanecem ativos e vigilantes na chamada “fase IV”, ou monitoramento pós-comercialização. Esta fase é fundamental para avaliar a ocorrência de eventos adversos raros que tenham relação causal com as vacinas, pois eles só ficam evidentes com a aplicação em grande número de indivíduos.

Como em outras vacinas, eventos adversos foram observados durante esta fase de monitoramento dos programas de imunização populacional contra COVID-19, alguns relacionados ao envolvimento do aparelho circulatório. A seguir, são revisadas as evidências de dois desses efeitos adversos de interesse quanto à saúde cardiovascular: trombose com trombocitopenia e miocardite induzida pela vacina.

Trombose com trombocitopenia imune induzida por vacina (VITT)

Em fevereiro de 2021, uma síndrome pró-trombótica foi descrita em um pequeno número de indivíduos após serem vacinados. Esta síndrome recebeu o nome de Trombocitopenia trombótica induzida por vacina (VITT – *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*). Duas vacinas que utilizam vetores de adenovírus foram implicadas em causar VITT:

- ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca, Universidade de Oxford e Serum Institute of India);
- Ad26.COVS.2 (Janssen; Johnson & Johnson).

Embora seja reconhecida como uma reação adversa a essas vacinas, a **incidência** real de VITT é ainda desconhecida, e evidências apontam para uma complicação rara. A maioria dos relatos descreve um pequeno número de casos entre dezenas de milhões de indivíduos vacinados.¹⁻⁴ Em janeiro de 2022, um relatório do sistema de notificação norte-americano de eventos adversos da vacina (VAERS, *Vaccine Adverse Event Reporting System*) identificou 54 casos de trombose entre mais de 14 milhões de receptores de Ad26.COVS.2, uma incidência de 3,8 por milhão (aproximadamente 1 em 263.000).^{2,3} A farmacovigilância para esses desfechos tem sido minuciosa, sugerindo que a apuração de casos tem alta confiabilidade.

Os **fatores de risco** para VITT são desconhecidos. Sexo feminino, presença de obesidade e idade entre 30 e 50 anos foram propostos como fatores de risco com base nos relatórios iniciais, mas podem refletir apenas a demografia das populações vacinadas precocemente.^{1,3-5} Nos EUA, o risco de VITT após administração de Ad26.COVS.2 foi estimada em 3,8 casos por milhão de doses na população

Posicionamento

em geral, e 9 a 10,6 casos e por milhão de doses para mulheres de 30 a 49 anos.^{2,3,6}

Embora a trombose seja a **apresentação clínica** na maioria dos casos relatados,^{1,4,7} plaquetopenia isolada também pode ocorrer.^{7,8} A trombose da veia cerebral é uma das formas mais comuns de acometimento descritas.

O **prognóstico** da VITT depende do território acometido, extensão da trombose e complicações decorrentes, e tempo para o diagnóstico. Em uma série de 220 indivíduos com VITT definitiva ou provável, a taxa de mortalidade foi de 22%.⁵ Os fatores identificados que conferem maior risco de morte incluem trombose venosa cerebral, trombocitopenia mais acentuada e complicações hemorrágicas concomitantes. Nos EUA, a mortalidade relacionada à VITT foi de 0,57 mortes por milhão de doses de Ad26.COVS.2 no geral, e de 1,8 a 1,9 mortes por milhão de doses em mulheres de 30 a 49 anos.^{2,3} Comparativamente, a taxa de mortalidade global por COVID-19 é de 1 a 2%. A incidência de trombose chega a 8% de todos os pacientes hospitalizados com COVID-19, e até 23% em indivíduos em unidades de terapia intensiva.⁹ Ainda, há evidências de que a incidência de trombose da veia cerebral em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi de 207 por milhão de casos, muito superior à incidência de casos induzidos por vacina (0,9 a 3,8 por milhão).¹⁰

Assim, existe um consenso de que os benefícios da vacinação **superam os riscos potenciais** de efeitos colaterais raros da vacina, como VITT.¹¹

Recomendações específicas:

- Uma **história prévia de tromboembolismo venoso (TEV)** ou uma predisposição para TEV **não são uma contraindicação** à vacinação com qualquer tipo de vacina. Nenhum estudo demonstrou um risco aumentado de VITT ou outras complicações trombóticas após vacinação nestes indivíduos;

- Para indivíduos que receberam uma primeira dose da vacina ChAdOx1 nCoV-19 e **não desenvolveram VITT**, a recomendação é completar o esquema vacinal com duas doses. Não há evidências de que a segunda dose, ou mesmo o reforço (*booster*), aumente o risco de complicações trombóticas. Uma revisão do banco de dados de segurança da AstraZeneca na Europa e no Reino Unido identificou uma incidência de 8,1 casos de VITT por um milhão de primeiras doses, e apenas 2,3 casos por milhão de segundas doses;¹²

- Para **indivíduos que tiveram VITT** com uma vacina de vetor de adenovírus, outra dose não deve ser administrada. Recomenda-se fazer a transição do esquema vacinal para uma vacina de RNAm;

- As evidências disponíveis **não** apoiam nenhuma avaliação clínica, laboratorial ou de imagem em **indivíduos assintomáticos** antes ou após a vacinação.¹³

Miocardite induzida por vacina

A associação entre miocardite e vacinas é descrita como um evento adverso raro, cuja incidência é observada mais

frequentemente após vacinação contra varíola, influenza e hepatite B. Entre 1990 e 2018, apenas 0,1% das mais de 620 mil notificações de reações adversas pós-vacinas foram atribuíveis à miopericardite nos EUA.¹⁴

Em julho de 2021, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) relatou uma possível associação entre as vacinas de RNAm para SARS-CoV-2 e casos de miocardite e pericardite. As duas vacinas que utilizam a tecnologia de RNAm e foram associadas a miocardite são:

- BNT162b2 (Pfizer);
- mRNA-1273 (Moderna).

Inicialmente, foi estimada uma taxa de 32,4 casos por milhão de doses aplicadas, chegando até a 66,7 por milhão após a segunda dose entre homens de 12 e 17 anos. A incidência diminuía significativamente com o aumento da idade e era marcadamente mais baixa entre mulheres de todas as idades.¹⁵

Após relatos iniciais de miopericardite nesse grupo etário (de 12 a 17 anos), houve uma maior atenção nas políticas de segurança e vigilância para este efeito adverso. Nos últimos meses, estudos de base populacional foram publicados sobre a ocorrência desse evento pós-vacinação para SARS-CoV-2, descritos a seguir e resumidos na Tabela 1.

- Witberg et al.¹⁶ identificaram 54 casos confirmados de miocardite, de acordo com os critérios do CDC, entre mais de 2,5 milhões de indivíduos vacinados e monitorados por uma organização de saúde de Israel. Entre os pacientes com miocardite, 37 (69%) foram diagnosticados entre três e cinco dias após a segunda dose da vacina. A incidência geral estimada de miocardite (aferida até 42 dias após a primeira dose de vacina) foi de 2,13 casos por 100.000 pessoas. Essas taxas foram maiores entre homens de 16 e 29 anos, 10,7 casos por 100.000 pessoas. A maioria dos casos de miocardite foi classificada como leve (76%) ou moderada (22%), e houve um caso associado a choque cardiogênico. Aqueles que apresentavam disfunção ventricular esquerda na admissão (29%) apresentaram recuperação da função ventricular no seguimento (mediana de 83 dias);

- Mevorach et al.¹⁷ relataram 136 casos de miocardite, definidos segundo critérios da *Brighton Collaboration* e do CDC, entre 5,1 milhões de indivíduos vacinados com duas doses de BNT162b2 mRNA (Pfizer) em Israel. Desses, 117 (86%) ocorreram após a segunda dose, e 81% deles foram internados nos primeiros sete dias após a vacinação. A incidência geral foi de 0,35 casos por 100 000 pessoas nos primeiros 21 dias após a primeira dose, e 2,10 casos por 100.000 pessoas após a segunda dose. A incidência entre homens foi maior, chegando a 0,6 casos por 100 000 pessoas após a primeira dose, e 3,8 casos por 100 000 pessoas após segunda dose. A incidência aumentou para 1,3 e 15,1 por 100.000 pessoas após a primeira e a segunda dose, respectivamente, entre adolescentes do sexo masculino de 16 a 19 anos. A razão da comparação da incidência de miocardite entre vacinados e não vacinados após a segunda dose foi de 2,4 (IC 95% 1,1 a 5,0). Entre esses casos identificados, 95% tiveram um curso benigno e autolimitado, e um óbito ocorreu. Recentemente, os mesmos autores investigaram os casos de hospitalizações por

Tabela 1 – Características dos estudos populacionais avaliando miocardite ou miopericardite associada às vacinas contra COVID-19 que utilizam RNAm

Autores	País	População do Estudo	Indivíduos vacinados com vacina RNAm	Casos de miocardite confirmada	Evento/ 100.000 vacinados (taxa bruta)	Óbitos	Vacina BTN162b2 (Pfizer)	Vacina mRNA1273 (Moderna)
Witberg et al. ¹⁶	Israel	Banco de dados de serviço de saúde de Israel, usuários com idade ≥ 16 anos	2.558.421	54	2,1	1	100%	
Mevorach et al. ¹⁷	Israel	Banco de dados do Ministério da Saúde de Israel, população com idade ≥ 16 anos	5.125.635	136	2,4	1	100%	
Husby et al. ¹⁹	Dinamarca	Coorte populacional, idade ≥ 12 anos	3.981.109	69	1,7	0	87%	13%
Chua et al. ²⁰	Hong Kong	Dados populacionais que incluiu chineses de 12 a 17 anos	178.163	33	18,5	0	100%	
Patone et al. ²¹	Grã-Bretanha	Dados do English National Immunisation (NIMS) Database, população ≥ 16 anos	17.999.580	169	0,9	25*	94%	6%
Oster et al. ²³	EUA	Registro de vigilância Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), idade ≥ 12 anos	192.405.448	1626	0,85	0	70%	30%
Simone et al. ²⁴	EUA	Dados do Kaiser Permanente Southern California – idade ≥ 18 anos	2.392.924	15	0,58	0	50%	50%
Montgomery et al. ²⁶	EUA	Dados do US Military Health Service, idade entre 20 e 51 anos	2.810.000	23	0,8	0	Não disponível	

* Qualquer morte registrada tendo "miocardite" entre as causas, nos primeiros 28 dias após a primeira ou segunda dose da vacina.

miocardite entre adolescentes de 12 a 15 anos e encontraram 13 casos que poderiam ser relacionados à vacina pelo critério temporal.¹⁸ O risco de miocardite entre adolescentes do sexo masculino foi de 0,56 casos por 100 000 após a primeira dose e 8,09 casos por 100 000 após a segunda dose, e entre as mulheres da mesma idade, 0 casos por 100 000 após a primeira dose e 0,69 casos por 100.000 após a segunda dose;

- Utilizando dados do sistema nacional de monitoramento de saúde da Dinamarca, Husby et al.¹⁹ acompanharam 4,9 milhões de indivíduos acima de 12 anos, entre outubro de 2020 e outubro de 2021, e observaram 269 novos casos de miocardite no período. Entre os 3 482 295 indivíduos vacinados com BNT162b2 (Pfizer), 48 desenvolveram miocardite ou miopericardite nos primeiros 28 dias após a vacina. A incidência absoluta foi de 1,4 por 100.000 vacinados. O risco de miocardite não foi significativamente diferente entre vacinados e não vacinados na análise primária de 28 dias após a vacinação [hazard ratio (HR) ajustada 1,34, intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,90 a 2,00], mas foi significativamente maior quando essa foi feita dentro de um período mais curto, 14 dias pós-exposição (HR 1,89, IC95% 1,23 a 2,90). Diferentemente de outras coortes, o risco de miocardite foi maior entre mulheres do que homens. Entre os 498.814 indivíduos que receberam mRNA-1273 (Moderna), 21 desenvolveram miocardite ou miopericardite nos primeiros 28 dias (incidência 4,2 por

100.000 indivíduos vacinados; HR 3,92, IC95% 2,30 a 6,68). A taxa de risco ajustada na população entre 12 e 39 anos foi de 1,48 (IC95% 0,74 a 2,98) com BNT162b2, e 5,24 (IC95% 2,47 a 11,12) com mRNA-1273. Houve apenas uma morte, e a apresentação clínica, em geral, foi similar aos casos de miocardite ou miopericardite entre não vacinados;

- Em Hong Kong, Chua et al.²⁰ reportaram 33 casos de miocardite e/ou pericardite entre 178.163 adolescentes de 12 a 17 anos vacinados com BNT162b2 (Pfizer). Destes casos, 29 (87,9%) eram do sexo masculino, e a maioria (81,8%) desenvolveu miocardite/pericardite aguda após a segunda dose. A incidência geral foi de 18,5 por 100 000 adolescentes vacinados. Entre os jovens do sexo masculino, a incidência após a primeira e a segunda dose foi 5,57 e 37,32 por 100 000 pessoas vacinadas, respectivamente. Todos os casos foram leves e se recuperaram espontaneamente;

- Patone et al.²¹ avaliaram os riscos de miocardite, pericardite e arritmias cardíacas associadas à vacinação contra COVID-19 versus infecção por SARS-Cov2. Eles avaliaram mais de 38,6 milhões de adultos ingleses, e observaram que 0,001% dos indivíduos tiveram miocardite nos primeiros 28 dias após qualquer dose de vacina. Neste período, houve um caso excedente de miocardite para vacina BNT162b2 (Pfizer), e seis casos excedentes com mRNA-1273 (Moderna) para cada um milhão de indivíduos vacinados. Mesmo este risco aumentado

Posicionamento

em 10 casos para cada um milhão de vacinados após uma segunda dose de mRNA-1273, essa taxa ainda foi menor do que os 40 casos de miocardite para cada 1 milhão de indivíduos com teste positivo para SARS-CoV2. Os mesmos autores ampliaram a análise para 42 milhões de britânicos vacinados [dados em pré-publicação (*preprint*)²²], mostrando resultados semelhantes com a dose de reforço das vacinas. Em homens com idade <40 anos, os riscos de miocardite relacionada à infecção por SARS-CoV-2 e à vacinação foram semelhantes, exceto com a vacina mRNA-1273, que ofereceu maior risco de miocardite do que aquele relacionado à infecção pelo SARS-CoV-2;

- Mais recentemente, em uma análise detalhada de casos de miocardite nos EUA, Oster et al.²³ concluíram que o risco de miocardite após vacinas de RNAm foi maior após a segunda dose entre adolescentes e jovens do sexo masculino. Entre 192 405 448 americanos que receberam um total de 354 100 845 doses de vacina contra COVID-19 com base em RNAm, foram identificados 1 626 casos de miocardite. A maioria dos casos (82%) foi em indivíduos do sexo masculino. Com relação à BNT162b2 (Pfizer), a incidência foi de 70,6 por cada milhão de doses aplicadas entre homens de 12 a 15 anos; 105,9 por milhão em homens de 16 a 17 anos, e 52,4 por milhão de doses aplicadas em homens de 18 a 24 anos. A maioria dos casos foi considerada leve a moderada, com boa evolução. Até a publicação, havia duas notificações de óbitos potencialmente devido à miocardite que ainda estavam sob investigação.

Outros estudos, também nos EUA, já haviam relatado uma incidência de 0,58 para cada 100.000 casos num período de observação de 10 dias após a segunda dose de ambas as vacinas de RNAm;²⁴ e uma estimativa de 6,3 casos excedentes de miocardite para cada um milhão de doses aplicadas, nas primeiras 3 semanas após vacinação com RNAm, em indivíduos entre 12 e 39 anos.²⁵ Em militares norte-americanos, a taxa foi de 0,8 para cada 100.000 doses aplicadas, todas em homens.²⁶

A comparação direta dos estudos acima apresenta limitação, pois cada um traz uma peculiaridade, quer seja nos critérios diagnósticos, período considerado, diferentes faixas etárias incluídas, além de diferenças metodológicas no cálculo do risco (absoluto ou em excesso). Ainda, em muitas análises, há uma variável que não foi estudada, que é a preexistência de miocardite, quer seja por COVID-19 ou por outras causas. Ainda assim, o conjunto de evidências sugere que o risco de miocardite aguda associada à vacinação para COVID-19 é real e tem incidência muito baixa, e é mais comumente relatada em jovens do sexo masculino.

Os **mecanismos fisiopatológicos** da inflamação e injúria miocárdicas observadas com vacinas de RNAm contra COVID-19 não estão bem estabelecidos, mas podem estar relacionados à sequência genética que codifica a proteína spike do vírus SARS-CoV-2 ou à resposta imune (reações de hipersensibilidade, por exemplo) a essas vacinas. O fato de as maiores taxas serem observadas em jovens do sexo masculino, e principalmente após a segunda dose, apoiam a hipótese de uma resposta imune mal adaptada, que pode ter influência dos hormônios sexuais.

A **apresentação clínica** é similar a um quadro clássico de miocardite aguda, e inclui dor torácica, acompanhado de dispnéia ou falta de ar. Além disso, a troponina está elevada

em quase a totalidade dos casos, e aproximadamente 70% possuem alguma alteração ao eletrocardiograma. Disfunção sistólica aguda, com queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foi reportada em 6 a 12% dos casos.^{20,23,27,28}

O prognóstico da miocardite relacionada à vacina é muito favorável: na maioria dos casos, é autolimitada, com resolução dos sintomas e normalização dos exames laboratoriais e eletrocardiograma/ecocardiograma ao longo do seguimento. Na maior revisão de casos publicada, Kohli et al.²⁷ relataram que as complicações graves com risco de vida devido permanecem extremamente raros.

Por outro lado, é preciso colocar sempre em perspectiva a magnitude dos benefícios da vacinação para toda população, quando se avalia os potenciais eventos adversos relacionados. No estudo britânico já citado, a taxa de miocardite associada à infecção pelo SARS-CoV2 com 28 dias de exposição foi de 30 casos por milhão para a população em geral, e este número chegava a 73 casos por milhão em homens acima de 40 anos.²² Ou seja, **a taxa de miocardite associada à COVID-19 excede a taxa observada com as vacinas na maioria dos levantamentos populacionais. A exceção ainda são homens mais jovens, particularmente adolescentes, nos quais o risco de miocardite associada às vacinas excede a taxa de miocardite por COVID-19 na mesma faixa etária.**^{21,22} **Ainda assim, quando comparadas às taxas de mortalidade da infecção pelo vírus SARS-Cov2 (0,1 a 1,0 por 100.000 indivíduos entre 12 e 29 anos), bem como o risco de hospitalização, o benefício geral da vacina supera o risco de miocardite por ela induzida.**

Importante ressaltar que os indivíduos infectados pelo Sars-Cov2 têm risco aumentado para outras condições cardiovasculares que não só aquelas descritas como eventos adversos da vacinação (trombose e miocardite ou miopericardite). Abbasi et al.²⁹ estimaram a ocorrência extra de eventos atribuídos a COVID-19 em um período de 12 meses comparado a grupo de controle (que não tiveram COVID-19). Para cada 1 000 pessoas, COVID-19 foi associada a um extra de: 45 casos de qualquer evento cardiovascular, 23 casos de eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade por todas as causas), 20 casos de arritmias e 11 casos de fibrilação atrial, 12 casos de insuficiência cardíaca, 10 casos de evento tromboembólicos (5,5 embolias pulmonares e 4 tromboes venosas profundas), 7 casos de doença cardíaca isquêmica (5,3 síndromes coronarianas agudas, 3 infartos do miocárdio e 2,5 anginas), 4 casos de acidente vascular cerebral, 1,23 casos de doença inflamatória cardíaca ou pericárdica.²⁹

Analisando dados epidemiológicos, Gargano et al.³⁰ concluíram que os benefícios proporcionados pela vacinação (prevenir a doença provocada pelo SARS-Cov2, ou hospitalizações, internações em UTI e óbitos associados) superaram os riscos de miocardite decorrente da vacina em todas as populações para as quais a vacinação foi recomendada. O equilíbrio risco *versus* benefício variou com a idade e sexo. Para cada um milhão de homens entre 12 e 29 anos que receberam uma segunda dose de vacina de RNAm, poderiam ser evitados 11 000 casos de COVID-19, 560 hospitalizações, 138 internações em UTI, e seis mortes, em comparação com 39 a 47 casos esperados de miocardite nessa mesma população.³¹

Ainda, evidências mostram que a vacinação com a BNT162b2 (Pfizer) tem eficácia de 91% contra Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) em adolescentes com idades entre 12 e 18 anos, e protege contra os cursos clínicos mais graves da síndrome.³² MIS-C é observada a uma taxa de 316 por 1 milhão de casos de SARS-CoV-2,³³ com predomínio do sexo masculino,³⁴ e frequentemente resulta em internações prolongadas e necessidade de cuidados intensivos, ao contrário da maioria dos casos leves de miocardite associada à vacina.

Por fim, mesmo numa fase de escalada da variante Ômicron, quando novos questionamentos podem surgir sobre os riscos *versus* benefícios da vacinação em crianças e adolescentes jovens, uma série de estudos publicados mais recentemente concluíram que a vacinação com RNAm (particularmente BNT162b2/Pfizer), especialmente quando reforçada com uma terceira dose, permanece altamente eficaz contra formas graves da COVID-19, incluindo morte.³⁵ Ainda, a terceira dose da vacina confere eficácia de 82% em evitar atendimentos de urgência e emergência, e 90% em prevenir hospitalizações.³⁶ Ou seja, as doses de reforço ainda oferecem proteção adicional contra formas graves tanto das variantes Ômicron quando Delta,³⁰ que, não podemos negligenciar, ainda circula em nosso meio. A Tabela 1 descreve as características dos estudos populacionais avaliando miocardite ou miopericardite associada às vacinas contra COVID-19 que utilizam RNAm.

Manejo da suspeita de miocardite ou miopericardite associada à vacina

A suspeita de miocardite ou miopericardite deve ser considerada em pacientes vacinados com a BNT162b2 (Pfizer) ou a mRNA-1273 (Moderna) que apresentem sintomas de dor ou desconforto torácico (sintoma predominante), dispneia ou taquipneia, fadiga, palpitações, síncope, inapetência, letargia e tenham sido submetidos a eletrocardiograma, ecocardiograma, dosagem de troponina e ressonância magnética nuclear, excluindo-se a suspeita de outra causa.³⁷ Em nenhum dos estudos, foram feitas análises ou revisões comparando os tipos de tratamento administrado, e em quase todos o tratamento foi conservador. Além dos cuidados gerais, a maioria dos pacientes

recebeu ibuprofeno, alguns receberam corticosteroides, e uma minoria corticoide e imunoglobulina. Para pacientes com disfunção sistólica induzida pela miocardite, podemos inferir que foi empregada terapia usual com betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão de angiotensina ou um bloqueador de angiotensina II ou o sacubitril/valsartan, mais um antagonista de receptor de mineralocorticoide, e talvez um inibidor de SGLT2.^{23,24,29,38}

Conclusões

As vacinas contra COVID-19 são seguras e seus benefícios superam em larga escala os riscos de efeitos adversos relacionados. Os principais efeitos adversos cardiovasculares associados a essas vacinas são a VITT e a miocardite. Ao passo em que o primeiro está associado às vacinas que utilizam vetor de adenovírus, o segundo é observado entre as vacinas com tecnologia de RNAm.

Miocardite associada à vacina permanece um evento adverso raro, embora a incidência entre adolescentes do sexo masculino possa chegar até 107 casos por milhão de doses, e excede a incidência de miocardite associada à COVID-19 na mesma parcela da população.

No entanto, como o curso clínico da miocardite associada à vacina é geralmente leve e autolimitada, mesmo entre os adolescentes do sexo masculino, a totalidade do efeito protetor da vacinação contra COVID-19, particularmente na prevenção de COVID-19 grave, hospitalização, MIS-C e morte, continua a exceder claramente o risco de miocardite induzida.

Na faixa etária pediátrica, os benefícios vão além daqueles diretamente relacionados à saúde do próprio paciente, também diminuindo a transmissão da COVID-19 nessa faixa etária e, de forma indireta, para indivíduos mais velhos. A vacinação reduz a necessidade de medidas de mitigação nas escolas, minimizando as interrupções na educação das crianças e a manutenção de seu bem-estar geral, saúde e segurança.

Agradecimentos

À Danielle Borim Rodrigues por todo apoio e competência na supervisão do grupo na realização deste trabalho.

Referências

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia After ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
- See I, Lale A, Marquez P, Streiff MB, Wheeler AP, Tepper NK, et al. Case Series of Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome After COVID-19 Vaccination-United States, December 2020 to August 2021. *Ann Intern Med*. 2022:M21-4502. doi: 10.7326/M21-4502.
- See I. Updates on Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) [Internet]. Advisory Committee on Immunization Practices. Washington: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 16 Mar 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/02-COVID-See-508.pdf>
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia After ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124-30. doi: 10.1056/NEJMoa2104882.
- Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med* 2021; 385:1680.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1964-5. doi: 10.1056/NEJMc2105869.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325(24):2448-56. doi: 10.1001/jama.2021.7517.
- Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2202-11. doi: 10.1056/NEJMoa2105385.

Posicionamento

9. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1178-91. doi: 10.1002/rth2.12439.
10. Bikdeli B, Chatterjee S, Arora S, Monreal M, Jimenez D, Krumholz HM, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the U.S. Population, after Adenovirus-Based SARS-CoV-2 Vaccination, and After COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(4):408-11. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.001.
11. Mahase E. AstraZeneca Vaccine: Blood Clots are "extremely rare" and Benefits Outweigh Risks, Regulators Conclude. *BMJ*. 2021;373:n931. doi: 10.1136/bmj.n931.
12. Bhuyan P, Medin J, Silva HG, Yadavalli M, Shankar NK, Mullerova H, et al. Very Rare Thrombosis with Thrombocytopenia after Second AZD1222 Dose: A Global Safety Database Analysis. *Lancet*. 2021;398(10300):577-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01693-7.
13. Elalamy I, Gerotziakas G, Alamowitch S, Laroche JP, Van Dreden P, Ageno W, et al. SARS-CoV-2 Vaccine and Thrombosis: An Expert Consensus on Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):982-991. doi: 10.1055/a-1499-0119.
14. Su JR, McNeil MM, Welsh KJ, Marquez PL, Ng C, Yan M, et al. Myopericarditis after Vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2018. *Vaccine*. 2021;39(5):839-45. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.046.
15. Daley M, Oster M, Shimabukuro T, Lee G, Wallace M, Oliver S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines [Internet]. Washington: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 16 Mar 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>
16. Witberg C, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2132-39. doi: 10.1056/NEJMoa2110737.
17. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine Against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2140-9. doi: 10.1056/NEJMoa2109730...
18. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Hasin T, Bromberg M, Goldberg L, et al. Myocarditis after BNT162b2 Vaccination in Israeli Adolescents. *N Engl J Med*. 2022;386(10):998-9. doi: 10.1056/NEJMc2116999.
19. Husby A, Hansen J V, Fosbøl AE, Thiesens EM, Madsen M, Thomsen RW et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ* 2021;375:e068665. doi:10.1136/bmj-2021-068665.
20. Chua GT, Kwan MYW, Chui CSL, Smith RD, Cheung EC, Tian T, et al. Epidemiology of Acute Myocarditis/Pericarditis in Hong Kong Adolescents Following Comirnaty Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2021:ciab989. doi: 10.1093/cid/ciab989.
21. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. J. Risks of Myocarditis, Pericarditis, and Cardiac Arrhythmias Associated with COVID-19 Vaccination or SARS-CoV-2 Infection. *Nat Med*. 2022;28(2):410-22. doi: 10.1038/s41591-021-01630-0.
22. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risk of Myocarditis Following Sequential COVID-19 Vaccinations by Age and Sex. *medRxiv*. Published online December 25, 2021. doi:10.1101/2021.12.2.21268276.
23. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022;327(4):331-40. doi: 10.1001/jama.2021.24110.
24. Simone A, Herald J, Chen A, et al. Acute myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination in adults aged 18 years or older. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1668-1670.
25. Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Surveillance for Adverse Events after COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021;326(14):1390-9. doi: 10.1001/jama.2021.15072.
26. Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, Collins L, et al. Myocarditis Following Immunization with mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1202-6. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2833.
27. Kohli U, Desai L, Chowdhury D, Harahsheh AS, Yonts AB, Ansong A, et al. mRNA Coronavirus-19 Vaccine-Associated Myopericarditis in Adolescents: A Survey Study. *J Pediatr*. 2021:S0022-3476(21)01231-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.12.025.
28. Das BB, Kohli U, Ramachandran P, Nguyen HH, Greil G, Hussain T, et al. Myopericarditis after Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccination in Adolescents 12 to 18 Years of Age. *J Pediatr*. 2021;238:26-32.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.07.044.
29. Abbasi J. The COVID Heart-One Year after SARS-CoV-2 Infection, Patients Have an Array of Increased Cardiovascular Risks. *JAMA*. 2022. doi: 10.1001/jama.2022.2411. Epub ahead of print.
30. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(27):977-82. doi: 10.15585/mmwr.mm7027e2.
31. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(2):52-8. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e1.
32. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2116420. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16420.
33. CDC COVID Data Tracker [Internet]. Washington: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2002 Mar 16]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.
34. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, et al. COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(4):132-8. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e2.
35. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, Rowley EA, Griggs EP, Gaglani M, et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(4):139-45. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e3.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 Vaccine Effectiveness in adolescents Aged 12-17 Years and Interim Public Health Considerations for Administration of a Booster dose [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [cited 2002 Mar 16]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-considerations-for-booster-doses-in-adolescents-Feb%202022.pdf>
37. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, Azevedo CF, Campbell MJ, Darty SN, et al. Patients with Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1196-1201. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2828.
38. Gluckman TJ, Bhavane NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003



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

Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022

Joint Guideline on Venous Thromboembolism – 2022

Realização: Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIC/SBC), Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV) e Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN)

Coordenadoras da Diretriz: Ana Cristina Lopes Albricker, Cláudia Maria Vilas Freire, Simone Nascimento dos Santos

Autores da Diretriz: Ana Cristina Lopes Albricker,¹ Cláudia Maria Vilas Freire,² Simone Nascimento dos Santos,^{3,31} Monica Luiza de Alcantara,⁴ Mohamed Hassan Saleh,⁵ Armando Luis Cantisano,^{6,7} José Aldo Ribeiro Teodoro,⁸ Carmen Lucia Lascasas Porto,⁹ Salomon Israel do Amaral,¹⁰ Orlando Carlos Gloria Veloso,¹¹ Ana Cláudia Gomes Pereira Petisco,⁵ Fanilda Souto Barros,¹² Márcio Vinícius Lins de Barros,¹³ Adriano José de Souza,¹⁴ Marcone Lima Sobreira,¹⁵ Robson Barbosa de Miranda,¹⁶ Domingos de Moraes,¹⁷ Carlos Gustavo Yuji Verrastro,¹⁸ Alexandre Dias Maçano,¹⁹ Ronaldo de Souza Leão Lima,²⁰ Valdair Francisco Muglia,²¹ Cristina Sebastião Matushita,^{22,23} Rafael Willain Lopes,²⁴ Artur Martins Novaes Coutinho,²⁵ Diego Bromfman Pianta,²² Alair Augusto Sarmet Moreira Damas dos Santos,²⁶ Bruno de Lima Naves,²⁷ Marcelo Luiz Campos Vieira,^{28,29} Carlos Eduardo Rochitte^{24,29,30}

Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH),¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),² Belo Horizonte, MG – Brasil

Eccos Diagnóstico Cardiovascular Avançado,³ Brasília, DF – Brasil

Hospital Quinta D'Or, Rede D'Or São Luiz,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Barra D'Or,⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Ecovital,⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

PRENOTO Clínica Médica e Diagnóstica,⁸ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),⁹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Samaritano,¹⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

UnitedHealth Group (UHG),¹¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Angiolab Vitória, Laboratório Vascular,¹² Vitória, ES – Brasil

Rede Mater Dei de Saúde,¹³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Ecocenter Medicina Diagnóstica,¹⁴ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP),¹⁵ Botucatu, SP – Brasil

Clínica Fluxo de Cirurgia Vascular,¹⁶ São Bernardo do Campo, SP – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹⁸ São Paulo, SP – Brasil

RA Sabin Medicina Diagnóstica,¹⁹ Brasília, DF – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),²⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade de São Paulo (USP),²¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (InsCer) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS),²² Porto Alegre, RS – Brasil

Medicina Nuclear Joinville São Marcos Diagnósticos,²³ Joinville, SC – Brasil

Hospital do Coração (Hcor),²⁴ São Paulo, SP – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,²⁵ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal Fluminense (UFF),²⁶ Niterói, RJ – Brasil

Hospital Madre Teresa,²⁷ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,²⁸ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),²⁹ São Paulo, SP – Brasil

DASA-ALTA,³⁰ São Paulo, SP – Brasil

Hospital DF Star, Rede D'Or,³¹ Brasília, DF – Brasil

[†] In memoriam.

Diretrizes

Esta diretriz deverá ser citada como: Albricker ACL, Freire CMV, Santos SN, Alcantara ML, Saleh MH, Cantisano AL, et al. Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022. Arq Bras Cardiol. 2022; 118(4):797-857

Nota: Estas diretrizes 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

Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2021/2022.

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Adriano José de Souza	Nada a ser declarado
Alair Augusto Sarret Moreira Damas dos Santos	Nada a ser declarado
Alexandre Dias Mançano	Nada a ser declarado
Ana Cláudia Gomes Pereira Petisco	Nada a ser declarado
Ana Cristina Lopes Albricker	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: curso sobre risco cardiovascular no INCOR.
Armando Luis Cantisano	Nada a ser declarado
Artur Martins Novaes Coutinho	Nada a ser declarado
Bruno de Lima Naves	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. 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; Apsen: Dobeven; Servier: Daflon.
Carlos Eduardo Rochitte	Nada a ser declarado
Carlos Gustavo Yuji Verrastro	Nada a ser declarado
Carmen Lucia Lascasas Porto	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; Pfizer: Eliquis; Boehringer Ingelhem: Pradaxa Estudos fase III. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Xarelto; Pfizer: Eliquis; Boehringer Ingelhem: Pradaxa Estudos fase III. 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: pesquisa.
Cláudia Maria Vilas Freire	Nada a ser declarado
Cristina Sebastião Matushita	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: - GE HealthCare: aula PET-CT PSMA e Aplicação médica da CZT; R2/IBF: aula PET-CT 18-PSMA/1007; AMB: aula sobre Medicina Nuclear.

Diretrizes

Diego Bromfman Pianta	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: - GE Healthcare: aula PET-CT PSMA em câncer de próstata; R2/IBF: aula PET-CT 18F-PSMA em câncer de próstata.
Domingos de Moraes	Nada a ser declarado
Faniida Souto Barros	Nada a ser declarado
José Aldo Ribeiro Teodoro	Nada a ser declarado
Marcelo Luiz Campos Vieira	Nada a ser declarado
Márcio Vinícius Lins de Barros	Nada a ser declarado
Marcene Lima Sobreira	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Sanofi: Enoxaparina e TEV; Bayer: Rivaroxabana e TEV; Pfizer: Apixabana e TEV. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer: Apixaban e Doença arterial periférica; Venosan: Ready Wrap é doença venosa crônica; Bayer: Rivaroxabana e TEV. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Sanofi: TEV.
Mohamed Hassan Saleh	Nada a ser declarado
Monica Luiza de Alcantara	Nada a ser declarado
Orlando Carlos Gloria Veloso	Nada a ser declarado
Rafael Willain Lopes	Nada a ser declarado
Robson Barbosa de Miranda	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: - Mindray Brasil: Equipamentos de diagnóstico. Outros relacionamentos Participação societária de qualquer natureza e qualquer valor economicamente apreciável de empresas na área de saúde, de ensino ou em empresas concorrentes ou fornecedoras da SBC: - Área de Ensino: Curso de Ecografia Vascular com Doppler.
Ronaldo de Souza Leão Lima	Nada a ser declarado
Salomon Israel do Amaral	Nada a ser declarado
Simone Nascimento dos Santos	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: - Johnson e Abbott: Eco intracardiaco.
Valdair Francisco Muglia	Nada a ser declarado

Sumário

Introdução	801
1. Fisiopatologia e Diagnóstico Clínico e Laboratorial do Tromboembolismo Venoso.....	802
1.1. Introdução.....	802
1.2. Fisiopatologia.....	802
1.3. Diagnóstico Clínico e Laboratorial	803
1.3.1. Dosagem do D-dímero.....	803
2. Alterações Ecocardiográficas no Tromboembolismo Pulmonar.....	805
2.1. Introdução.....	805
2.2. Ecocardiograma em Tromboembolismo Pulmonar (TEP) de Baixo Risco.....	805
2.3. Ecocardiograma em Tromboembolismo Pulmonar de Alto Risco	807
2.4. Recomendações.....	813
3. Ultrassonografia Vascular no Diagnóstico da Trombose Venosa Profunda	813
3.1. Sinais Ultrassonográficos da Trombose Venosa: Modo B e Doppler.....	813
3.1.1. Metodologia de Realização do Exame – Aspectos Técnicos.....	813
3.2. Protocolos de Realização de USV na TVP.....	822
3.3. Protocolos de Exame.....	823
3.3.1. Exame Completo de USV.....	823
3.3.2. Exame de Ultrassom de Compressão Completo das Veias dos Membros Inferiores.....	826
3.3.3. Exame de ultrassom de compressão estendido (3 pontos).....	826
3.3.4. Exame de Ultrassom de Compressão de 2 Pontos.....	826
3.4. Diagnóstico Diferencial	827
3.5. Recomendações.....	827
3.6. Como Descrever o Laudo do Exame	827
4. Ultrassonografia Vascular no Diagnóstico da recorrência de trombose venosa profunda e “síndrome pós-trombótica”	829
4.1. Recorrência de trombose venosa (RTV).....	829
4.2. Diagnóstico Ultrassonográfico da Recorrência de Trombose	830
4.3. Síndrome Pós-trombótica.....	831
4.3.1. Fisiopatologia	831
4.3.2. Quadro Clínico.....	831
4.3.3. Diagnóstico	831
5. Protocolos de Seguimento com a Ultrassonografia Vascular após a Trombose Venosa Profunda.....	834
5.1. Introdução.....	834
5.2. Recanalização	834
5.3. Recorrência da Trombose.....	834
5.4. Insuficiência Valvular.....	834
5.5. Discussão.....	834
5.5.1. Primeiro USV Negativo.....	834
5.5.2. Trombose Proximal x Distal	834
5.5.3. Recorrência de Trombose Venosa Profunda	836
5.4. Recomendações.....	836
6. Diagnóstico do Tromboembolismo Pulmonar por Angiotomografia, Angio-RM e Angiografia Pulmonar.....	837
6.1. Angiotomografia de Tórax (Angio-TC)	837
6.1.1. Técnica e Protocolos de Exames	837
6.3. Gerações Antigas de Tomógrafos	838
6.4. Critérios Diagnósticos.....	838
6.5. Critérios Prognósticos.....	840
6.6. Contraindicação e Situações Especiais.....	840
6.7. Angiorressonância Magnética (Angio-RM).....	841
6.8. Angiografia Digital com Subtração	842
6.9. Recomendações.....	842

7. Cintilografia Pulmonar.....	842
7.1. Evidências	842
7.1.1. Introdução.....	842
7.1.2. Evidências Relacionadas aos Critérios de Interpretação dos Exames	843
7.1.3. Acurácia Diagnóstica.....	843
7.1.4. Indicações da Cintilografia Pulmonar por Limitações da Angiotomografia Pulmonar	845
7.1.5. Protocolo	845
7.1.6. Reconstrução de imagens	846
7.1.7. Interpretação.....	846
7.1.8. Tromboembolismo Pulmonar Crônico	846
7.1.9. Achados Diagnósticos Adicionais	847
7.1.10. Pitfalls na Interpretação de Estudos V/Q.....	847
7.1.11. O Futuro da Avaliação de EP por Técnicas de Medicina Nuclear.....	847
7.1.12. Algoritmo Clínico para Investigação de Pacientes com Suspeita de TEP	848
7.1.13. Algoritmo Diagnóstico	849
7.1.14. Conclusões	850
Referências.....	850

Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) manifesta-se como tromboembolismo pulmonar (TEP) e/ou trombose venosa profunda (TVP), fazendo parte de um mesmo espectro de doença e apresentando os mesmos fatores de risco. É a terceira causa mais frequente de síndrome cardiovascular aguda no mundo, com potencial risco de vida.^{1,2}

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde coletados entre os anos de 2010 e 2021, o número de internações relacionadas ao TEV ultrapassou 520 mil, com um total de mais de 67.000 óbitos entre 2010 e 2019.³

Apresenta um alto índice de mortalidade, sendo que aproximadamente 34% dos pacientes acometidos morrem subitamente ou em poucas horas após a primeira manifestação, ou seja, antes mesmo de receberem qualquer tipo de tratamento.

Quase 2/3 dos casos de TEV manifestam-se por TVP isolada, sendo a maioria trombose das veias proximais do membro inferior e um terço por TEP.²

Na literatura, diversos estudos relacionam a presença de TEV com a variação climática. No Brasil, Ohki et al.⁴ relataram maior incidência de TEV nos estados do Sul, onde as temperaturas são mais baixas. A incidência de casos de TEV nesses locais apresentou uma média de 2,86 para cada 100.000 habitantes.⁴

Tal síndrome clínica aumenta exponencialmente com a idade, mesmo com a aplicação de estratégias de prevenção.⁵ As mulheres são mais comumente afetadas na juventude, sobretudo no puerpério. Durante a gestação, o uso do tabaco, a trombofilia e/ou a história prévia de TEV aumentam o risco nesse grupo de pacientes. Outras situações, como imobilidade prolongada, obesidade, neoplasias, cirurgias de grande porte com tempo anestésico prolongado, politraumatismos, varizes de membros inferiores, terapia de reposição hormonal e doenças cardiovasculares, são consideradas de risco para TEV, reconhecendo-se que há variação na predição do risco entre essas causas.²

A etnia é considerada um fator de risco para TEV, com uma incidência significativamente maior entre caucasianos e afro-americanos e menor entre hispânicos e asiáticos. De modo geral, aproximadamente 25-50% dos pacientes que apresentam o primeiro episódio de TEV têm condição idiopática, sem um fator de risco facilmente identificável. A mortalidade precoce no TEV está fortemente associada ao acometimento pulmonar, na forma de TEP, além de idade avançada, neoplasias e doença cardiovascular subjacente.²

O índice de recorrência é relevante, e os casos não fatais podem cursar com sequelas como hipertensão pulmonar nos casos de TEP crônico ou síndrome pós-trombótica na TVP. Notadamente, houve uma redução dos óbitos por conta da melhor condução diagnóstica e terapêutica após a publicação de posicionamentos e diretrizes internacionais sobre o tema.⁴

O diagnóstico de TEV pode não ser tão objetivo; portanto, é necessário foco na abordagem diagnóstica de TEP e TVP, visto que a falha no diagnóstico correto pode ser fatal ou levar a comorbidades permanentes.

Nesse contexto, o Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC/SBC), o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV) e a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) desenvolveram em conjunto este documento. O objetivo é abordar aspectos clínicos e diagnósticos, visando a criar uma recomendação única entre as quatro sociedades, que sirva como fonte de informação para os médicos brasileiros, assim como padronização do diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem do TEV. A abordagem profilática e terapêutica do TEV não está no escopo desse documento.

A criação dessa recomendação teve como base diretrizes e estudos populacionais e de caso existentes na literatura, assim como a *expertise* dos participantes. Cada grupo de trabalho compilou os dados, redigiu os escritos e posteriormente apresentou o texto revisado para os ajustes finais. Os temas mais polêmicos foram discutidos em reunião com a participação da maioria. Quando necessário, foram realizadas correções no texto original.

Essa recomendação é direcionada a médicos clínicos ou cirurgiões, visando a melhor informação a respeito da abordagem diagnóstica do TEV, fornecendo dados sobre a acurácia das ferramentas diagnósticas utilizadas na prática diária. Para os médicos imaginologistas, a descrição detalhada dos protocolos de exames poderá auxiliar na realização de diagnósticos mais precisos, contribuindo para a melhor condução clínica dos casos suspeitos ou confirmados.

1. Fisiopatologia e Diagnóstico Clínico e Laboratorial do Tromboembolismo Venoso

1.1. Introdução

O espectro do tromboembolismo venoso (TEV) compreende a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (TEP). A doença tromboembólica é a terceira doença cardiovascular aguda mais comum depois das síndromes isquêmicas cardíacas e do acidente vascular encefálico. A manifestação clínica dessas doenças abrange um amplo espectro, desde clinicamente silenciosa à embolia maciça, levando ao óbito.⁵ Cerca de um

terço de todos os casos de TEP é fatal, e o câncer mostra-se um dos muitos estados de doença associados a um maior risco de doença tromboembólica. Aproximadamente dois terços dos casos de TEV são constituídos por TVP; 85-90% em membros inferiores e um terço por TEP.^{6,7} Nesse contexto, devemos sempre lembrar que o TEV é doença grave e passível de prevenção.

1.2. Fisiopatologia

A) Trombose Venosa Profunda (TVP):

A TVP é uma afecção frequente e potencialmente fatal, tendo como principal complicação a embolia pulmonar, que pode ser considerada a primeira causa de morbimortalidade evitável no ambiente intra-hospitalar. Além disso, também pode levar, como complicação crônica, a síndrome pós-trombótica (SPT), o que acarreta importante impacto socioeconômico. Tais complicações podem ocorrer, apesar do diagnóstico e da terapêutica adequados, tendo seu potencial deletério diminuído quanto mais cedo for realizado o diagnóstico e instituído o tratamento correto.

A TVP pode ocorrer tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais, tendo sintomatologia inespecífica, podendo variar desde completamente assintomática até um Quadro catastrófico, como na *phlegmasia cerulea dolens* (PCD). A PCD caracteriza-se pela oclusão total ou suboclusão maciça das veias de drenagem do membro (segmento femoroilíaco) e colaterais, podendo se estender à microcirculação. A hipertensão venosa chega a tal nível que impede o fluxo arterial.^{7,8} Com a elevada pressão hidrostática e sequestro de fluidos para o interstício, há formação de edema endurecido de todo o membro, que pode acumular de 3 a 5 litros em volume e levar ao colapso das arteríolas, flictenas pela isquemia tecidual, equimose púrpura, cianose, perda dos pulsos distais, colapso circulatório e choque hipovolêmico.^{9,10}

É importante ressaltar que o diagnóstico da TVP tem início com a história clínica. Deve-se atentar para antecedentes que potencializem ou predisponham ao risco aumentado de desenvolver fenômenos tromboembólicos venosos, conforme postulado por Virchow:

- **ALTERAÇÕES DO FLUXO (estase):** idade, imobilização ≥ 3 dias ou inatividade física como em pós-operatório, acidente vascular encefálico, fratura de quadril ou joelho, cirurgia geral de grande porte (>45 min, aumentando o risco quanto mais longo for o procedimento), traumatismo grave, lesão da medula espinal com paresia de membro, imobilização de extremidades com aparelhos gessados ou órteses, viagem prolongada em área confinada, gravidez, insuficiência cardíaca congestiva, varizes, DPOC e queimaduras, entre outras.¹¹

- **LESÃO DE ENDOTÉLIO (traumatismo):** idade avançada (a partir dos 40 anos, dobrando o risco a cada década), tabagismo, antecedente tromboembólico conhecido, traumatismos, cirurgias e cateteres venosos, entre outras.^{11,12}

- **HIPERCOAGULABILIDADE:** neoplasias e/ou seus tratamentos, trombofilias hereditárias ou adquiridas, obesidade, uso de contraceptivos orais contendo estrogênio e reposição hormonal, gravidez, tabagismo, doenças infecciosas agudas, síndrome nefrótica e doença inflamatória intestinal, entre outras.^{9,11,13,14}

1.3. Diagnóstico Clínico e Laboratorial

Identificado o risco epidemiológico para TVP, que deve ser obrigatório, proceder ao exame físico do paciente. O diagnóstico clínico da TVP apresenta baixa sensibilidade e especificidade, visto que apenas 20-40% dos pacientes com Quadro clínico sugestivo têm a doença confirmada. Os sinais e sintomas mais comuns apresentados pelos pacientes com TVP são dor e edema. Apesar da baixa acurácia do diagnóstico clínico, é importante ressaltar que, a princípio, todo edema assimétrico em extremidades inferiores deve ser valorizado até a completa avaliação diagnóstica finalizada.

Por outro lado, deve-se levar em conta que em uma parcela considerável dos casos (20-50%) o paciente pode apresentar Quadro de TVP extensa (até mesmo proximal), sem ter qualquer sintomatologia sugestiva. A suspeição clínica é essencial para o diagnóstico nesses casos, mas convém ter por base que o diagnóstico clínico não mostra sensibilidade/especificidade satisfatórios, e sua confirmação deve ser feita por meio de exames complementares. Entre esses métodos, a ultrassonografia vascular com *Doppler* é o método de escolha por sua alta acurácia, sendo de fácil execução, boa reprodutibilidade e inócuo. Entretanto, a disponibilidade dessa modalidade de diagnóstico é limitada em centros médicos menores e ambulatoriais e durante os turnos noturnos e de fins de semana.¹⁵

A TVP é classificada como proximal quando envolve as veias femorais e/ou poplítea, com ou sem o envolvimento de outras veias da perna; e distal quando envolve as veias profundas infrapatelares.^{16,17} A TVP proximal é a de maior potencial emboligênico. Outras classificações, que podem determinar a gravidade da TVP, são aquelas baseadas no grau de extensão do trombo; os mais extensos costumam gerar consequências maiores por carregarem a hipertensão venosa e o grau de obstrução da luz parcial e total. O grau de ocupação da luz, bem como sua localização e extensão determinará a gravidade e o prognóstico do Quadro clínico da trombose venosa.

No ano de 1997, tentando simplificar a abordagem diagnóstica desses pacientes, Wells et al.¹⁸ desenvolveram um modelo de predição clínica para classificar os pacientes quanto ao risco de TVP. O método, quando associado a exames

complementares não invasivos, mostrou-se factível e útil em diversos estudos. O mesmo grupo implementou modificações em 2003, tornando mais fácil o entendimento dos clínicos.⁶ Várias sociedades de especialidade e consensos recomendam a utilização de modelos de predição clínica para estimar a probabilidade do diagnóstico de TVP, antes da realização da USV.¹⁹ Entre as ferramentas, a mais utilizada é o escore de Wells associado aos valores séricos do D-dímero.⁷ (Quadro 1).

– Escore simplificado: ≥ 2 TVP provável; ≤ 1 TVP improvável

– A variação na acurácia diagnóstica do escore de Wells depende da população avaliada (ambulatorial x internado), da extensão da TVP (proximal x distal) e do grau de probabilidade (baixa x moderada x alta), sendo melhor nos pacientes ambulatoriais com TVP proximal e que apresentam escore de alta probabilidade (>2). De modo geral, Silveira et al., em estudo populacional, obtiveram uma acurácia diagnóstica de 0,56 (AUC – área sobre a curva) para pacientes internados. Em pacientes ambulatoriais, a eficácia do escore pode variar de 11,9% a 79,5%.^{6,20,21}

1.3.1. Dosagem do D-dímero

A medição do D-dímero (um produto de degradação do coágulo de fibrina reticulado) é amplamente utilizada na investigação de pacientes com suspeita de tromboembolismo venoso.^{22,23} O ensaio quantitativo do D-dímero, com base no método rápido de Elisa, apresenta alta sensibilidade (próximo de 95%) para o diagnóstico. No entanto, o teste revela baixa especificidade (40%), visto que o D-dímero pode estar aumentado em várias condições além do tromboembolismo venoso, como nos casos de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, inflamações, câncer ativo e gravidez. A especificidade também cai com a idade, e em idosos pode alcançar apenas 10%. Em uma revisão sistemática, apurou-se que o uso de um ponto de corte ajustado para pacientes acima de 50 anos visando a afastar a presença de TVP (idade do paciente em anos [acima de 50] $\times 10 \mu\text{g/L}$) parece tão seguro quanto o ponto de corte padrão, o que foi apontado como uma recomendação na última diretriz europeia de 2019.^{24,25}

Quadro 1 – Modelo de predição clínica de trombose venosa profunda (TVP) de Wells⁶

Achados Clínicos	Escore
Câncer ativo OU câncer tratado nos últimos seis meses.	1
Paresia, paralisia ou imobilização recente nos MMII.	1
Acamado recente por mais de 3 dias OU cirurgia maior nas últimas 4 semanas.	1
Palpação dolorosa ao longo do trajeto de veias do sistema venoso profundo.	1
Edema de toda a extremidade.	1
Edema de panturrilha com circunferência medindo pelo menos 3cm mais que a circunferência da panturrilha contralateral com medida realizada 10cm abaixo da tuberosidade da tíbia.	1
Edema depressível (cacofo positivo) apenas na perna sintomática.	1
Veias colaterais superficiais não varicosas.	1
TVP prévia documentada.	1
Presença de diagnóstico diferencial mais provável: linfedema, celulite, alterações articulares, tromboflebite superficial, ruptura muscular, cisto de Baker.	-2

Diretrizes

Consequentemente, um teste quantitativo negativo do D-dímero tem um alto valor preditivo negativo para TEV. Os resultados dos estudos revelam que o risco de desenvolvimento de TEP em pacientes com baixa probabilidade clínica, que não são tratados após um teste de D-dímero negativo, é <1% em três meses após a avaliação inicial. Por outro lado, por conta de seu baixo valor preditivo, um teste D-dímero quantitativo positivo não modifica a probabilidade pré-teste (clínica) e, portanto, é clinicamente inútil. Um teste de D-dímero negativo de alta sensibilidade em combinação com uma baixa probabilidade pré-teste pode excluir a TVP.²⁶

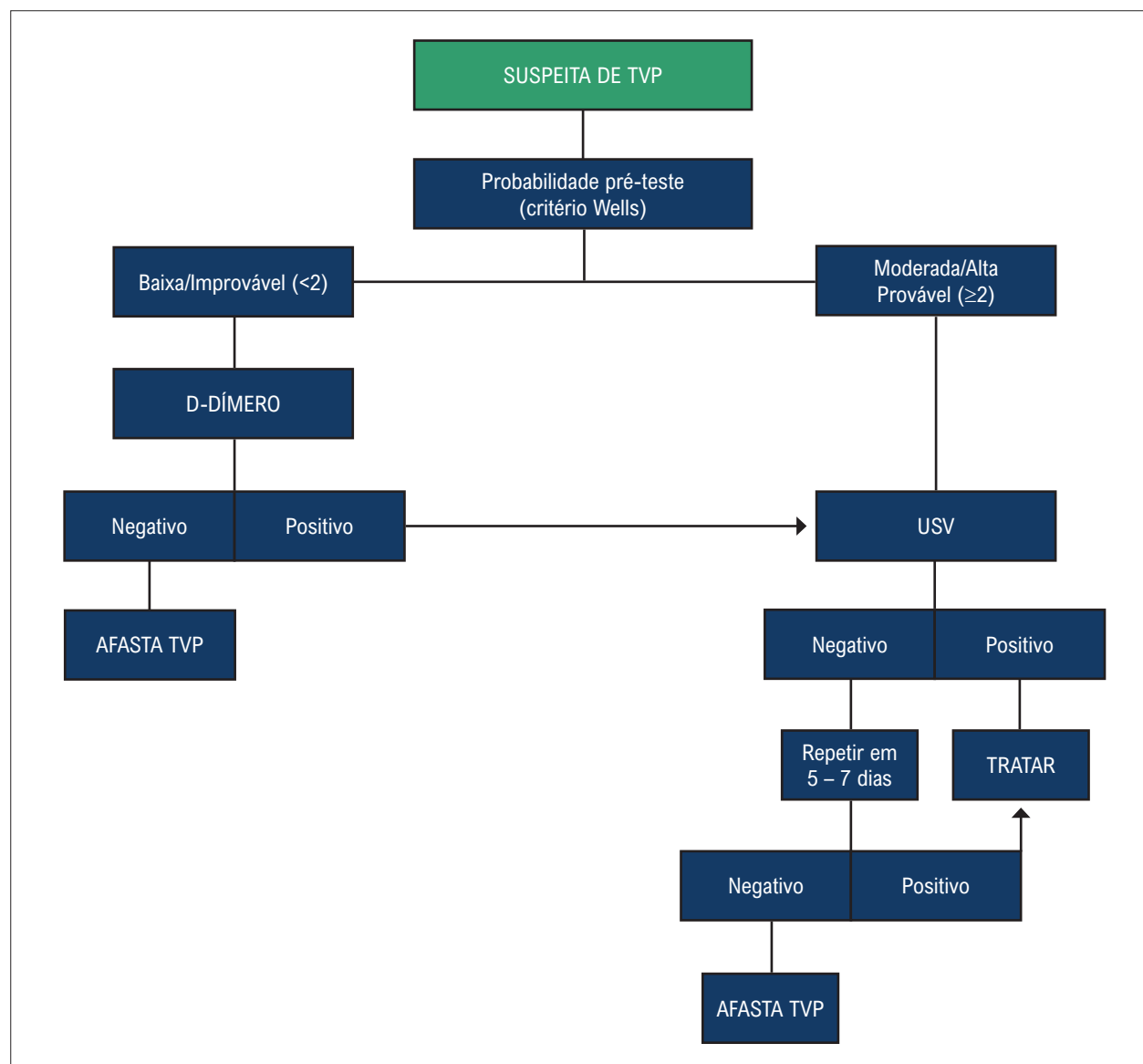
Os níveis do D-dímero também podem variar de acordo com a quantidade de veias acometidas, extensão e volume do trombo. Tromboses proximais e mais extensas apresentam níveis mais altos de D-dímero do que as confinadas às panturrilhas, o que pode ser importante na avaliação da carga da doença

trombembólica.^{22,27-29} Evidências recentes também sugerem que níveis muito altos do D-dímero estão associados a um aumento de quatro vezes na probabilidade de TEP.^{22,30} Entretanto, quando a probabilidade clínica é alta, independente dos níveis do D-dímero, é obrigatória a realização de um exame de USV para confirmar ou descartar a presença de TVP³¹ (Quadro 2).

B) Trombembolismo Pulmonar (TEP):

Define-se o TEP como a obstrução de uma ou mais artérias pulmonares. Na maioria dos casos, é causado por coágulos sanguíneos que chegam às artérias pulmonares vindo, mais comumente, de TVP das extremidades inferiores.

Os sinais clínicos de TEP são inespecíficos, como dispneia, dor torácica, hemoptise, síncope ou pré-síncope. Em alguns casos, pode ser assintomática e descoberta incidentalmente.



Quadro 2 – Fluxograma diagnóstico para a pesquisa de trombose venosa profunda (TVP)

A síncope parece estar presente em cerca de 17% dos casos e está associada a alta prevalência de instabilidade hemodinâmica e falência do ventrículo direito. O TEP que apresenta instabilidade hemodinâmica não é frequente, mas indica um comprometimento maciço da circulação pulmonar.

Quando suspeito, o TEP deve ser confirmado ou refutado para evitar os riscos de super e subtratamento. Habitualmente, utilizam-se os escores de risco clínico de Wells ou de Genebra para classificar a probabilidade pré-teste.

A acurácia diagnóstica dos escores de Wells para o diagnóstico de TEP foi estabelecida por uma metanálise de 11 estudos, na qual a sensibilidade variou de 63,8% a 79,3%; e a especificidade, de 48,8% a 90%, com área sobre a curva (AUC) de 0,778. Por outro lado, no escore de Genebra a sensibilidade variou de 55,3% a 73,6%; e especificidade, de 48,8% a 90,0%, com área sobre a curva (AUC) de 0,693.³²

Tais escores, quando combinados com a dosagem do D-dímero, como descrito anteriormente, apresentam implicação importante na condução diagnóstica e na indicação de testes de imagem (Quadros 3 e 4).

Na avaliação da probabilidade clínica de TEP, as estratégias diagnósticas dependerão da estabilidade hemodinâmica do paciente. Além do Quadro clínico e do D-dímero, as técnicas complementares recomendadas para diagnóstico de TEP são a angiotomografia pulmonar (angio-TC), a cintilografia com V/Q Spect e o ecocardiograma (Quadros 5 e 6). Cada uma dessas técnicas e o papel do ecocardiograma no fluxograma diagnóstico quando o TEP tem repercussão hemodinâmica, hipotensão ou choque, será discutida nas próximas sessões.

2. Alterações Ecocardiográficas no Tromboembolismo Pulmonar

2.1. Introdução

A utilidade do ecocardiograma (transtorácico e/ou transesofágico) no tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) reside na investigação de sobrecarga pressórica de

ventrículo direito (decorrente de aumento da resistência vascular pulmonar, com consequente elevação da pós-carga de VD) e na avaliação funcional dessa cavidade. Pacientes com episódio trombembólico sem repercussão hemodinâmica cursam, na maioria das vezes, com exames normais. Em pacientes com instabilidade hemodinâmica, o ecocardiograma desempenha importante papel de apoio nas etapas de diagnóstico e acompanhamento não invasivo da resposta ao tratamento.

2.2. Ecocardiograma em Tromboembolismo Pulmonar (TEP) de Baixo Risco

O ecocardiograma não é um exame obrigatório na rotina diagnóstica em pacientes com suspeita de TEP com estabilidade hemodinâmica nos algoritmos de investigação.¹ O valor preditivo negativo da ecocardiografia varia entre 40-50%; e o resultado normal não exclui TEP.³⁵⁻³⁷ Ainda que não contribua para o diagnóstico, representa importante ferramenta para discriminação prognóstica: a ausência de alterações de tamanho ou função do VD indicam bom prognóstico.³⁸⁻⁴¹ O exame é também importante para definir diagnósticos diferenciais de dispneia aguda.

O estudo do ventrículo direito, com seu formato único em crescente, apresenta dificuldade técnica inerente à geometria assimétrica da cavidade. Entretanto, a padronização da técnica para um exame completo foi estabelecida em 2015 em documento conjunto atualizado das sociedades de ecocardiografia norte-americana e europeia.⁴² As recomendações gerais definem janelas e cortes essenciais que fornecem as imagens exigidas na obtenção de todos os dados necessários para a quantificação:

- Paraesternal esquerda, eixo longo e curto;
- Apical de 4 câmaras;
- Apical de 4 câmaras focando cavidade ventricular direita;
- Paraesternal esquerda demonstrando a via de entrada de VD;
- Subcostal.

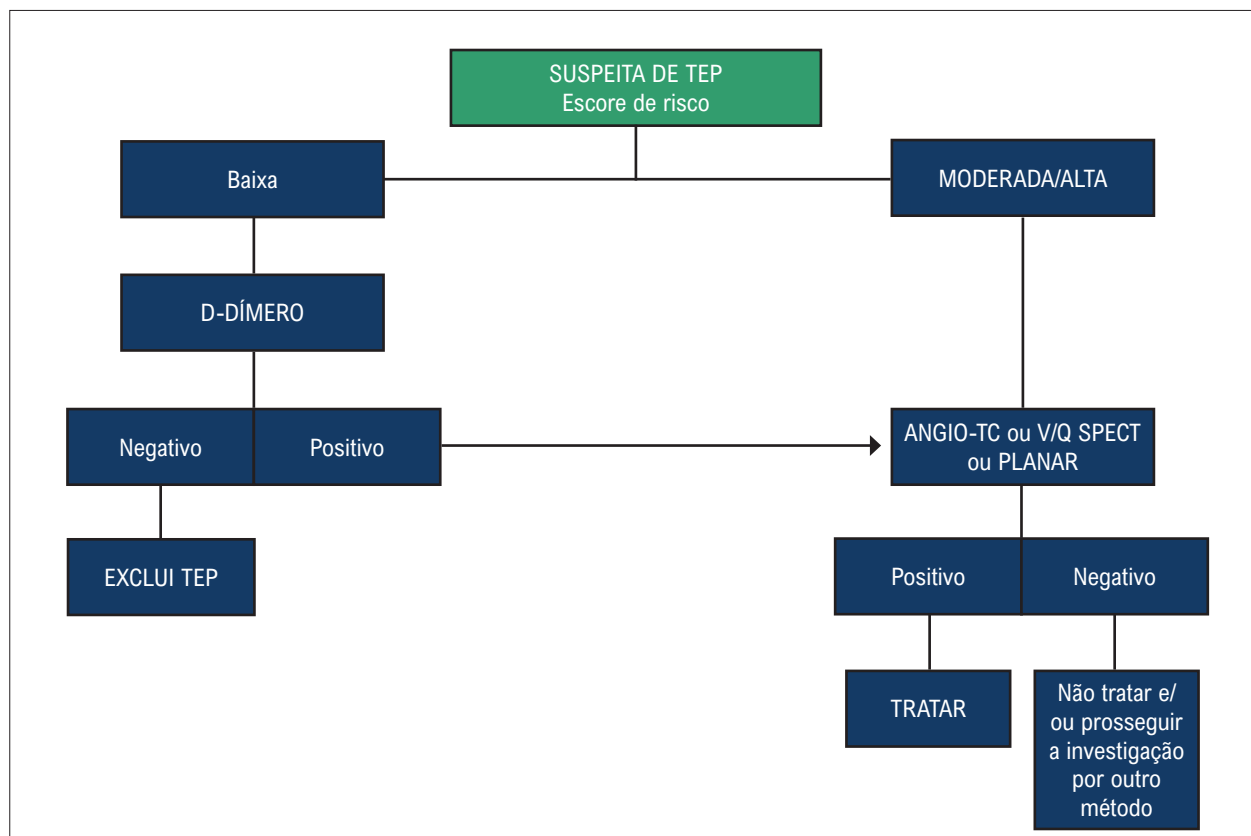
O Quadro 7 contém as recomendações para aferir as dimensões cavitárias direitas e os parâmetros de função sistólica ventricular direita.

Quadro 3 – Modelo de Wells de predição clínica de tromboembolismo pulmonar³³

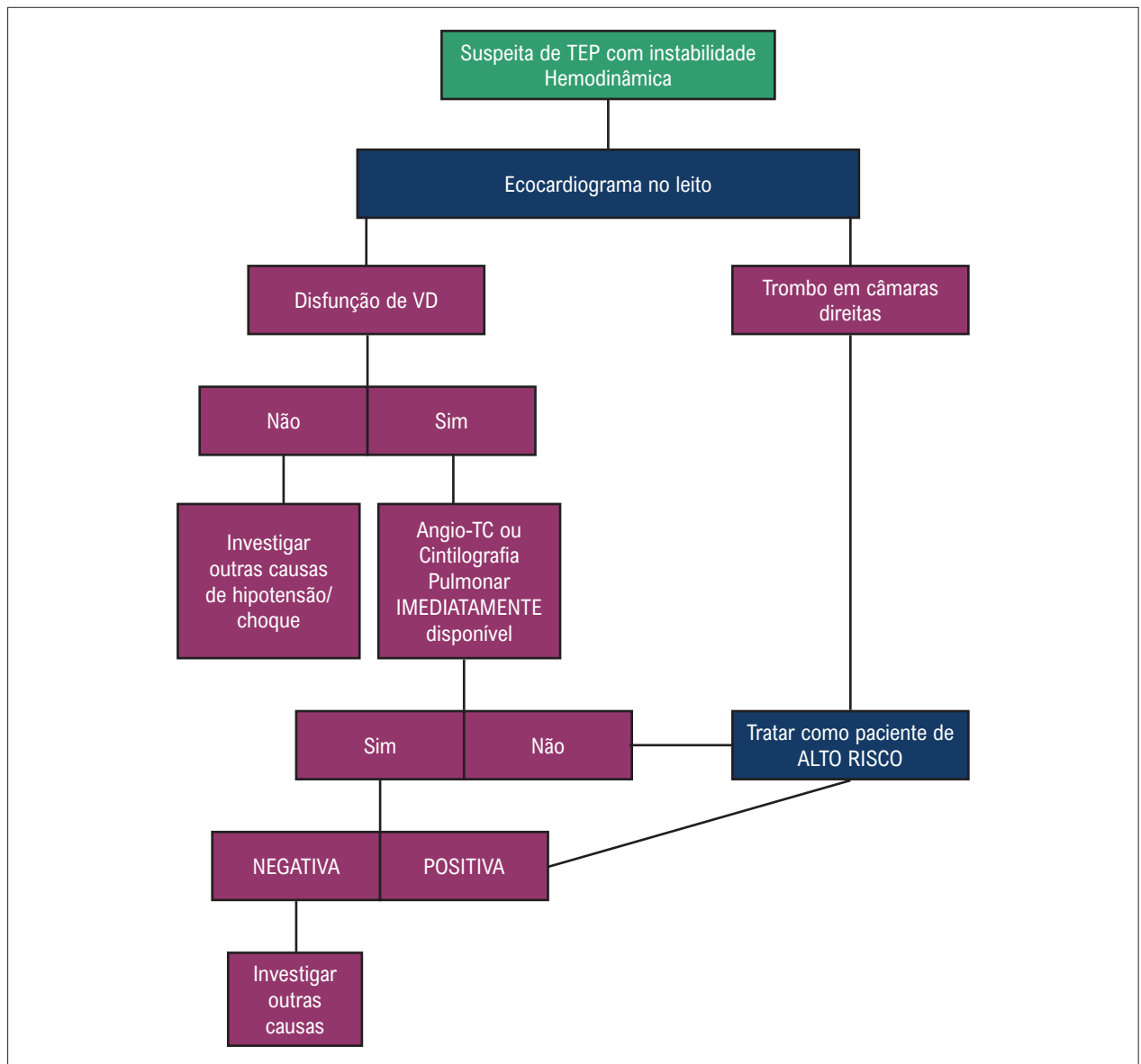
VARIÁVEIS	PONTUAÇÃO SIMPLIFICADA
Sinais clínicos de TVP	3
Frequência cardíaca > 100 bpm	1,5
Imobilização ou cirurgia recente	1,5
TEP ou TVP prévias	1,5
Hemoptise	1
Câncer	1
Diagnóstico alternativo menos provável que TEP	3
TEP provável > 4 e TEP improvável ≤ 4	

Quadro 4 – Modelo de Genebra revisado para predição clínica de tromboembolismo pulmonar (TEP). Adaptado de Le Gal et al.³⁴

VARIÁVEIS	PONTOS CLÍNICOS AVALIADOS	
	ORIGINAL	SIMPLIFICADO
TEP ou TVP prévia	3	1
FREQUÊNCIA CARDÍACA		
75 – 94 bpm	3	1
≥ 95 bpm	5	2
Cirurgia ou fratura ≤ 1 mês	2	1
Hemoptise	2	1
Câncer ativo	2	1
Dor unilateral membro inferior	3	1
Dor a palpação no trajeto venoso profundo do membro e edema unilateral	4	1
Idade maior 65 anos	1	1
PROBABILIDADE CLÍNICA		
Escore de 3 níveis		
Baixo	0 - 3	0 - 1
Intermediário	4 - 10	2 - 4
Alto	≥ 11	≥ 5
Escore de 2 níveis		
Improvável	0 - 5	0 - 2
Provável	≥ 6	≥ 3



Quadro 5 – Fluxograma diagnóstico na avaliação da suspeita de tromboembolismo pulmonar (TEP) sem repercussão hemodinâmica



Quadro 6 – Algoritmo diagnóstico para tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo em pacientes com instabilidade hemodinâmica

2.3. Ecocardiograma em Tromboembolismo Pulmonar de Alto Risco

Em todos os pacientes com suspeita clínica de TEP e instabilidade hemodinâmica, o ecocardiograma é exame obrigatório, pois consegue detectar com segurança alterações em cavidades direitas tradutoras do aumento súbito e grave da resistência vascular pulmonar (pós-carga de VD), responsáveis por disfunção e hipotensão. Nesses pacientes, o registro de um exame normal elimina em definitivo a hipótese de embolia pulmonar maciça.^{39,43} Por outro lado, a detecção de alterações correspondentes à sobrecarga de pressão e à disfunção ventricular direita (na ausência de outras causas óbvias de diagnóstico diferencial) permite o diagnóstico de TEP maciço e a terapia de reperfusão de emergência, mesmo na impossibilidade de realização de

angiotomografia de tórax ou cintilografia de ventilação e perfusão.⁴⁴

O único achado ecocardiográfico patognomônico de TEP é a presença de trombos móveis em cavidades direitas, tronco e/ou ramos de artéria pulmonar (Figura 1). Tal achado associa-se a alta mortalidade precoce⁴⁵⁻⁴⁹ e ocorre em apenas 4% dos casos de embolia pulmonar em geral, podendo alcançar 18% de prevalência nos pacientes com TEP em unidades de terapia intensiva.^{50,51}

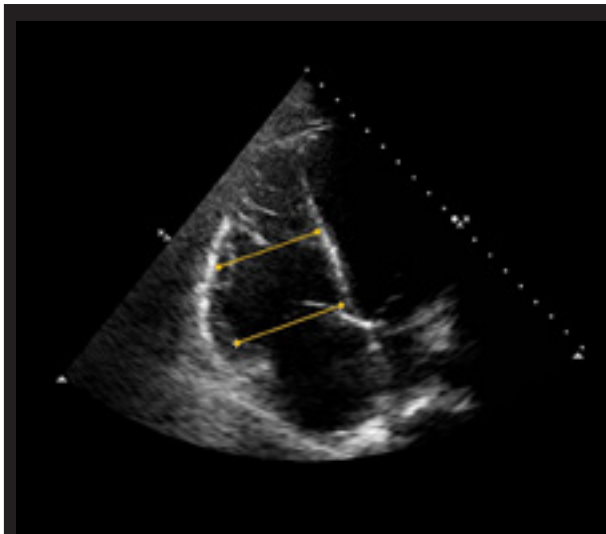
a) As alterações fundamentais relativas ao tromboembolismo agudo grave⁵² são:

- b) Dilatação de VD;
- c) Disfunção de VD;

Sobrecarga pressórica pulmonar. Ocorre em 30-40% dos pacientes com TEP e indica pior prognóstico.⁵³⁻⁵⁵

Quadro 7 – Recomendações para medidas de dimensões cavitárias direitas e parâmetros de função sistólica ventricular direita (VD)

MEDIDAS LINEARES DO TRATO DE ENTRADA DO VENTRÍCULO DIREITO (VD)



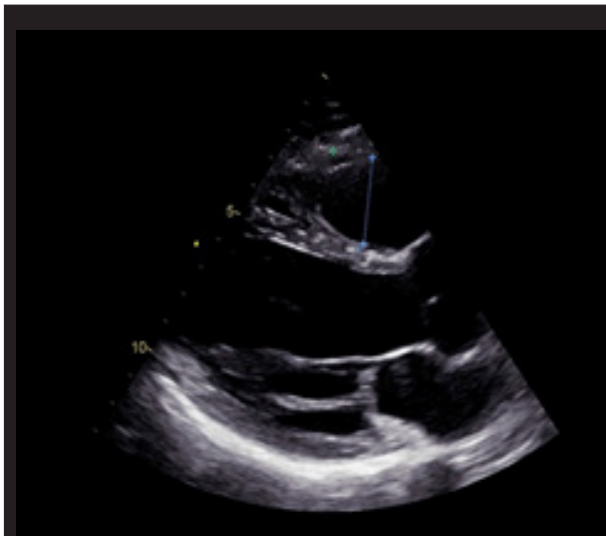
VDd1 = diâmetro linear basal do VD (dimensão transversa máxima no 1/3 basal do trato de entrada da cavidade, ao final da diástole na janela focada no VD).

VN = $33 \pm 4\text{mm}^{25-41}$

VDd2 = diâmetro linear médio cavitário do VD (dimensão transversa do VD no 1/3 médio do trato de entrada, aproximadamente no ponto entre o diâmetro basal máximo e o ápice, na altura dos músculos papilares, ao final da diástole).

VN = $27 \pm 4\text{mm}^{19-35}$

MEDIDAS LINEARES DO TRATO DE SAÍDA DO VENTRÍCULO DIREITO (VD)



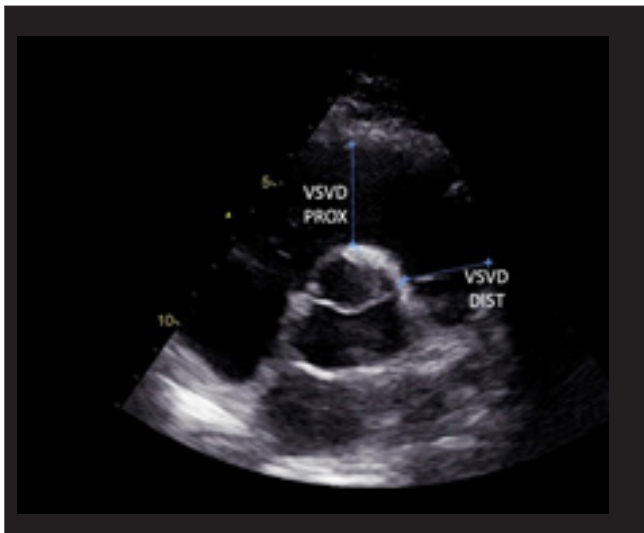
A) Diâmetro proximal do trato de saída do VD (janela paraesternal longitudinal) = dimensão linear medida da parede anterior do VD até a junção interventricular septo aórtica, ao final da diástole.

VN = $25 \pm 2,5\text{mm}^{20-30}$



B) Diâmetro proximal do trato de saída de VD (janela paraesternal, corte transverso) = dimensão linear medida da parede anterior do VD até a válvula aórtica, ao final da diástole.

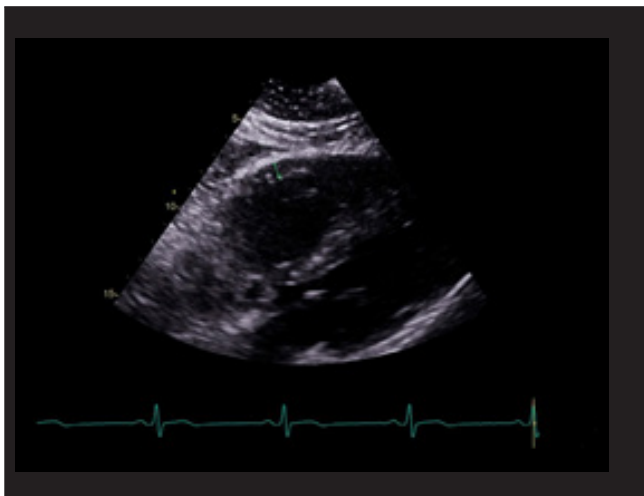
VN = $28 \pm 3,5\text{mm}^{21-35}$



C) Diâmetro distal do trato de saída do VD (janela parasternal, corte transverso) = dimensão linear transversal medida justa proximal à válvula pulmonar ao final da diástole.

$$VN = 22 \pm 2,5\text{mm}^{17-27}$$

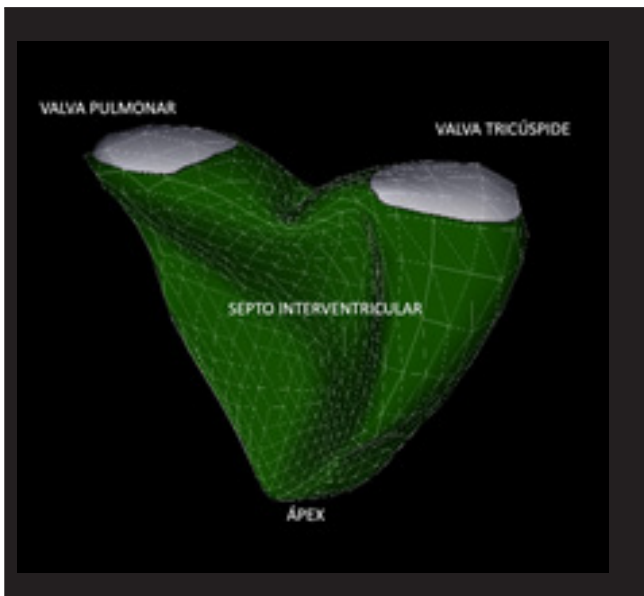
MEDIDAS LINEARES DA ESPESSURA DA PAREDE DO VD



A medida linear da espessura de parede do VD (por meio do modo uni ou bidimensional) é realizada ao final da diástole, abaixo do anel tricúspide e em uma distância que se aproxima do comprimento do folheto anterior desta válvula (totalmente aberta e paralela à parede livre do ventrículo direito).

$$VN = 3 \pm 1\text{mm}^{1-5}$$

MEDIDAS VOLUMÉTRICAS DO VD AO ECOCARDIOGRAMA TRIDIMENSIONAL (ECO 3D)



Recomenda-se que o tamanho do VD deve ser medido por meio do eco bidimensional convencional, utilizando múltiplas janelas acústicas. Entretanto, nos laboratórios com experiência em eco 3D, é recomendada a quantificação dos volumes através de tal método.

$$VN \text{ para VDFVD: Homem } 61 \pm 13\text{mL/m}^{235-87}$$

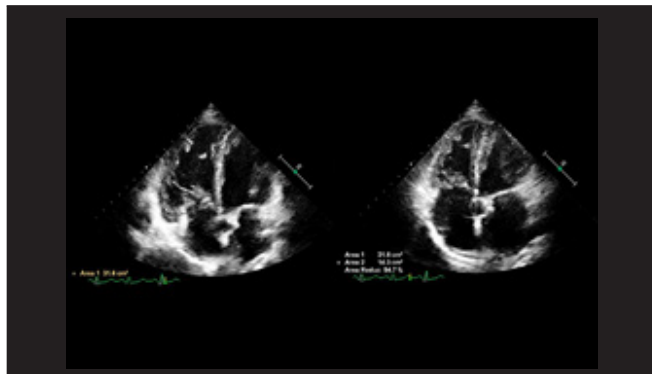
$$\text{Mulher } 53 \pm 10,5\text{mL/m}^{232-74}$$

$$VN \text{ para VSFVD: Homem } 27 \pm 8,5\text{mL/m}^{210-44}$$

$$\text{Mulher } 22 \pm 7 \text{ mL/m}^{28-36}$$

Diretrizes

FUNÇÃO SISTÓLICA GLOBAL DO VD AVALIADA PELA ÁREA DA FRAÇÃO DE ENCURTAMENTO DE VD – (FAC)

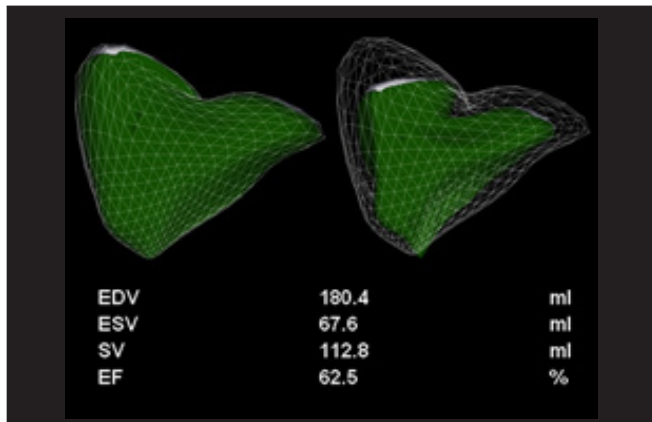


$$FAC\ VD\ (\%) = 100 \times (ADF - ASF)/ADF$$

Apical de 4 câmaras focado no VD. Traçado manual da borda endocárdica do VD desde o anel tricúspide lateral, passando pela parede livre até o ápice e retornando ao anel tricúspide medial através do septo interventricular. Medida realizada ao final da sístole (ASF) e diástole (ADF). Trabeculações, músculos papilares e banda moderadora são incluídos na medida da área cavitária.

$$VN = 49 \pm 7\% (>35\%)$$

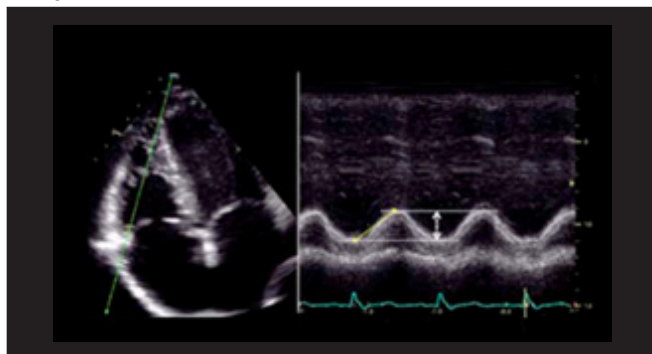
FUNÇÃO SISTÓLICA GLOBAL DE VD AVALIADA ATRAVÉS DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO PELO ECO 3D



Alteração fracional de volume de ventrículo direito pelo eco 3D [FEVD (%) = 100 X (VDF-VSF)/VDF]. Quando realizada corretamente, correlaciona-se com fração de ejeção calculada pela ressonância nuclear magnética. Em laboratórios capacitados, recomenda-se a medida de fração e de ejeção de VD pelo eco 3D.

$$VN = 58 \pm 6,5\% (>45\%)$$

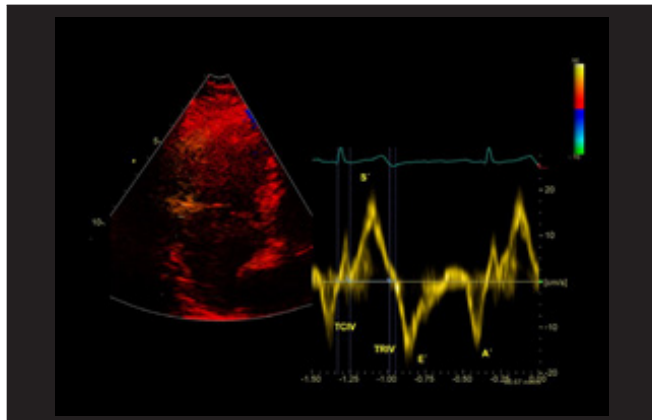
FUNÇÃO SISTÓLICA LONGITUDINAL DE VD AVALIADA PELO TAPSE



Excursão longitudinal do anel tricúspide medido usando-se o modo-M, entre o fim da diástole e o pico sistólico. Janela apical, corte 4 câmaras focado no VD, para alinhamento adequado entre o cursor do modo-M e a excursão da direção longitudinal do VD (anel tricúspide lateral).

$$VN=24 \pm 3,5mm (>17mm)$$

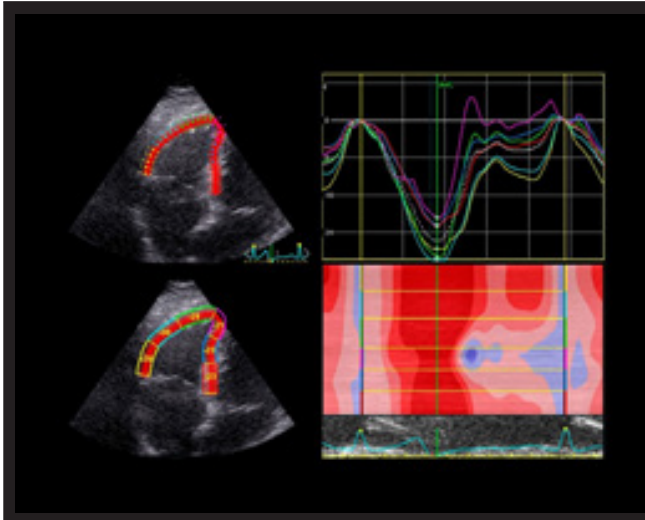
FUNÇÃO SISTÓLICA LONGITUDINAL DE VD AVALIADA PELA ONDA “ S’ ” DO DOPPLER TECIDUAL



Velocidade de pico sistólico do anel tricúspide avaliado por meio do uso de *Doppler* tecidual pulsado (cm/s), através da janela apical e corte de 4 câmaras focado no VD. Importante manter segmento basal e anel alinhados com o *Doppler* para evitar subestimativa dessa medida.

$$VN = 14,1 \pm 2,3cm/s (>9,5cm/s)$$

FUNÇÃO SISTÓLICA LONGITUDINAL DE VD AVALIADA ATRAVÉS DO *STRAIN* DE LONGITUDINAL GLOBAL



O *strain* longitudinal do ventrículo direito deve ser medido através do corte apical 4 câmaras focado na avaliação do VD. O painel mostra o *strain* global longitudinal dos 6 segmentos (3 da parede livre e 3 segmentos septais); calcula-se a média dos valores. O *strain* longitudinal do VD é realizado, muitas vezes, por *software* não dedicado a essa câmara. Hoje, temos *softwares* dedicados para VD, que devem ser os de preferência e fornecem dados do *strain* da parede livre do VD e do *strain* que incorpora o septo interventricular.

VN: 29 ± 4.5 (20% em valor absoluto)

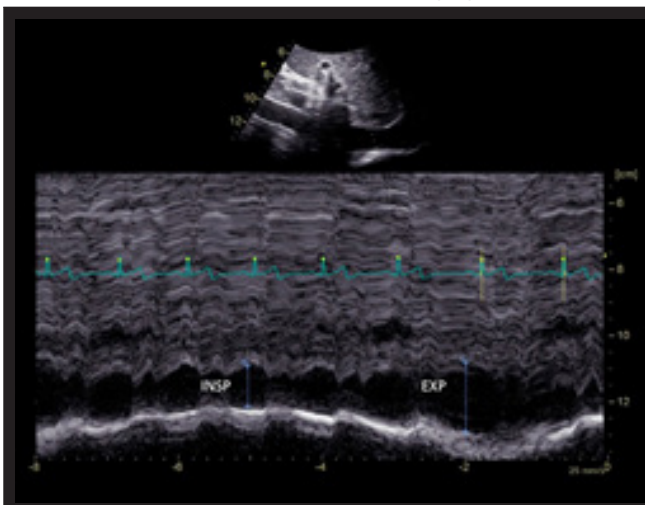
MEDIDA DO VOLUME DE ÁTRIO DIREITO (VOLUME PELO ECO2D)



O parâmetro recomendado para avaliar o tamanho do AD é seu volume calculado usando a técnica com plano único do somatório dos discos (2D), no corte apical 4 câmaras realizado adequadamente.

VN: Homem $25 \pm 7 \text{ mL/cm}^2$ ¹⁸⁻³²
Mulher $21 \pm 6 \text{ mL/cm}^2$ ¹⁵⁻²⁷

MEDIDA DAS DIMENSÕES DA VEIA CAVA INFERIOR (VCI)



Janela subcostal, posição supina, cerca de 1-2 cm da junção com o AD (perpendicular ao eixo longo).

O "índice de colapsabilidade" (% de redução do diâmetro da VCI durante a inspiração) se correlaciona com a pressão em AD.

$VCI \leq 21 \text{ mm}$ e $IC > 50\%$ = pressão AD normal (3mmHg, variando entre 0-5 mmHg).

$VCI \leq 21 \text{ mm}$ e $IC < 50\%$ = pressão intermediária (8mmHg, variando entre 5-10mmHg).

$VCI > 21 \text{ mm}$ e $IC < 50\%$ = pressão elevada 15mmHg, variando entre 10-20mmHg).

TSVD: trato de saída do VD; ASC: área de superfície corporal; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; VCI: veia cava inferior; VN: valor de normalidade.

Diretrizes

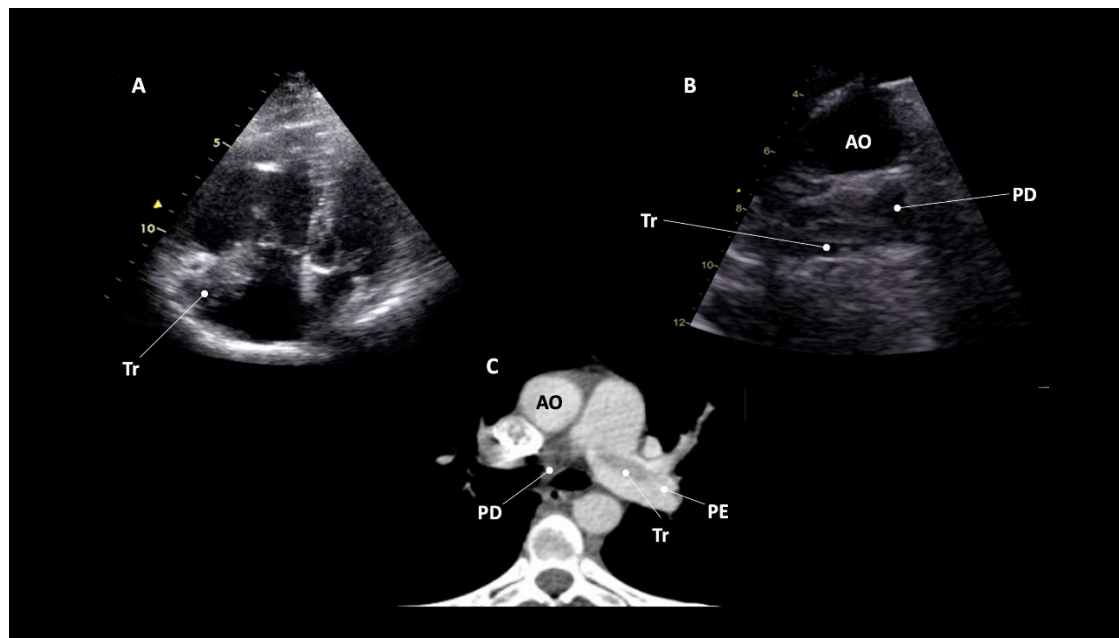


Figura 1 – A-C: visualização direta de trombo em cavidades direitas e artéria pulmonar esquerda. Tr: trombo; Ao: aorta; PE: artéria pulmonar esquerda; PD: artéria pulmonar direita.

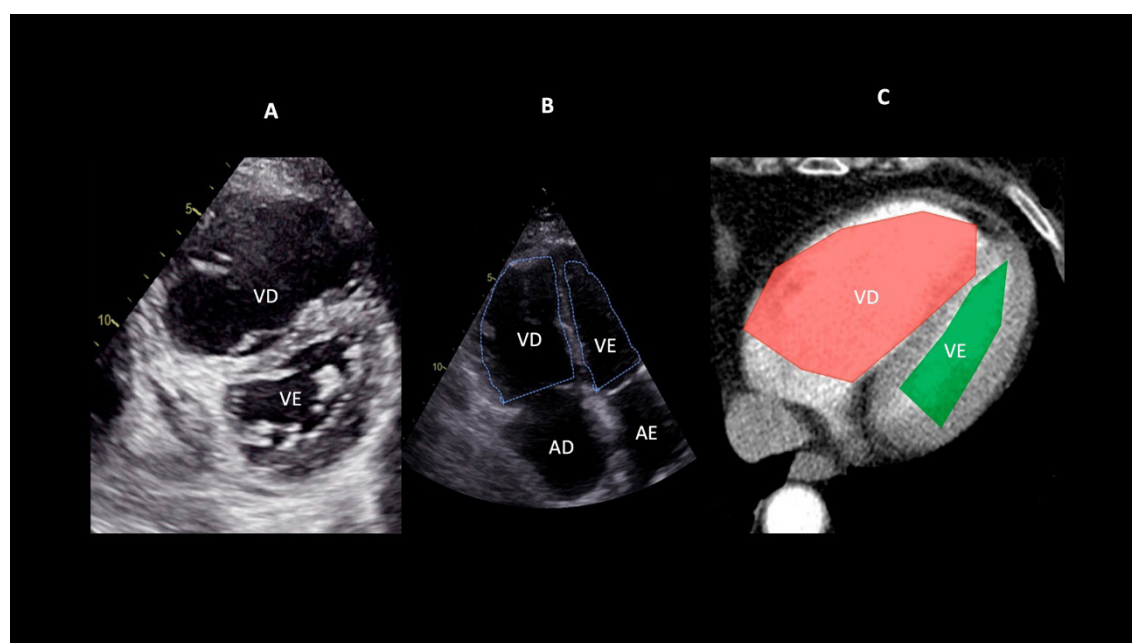


Figura 2 – Sobrecarga pressórica e/ou disfunção do ventrículo direito (VD) A: retificação do septo ventricular com dilatação do VD ao corte paraesternal transverso; B: dilatação do VD avaliada ao corte apical pela relação área diastólica final VD/VE (>0,6 leve; 1-2 importante; >2 severa); C: equivalente da relação VD/VE avaliada pela angio-TC. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo.

Quando a dilatação da cavidade ventricular (Figura 2) associa-se ao sinal 60/60 – combinação de tempo de aceleração do fluxo de ejeção pulmonar $<60\text{ms}$ e ao gradiente de pico sistólico valvar tricúspide $<60\text{ mmHg}$ –, ou com sinal de McConnell – hipocinesia de segmentos basal e médio de parede livre do VD e contratilidade normal da região apical (Figura 3) –, o valor preditivo positivo para embolia pulmonar maciça é alto.⁵⁶ No entanto, o sinal 60/60 está presente em apenas 12%; e o sinal de McConnell em 20% dos pacientes não selecionados. Outro sinal de aumento da pós-carga do VD é redução do tempo de aceleração pulmonar e a presença de desaceleração mesossistólica (Figura 4). Sinais de sobrecarga pressórica de VD ajudam a diferenciar hipocinesia ou acinesia de parede livre decorrente de TEP daquela causada por infarto agudo de ventrículo direito (que pode mimetizar o sinal de McConnell).^{52,57}

Pacientes com embolia pulmonar também podem apresentar excursão sistólica do plano do anel tricúspide (Tapse) reduzido.^{58,59} O *Doppler* tecidual e o *strain* parietal do VD apresentam baixa sensibilidade como achados isolados nos pacientes com TEP agudo.^{60,61} Nos pacientes com suspeita de TEP agudo, mas que apresentem espessura aumentada da parede livre de VD ou velocidades do jato regurgitante valvar tricúspide acima $>3,8\text{ m/s}$, ou gradiente de pico sistólico valvar tricúspide $>60\text{ mmHg}$, devemos incluir diagnóstico diferencial com hipertensão arterial pulmonar trombembólica crônica.^{38,62}

O ecocardiograma 3D pode ser utilizado em laboratórios com experiência na técnica, para a avaliação da análise evolutiva dos pacientes com TEP maciço e submetidos a trombólise. Nas Figuras 5 e 6, está exemplificado um caso de TEP maciço, com importante repercussão hemodinâmica, tratado com trombolítico, evoluindo para um Quadro de melhora da fração de ejeção do VD e redução significativa dos volumes cavitários direitos.

No início de 2020, a pandemia do novo coronavírus (covid-19) acrescentou um novo e crucial papel para a ecocardiografia. Até o momento, os achados registrados em publicações indicam que o vírus causa aumento significativo no risco de trombose venosa (traduzida por elevação do D-dímero) e, consequentemente, da ocorrência de TEP. Por outro lado, parece provocar trombose local em vasos da microcirculação pulmonar, gerando sobrecarga pressórica sobre o ventrículo direito. Ambos os fatores podem resultar em dilatação e disfunção de VD, mensurados por vários parâmetros, como citado no Quadro 8. Esses pacientes evoluem com insuficiência respiratória aguda, exigindo ventilação mecânica invasiva sob pressão positiva, o que também contribui para o aumento de pós-carga ao VD. Nesses pacientes, as alterações ecocardiográficas são muito semelhantes (dilatação e disfunção de VD com hipertensão pulmonar), e nem sempre é possível diferenciar a causa preponderante. Em publicação recente de uma coorte multinacional de 870 pacientes em internação hospitalar por covid-19, o *strain* da parede livre do VD foi um marcador prognóstico independente de mortalidade sem a análise de outros parâmetros como Tapse e *S'* do anel tricúspide.⁶³ Além do *strain* do VD, a dilatação dele foi um marcador prognóstico de pacientes com a forma grave da doença.⁶⁴ Concluindo, o papel da ecocardiografia nesse cenário é fundamental, não só do exame completo como também do ecocardiograma focado (*point of care*), recentemente abordado pelo posicionamento do DIC/SBC.⁶⁵

2.4. Recomendações

1 - O ecocardiograma a beira do leito é exame obrigatório em todo paciente com suspeita clínica de TEP e instabilidade hemodinâmica.^{39,43,44} (classe I/nível de evidência C).

2 - O ecocardiograma não é exame obrigatório na rotina diagnóstica em paciente com suspeita de TEP e hemodinamicamente estável, nos algoritmos de investigação.^{1,35-37} No entanto, representa uma importante ferramenta para discriminação e definição do diagnóstico diferencial.³⁸⁻⁴¹ (classe IIa/nível de evidência B).

3. Ultrassonografia Vascular no Diagnóstico da Trombose Venosa Profunda

3.1. Sinais Ultrassonográficos da Trombose Venosa: Modo B e Doppler

A trombose venosa profunda (TVP) é uma condição que deve ser diagnosticada e tratada adequadamente, podendo levar ao tromboembolismo pulmonar (TEP), situação potencialmente fatal.⁶⁶ Os trombos originam-se dentro do sistema venoso, muitas vezes em uma área de fluxo mais lento, como a cúspide de uma válvula, propagando-se ao longo do lúmen da veia, que é preenchido do modo parcial ou total pelo trombo. Na fase aguda, os trombos induzem uma resposta inflamatória na parede venosa adjacente; dessa maneira, o termo tromboflebite é aplicado, com sintomas de câimbras e dor local.⁶⁷ Muitos fatores podem iniciar a trombose venosa: no caso de cateteres venosos, o traumatismo da parede inicia a resposta inflamatória que leva a trombose dentro do lúmen venoso.^{68,69} Entretanto, os sinais clínicos da TVP muitas vezes podem ser inespecíficos; portanto, a anamnese, o exame físico e o conhecimento dos principais fatores que se relacionam com o processo trombótico são fundamentais.^{16,70}

Os fatores de risco para trombose venosa podem ser agrupados em modelos de predição clínica, sendo o escore de Wells um método bem estabelecido pelo qual se pode acessar a probabilidade clínica do diagnóstico da TVP. Uma vez que o diagnóstico clínico da TVP possa estar correto em apenas 50% dos casos, exames complementares são necessários para confirmar ou excluir o diagnóstico.⁷⁰ De modo geral, a avaliação dos pacientes com suspeita de TVP passa por estratificação, escore clínico, dosagem do D-dímero e realização da ultrassonografia vascular (USV).⁶

3.1.1. Metodologia de Realização do Exame – Aspectos Técnicos

A USV é o exame de escolha na suspeita de TVP, e fornece informações da anatomia e funcionalidade venosa. Não é um procedimento invasivo, não usa contraste nefrotóxico e é reprodutível e de baixo custo, mas é examinador e depende de equipamento.⁷¹ Dessa forma, analisamos as imagens da parede e do lúmen venoso em tempo real no modo bidimensional (modo B), realizando as manobras de compressão com o transdutor e o estudo do mapeamento de fluxo em cores (MFC), *Doppler* pulsado e *Power Doppler*.⁷²

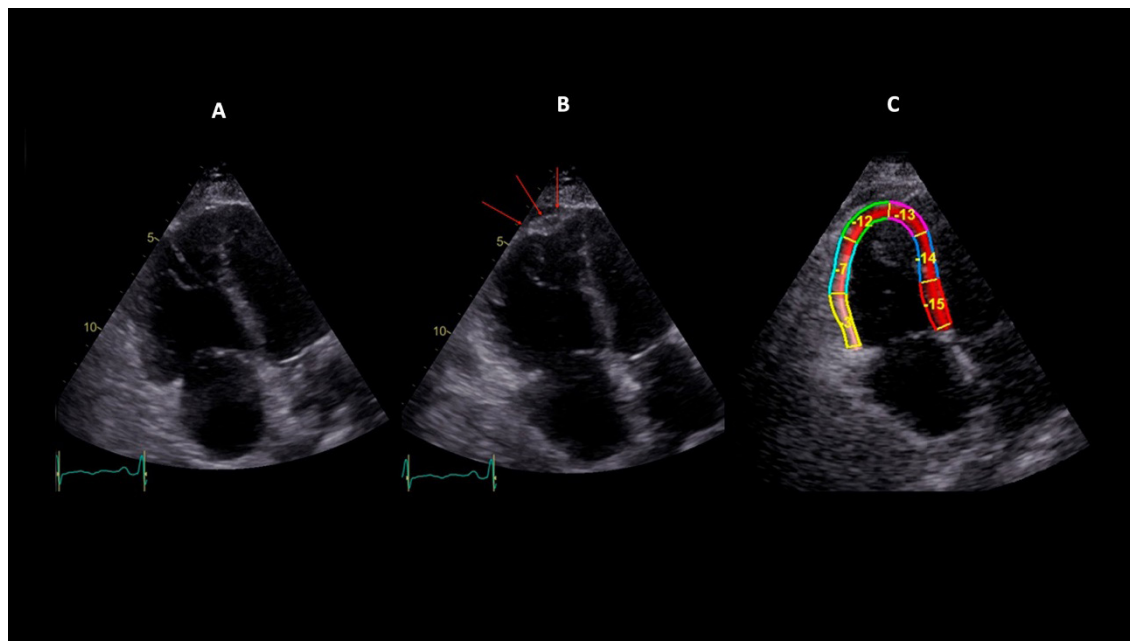


Figura 3 – Sinal de McConnell. Observam-se dilatação do ventrículo direito, hipocinesia de parede livre e preservação da contratilidade apical. A: diástole; B: sístole; C: strain longitudinal do ventrículo direito (VD); ventrículo esquerdo (VE); átrio direito (AD); e átrio esquerdo (AE).

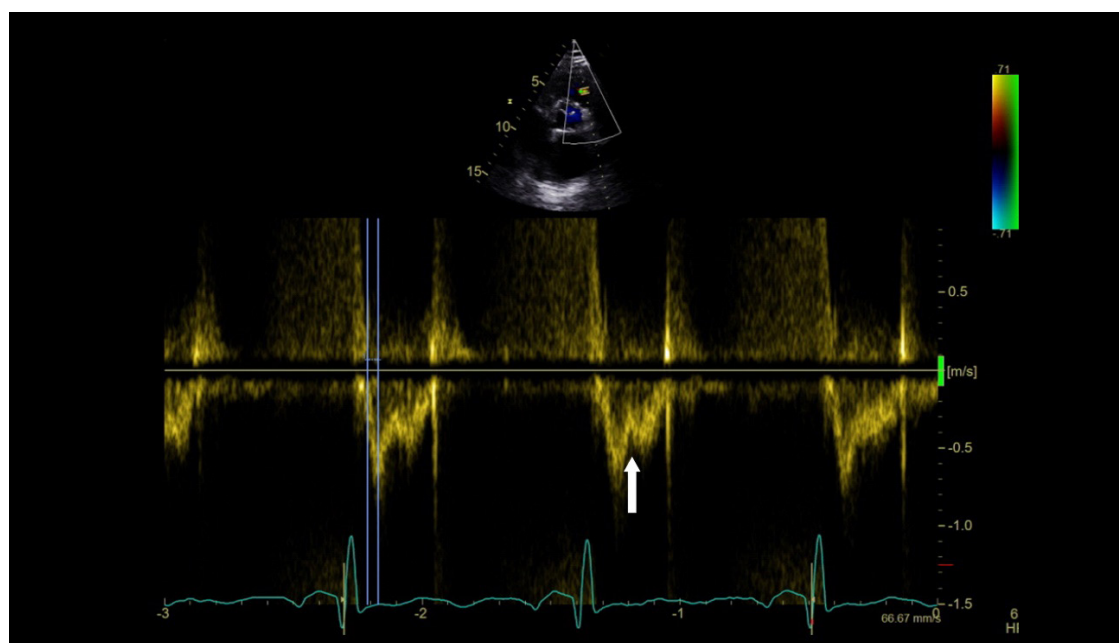


Figura 4 – Perfil hemodinâmico do fluxo da via de saída do ventrículo direito (VSVD) causada pelo aumento do pós-carga do VD: redução do tempo de aceleração e presença de desaceleração mesossistólica (notch – seta branca).

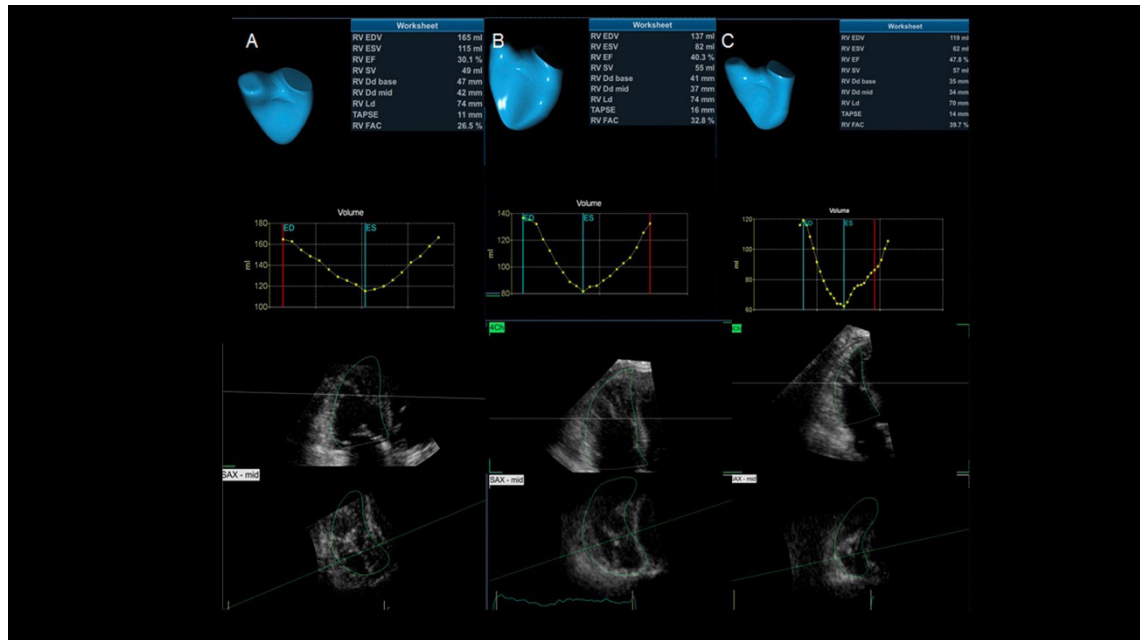


Figura 5 – Análise evolutiva ao eco 3D do ventrículo direito (VD), com medida dos volumes diastólico final (VDFVD), sistólico final (VSFVD) e de fração de ejeção (FEVD). Paciente com tromboembolismo pulmonar submaciço em 3 momentos: A: pré-trombólise (VDFVD = 165mL, VSFVD = 115mL, FEVD = 30%); B: segundo dia pós-trombólise (VDFVD = 137mL, VSFVD = 82mL, FEVD = 40%); C: quinto dia pós-trombólise (VDFVD = 113mL, VSFVD = 62mL, FEVD = 47,8%).

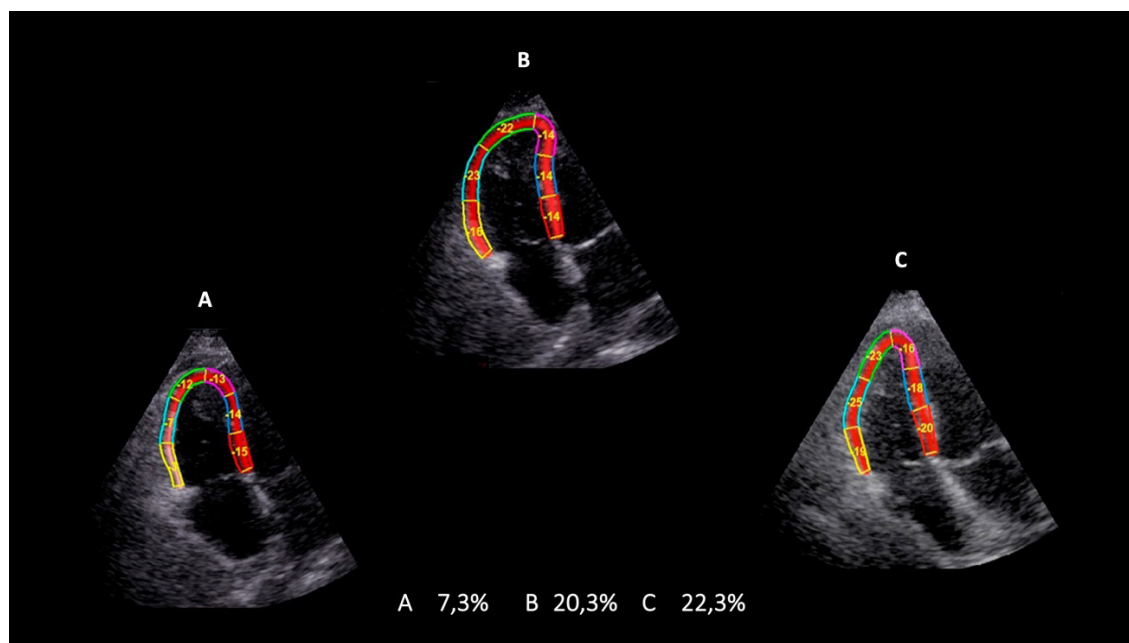
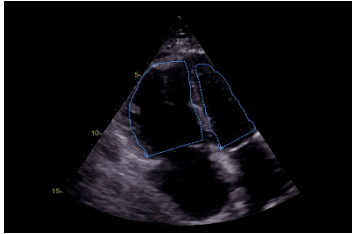
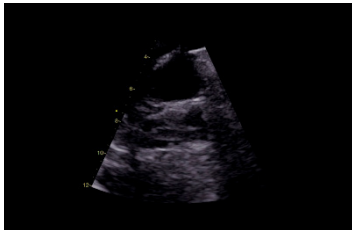
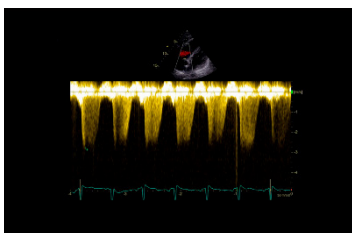
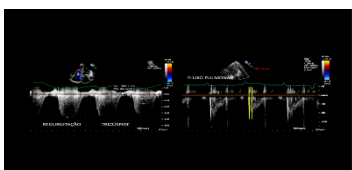
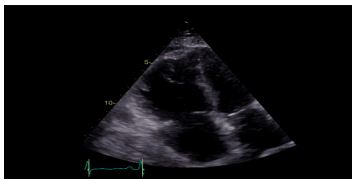
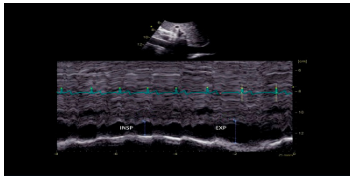
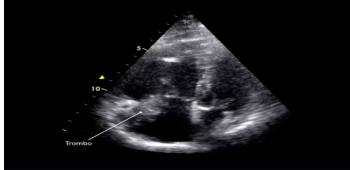


Figura 6 – Análise evolutiva do strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito (VD) em valores absolutos e 3 momentos: A: pré-trombólise; B: segundo dia pós-trombólise; C: quinto dia pós-trombólise com valores de strain normalizados.

Diretrizes

Quadro 8 – Sumário de alterações ecocardiográficas no tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo

PARÂMETROS	ALTERAÇÃO ECOCARDIOGRAMA	IMAGEM
Dimensões da cavidade ventricular direita	Eco 2D: diâmetro linear basal > 4,2 cm e longitudinal > 8,1 cm. Eco 3D: volume diastólico final > 87 mL/m ² em homens e 74 mL/m ² em mulheres; volume sistólico final > 44 mL/m ² em homens e 36 mL/m ² em mulheres. Relação de dimensões VD/VE > 1,0	
Função sistólica do VD	Hipocinesia ou acinesia de paredes. FAC < 35%. TAPSE < 17 mm. Doppler tecidual: onda S' < 9,5 cm/s. "Strain" longitudinal de parede livre acima de -20% (< 20% em valor absoluto). Eco 3D: fração de ejeção < 45%.	
Septo interventricular	Retificação ou deslocamento para esquerda devido à sobrecarga pressórica em VD.	
Diâmetro do tronco de artéria pulmonar	Dilatação (acima 3,0 cm diâmetro).	
Refluxo tricúspide	Aumento do refluxo tricúspide devido ao aumento da pressão sistólica em artéria pulmonar.	
"Sinal de 60/60"	TAC do fluxo pulmonar < 60ms com entalhe mesossistólico + gradiente de pico sistólico da regurgitação tricúspide < 60 mmHg.	
"Sinal de McConnell"	Hipocinesia ou acinesia de segmentos basal e médio de parede livre do VD e contratilidade preservada do segmento apical.	

Cava inferior	"Índice de colapsabilidade" < 50% durante a inspiração.	
Trombo intracavitário	Único achado patognomônico [presente em cavidades direitas e/ou tronco (ou ramos) de artéria pulmonar em apenas 4% dos casos].	

Como publicado recentemente pelo Departamento de Imagem Cardiovascular,⁷³ a técnica para realização do exame de pesquisa de TVP inclui os seguintes itens.

a) Posicionamento do paciente:

Para membros inferiores, o paciente deve ser posicionado em decúbito dorsal, com o tronco e cabeça elevados até 30°, posição confortável, próximo da borda do leito, do mesmo lado do examinador e fazendo uma leve rotação lateral da articulação coxofemoral e flexão do joelho. Para o exame das veias femorais comum e femoral superficial, e tibiais posteriores, o paciente deve manter a perna em rotação externa e o joelho levemente fletido. Para o exame da veia poplítea e das veias fibulares (peroneiras), o paciente pode ficar em decúbito ventral ou lateral, apoiado no membro contralateral e com o joelho levemente fletido. Neste último caso, se houver condições clínicas, o paciente pode permanecer sentado, com as pernas pendentes ao lado da cama.⁷⁴ Para o exame das tibiais posteriores, fibulares e musculares da panturrilha, eventualmente podemos manter o paciente em decúbito dorsal e a perna dobrada com o pé apoiado na cama. Por outro lado, o estudo das veias cava e ilíacas é realizado com o paciente em decúbito dorsal, lembrando-se da necessidade de preparo prévio para diminuição dos gases intestinais. Na suspeita de síndrome pós-trombótica, o paciente, quando possível, deve ser examinado também em posição ortostática, e para membros superiores, deve ser posicionado em decúbito dorsal, com o membro estendido paralelamente ao corpo e discretamente afastado dele.

b) Ajustes do aparelho de US:

Deve-se trabalhar com equipamentos capazes de fornecer uma boa qualidade de imagem em modo B e que sejam dotados de *Dopplers* espectral e colorido. A escolha do transdutor baseia-se primordialmente na relação frequência do transdutor e da localização do objeto a ser estudado. Transdutores de maior frequência fornecem melhor qualidade de imagem, porém têm menor penetração nos tecidos. Em contrapartida, os transdutores de menor frequência permitem uma maior penetração, ainda que ocorra perda de qualidade da imagem. Habitualmente, são utilizados transdutores lineares com frequência entre 4 a 10

MHz para estudo das veias profundas dos membros inferiores ou superiores, e transdutores lineares com frequência entre 7 a 13 MHz para estudo das veias superficiais dos membros inferiores ou superiores. Nos casos de membros inferiores edemaciados e em pacientes obesos, ou seja, com diâmetros muito aumentados e, também, para a avaliação das veias ilíacas e da veia cava inferior, por vezes torna-se necessário a utilização de transdutores convexos multifrequenciais (entre 1 a 5 Mhz), os quais exibem frequências de onda menores e maior penetração das ondas de ultrassom. Os *presets* devem ser adequadamente calibrados para o exame do sistema profundo e superficial, com zona focal ajustada e escala de cinza, de modo que o lúmen seja escuro na ausência de estase ou trombose. O ganho do *Doppler*, seja colorido ou espectral, deve ser ajustado para uma escala de velocidades baixas e adequada na avaliação do fluxo venoso. Quando o exame se direciona à avaliação das veias profundas, os equipamentos de USV devem ser ajustados com foco e densidade de linha adequados para o exame bidimensional e as estruturas são avaliadas em cortes transversos e longitudinais.⁷³ Em geral, as veias são facilmente compressíveis pelo transdutor.⁷¹

c) Sequência do exame:

Modo B: inicialmente, o transdutor é posicionado abaixo do ligamento inguinal, visualizando-se a junção safenofemoral. Faz-se, então, uma varredura transversa e longitudinal de todo o sistema venoso do membro inferior. No corte transverso, deve ser realizada a compressão com o transdutor, em especial ao longo da veia femoral comum, da veia femoral e da veia poplítea, com distâncias entre cada compressão em torno de 2 a 3 cm. A técnica de uso da USV para diagnóstico da TVP foi inicialmente descrita por Talbot em 1982, e vem sendo aprimorada ao longo dos anos.⁷⁵ Uma veia normal e sem trombose demonstra completo colapamento luminal pela compressão de suas paredes pelo transdutor (Figuras 7 e 8).

As figuras demonstram a compressibilidade completa da veia femoral comum ao modo B (superiores) e com mapeamento de fluxo em cores (inferiores). A = artéria, V = veia.

Doppler: Objetiva-se registrar as velocidades do fluxo venoso, que são baixas em condições normais ao *Doppler* pulsado. Na presença de trombose venosa, as velocidades

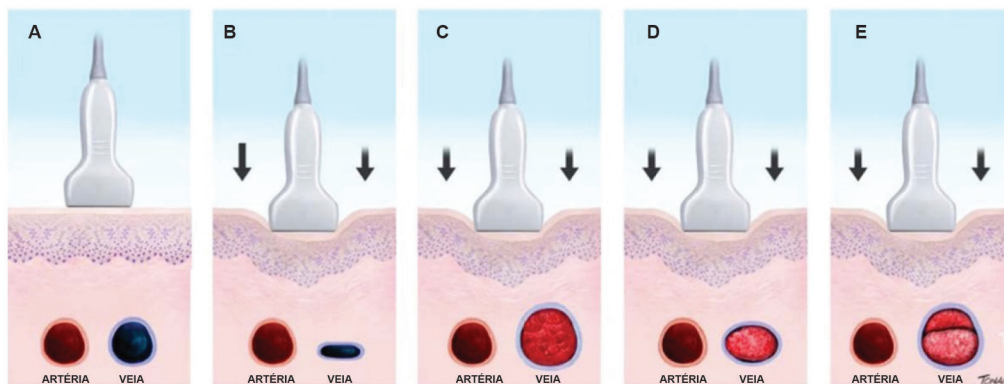


Figura 7 – A-E: Esquema de avaliação da compressibilidade venosa pelo transdutor do ultrassom utilizado na pesquisa de trombose venosa. A: artéria e veia sem compressão pelo transdutor. B: veia normal com compressão total. C: veia dilatada e incompressível, com trombo de aspecto agudo/recente. D: veia de calibre normal a reduzido, pouco compressível pela manobra com o transdutor e compatível com achados de trombose venosa antiga/crônica. E: recorrência de trombose.

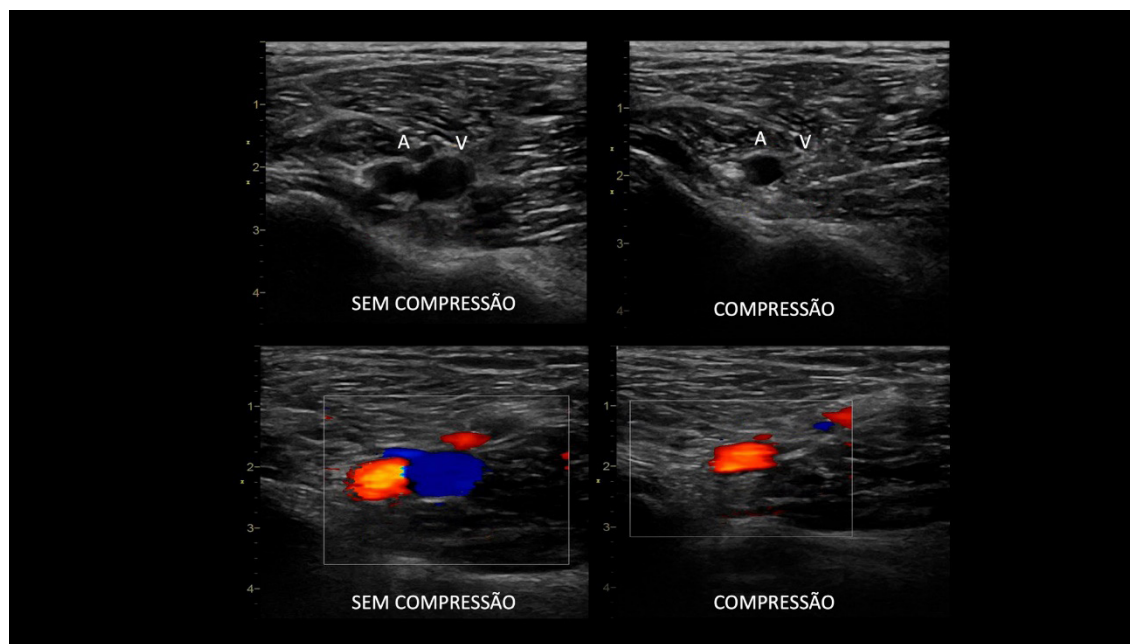


Figura 8 – Corte ultrassonográfico transversal da artéria e veia femoral comum para teste de compressibilidade venosa.

podem estar ainda mais reduzidas, necessitando de ajustes em suas escalas. O fluxo venoso nos membros inferiores é espontâneo e apresenta-se fásico com a respiração e as variações da pressão intra-abdominal (Figura 9). Na fase inspiratória, as velocidades diminuem por conta da elevação na pressão intra-abdominal; por outro lado, a manobra de compressão distal (compressão da panturrilha, p. ex.) demonstra um pico de fluxo na veia interrogada quando esta se encontra patente. Em alguns casos, a detecção adequada do fluxo só é possível através do uso do *Power Doppler*, que,

apesar de não demonstrar sua direção, consegue detectar fluxos de velocidade muito baixos.

d) Alterações ao modo B, *Doppler* colorido e espectral no diagnóstico da TVP aguda/recente:

O diagnóstico ultrassonográfico da TVP aguda/recente baseia-se na alteração da compressão com o transdutor, total ou parcial da veia acometida, bem como a dilatação se dá pela presença de material trombótico intraluminal.

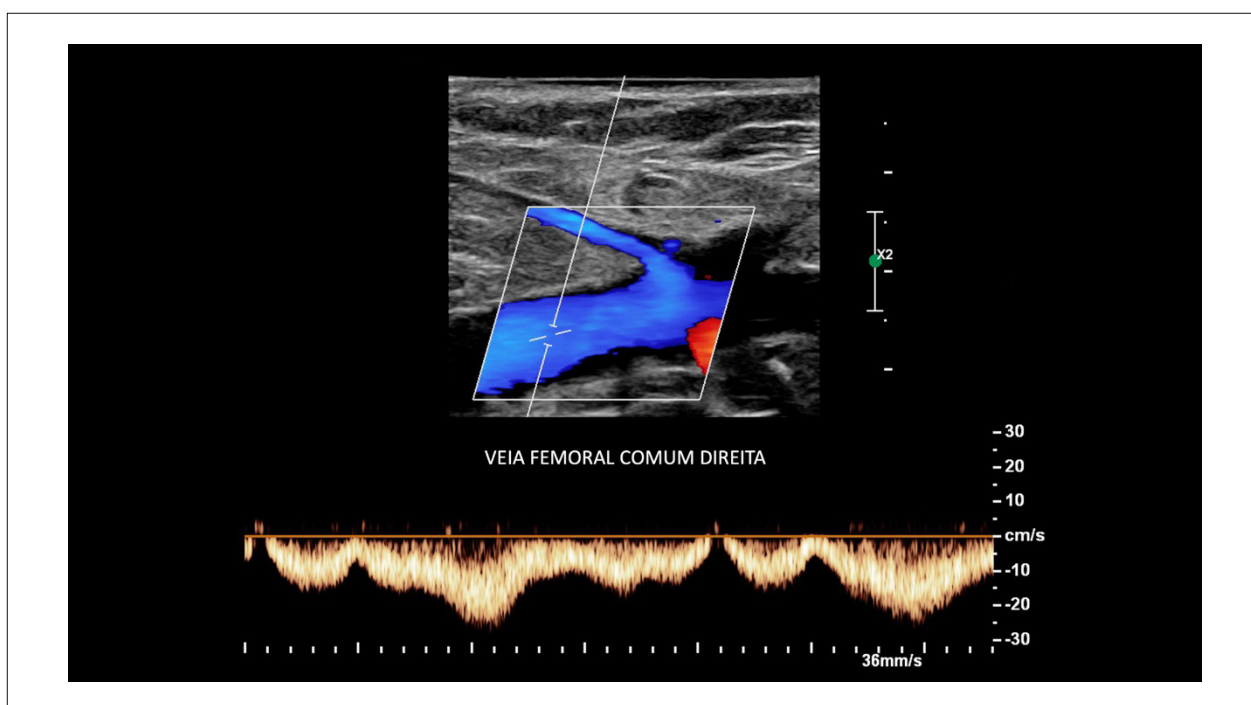


Figura 9 – Doppler pulsado em veia femoral comum demonstrando fluxo normal, fásico com os movimentos respiratórios e compatível com ausência de trombose oclusiva.

A alteração na compressibilidade da veia, mesmo diante de um Quadro muito recente de TVP, talvez seja o achado mais importante para o diagnóstico de trombose venosa. A presença de trombo só pode ser excluída quando, após a compressão, ocorrer o desaparecimento total do lúmen venoso. Caso isso não aconteça completamente, o lúmen pode estar parcialmente preenchido com trombos. Para tal procedimento de compressão, é adequado que seja observada a artéria adjacente.

Na maioria das vezes, as veias recentemente trombosadas apresentam-se distendidas, com diâmetros maiores que os vasos arteriais adjacentes. Essa distensão venosa também é importante na diferenciação entre trombos agudos e antigos. Quando o trombo é oclusivo, há dilatação venosa e ausência de fluxo detectável tanto ao *Doppler* pulsado quanto ao MFC e ao *Power Doppler* – Figura 10 A e B. A dilatação venosa já foi descrita como um parâmetro acurado para identificar a TVP aguda.⁷⁶

Primariamente, o trombo agudo é composto por uma densa malha de fibrina, que persiste por aproximadamente 5 a 7 dias. Nessa fase, o trombo é mais ecolúcente ou tem ecogenicidade intermediária, com brilho menor que os tecidos adjacentes. O diagnóstico do trombo agudo/recente é importante, pois em tal fase pode ser melhor tratado com terapia anticoagulante e fibrinolítica. Em geral, considera-se a trombose venosa como aguda nas primeiras 2 semanas de seu início.⁷⁷ Muitas vezes, na extremidade de um trombo agudo, forma-se um coágulo mais recente e que flutua livre dentro da veia. Nesses casos, convém maior cautela para evitar o deslocamento dele, requerendo uma menor manipulação do paciente (Figura 10 A-C). Adicionalmente, devem ser avaliados, além da compressibilidade venosa, o aspecto da

parede venosa (paredes finas e lisas costumam estar presentes na TVP aguda), o tamanho do lúmen da veia, a funcionalidade das válvulas e a presença de circulação colateral.

Quanto ao fluxo, dependendo do grau de obstrução total ou parcial do lúmen venoso, pode estar diminuído ou ausente, com ausência de variação respiratória. Entretanto, um lúmen parcialmente obstruído pode não alterar os sinais de fluxo ao *Doppler*.

e) Alterações ao modo B e *Color Doppler* no diagnóstico da TVP clinicamente subaguda e na TVP crônica/antiga:¹¹

Em geral, na avaliação clínica da TVP, considera-se a trombose venosa como aguda nas primeiras 2 semanas do seu início; subaguda, entre 2 semanas e 6 meses; e crônica, após 6 meses de evolução.^{72,78} Na evolução da TVP, o trombo torna-se mais ecogênico; no entanto, como tal alteração é variável, muitas vezes não é possível estimar de maneira precisa sua idade apenas avaliando a ecogenicidade dele. Por essa razão, quando encontramos um trombo anecoico ou hipoeicoico, com poucos dias de evolução, corrobora-se o diagnóstico de trombose aguda. Porém, quando temos uma imagem intraluminal isoecoica ou hipereicoica, fica muito difícil nesse intervalo estimar a idade do trombo com exatidão. Durante tal período, podem ocorrer lise ou retração do trombo, com a veia menos distendida; por isso a importância do exame seriado. Com a retração do trombo e sua lise, o fluxo pode ser reestabelecido não necessariamente ao normal, e as paredes da veia tornam-se espessas (Figura 11).^{71,72,79} Desse modo, pela USV, nem sempre é possível determinar a idade do trombo por sua aparência ou sua ecogenicidade.^{71,72,79}

Diretrizes

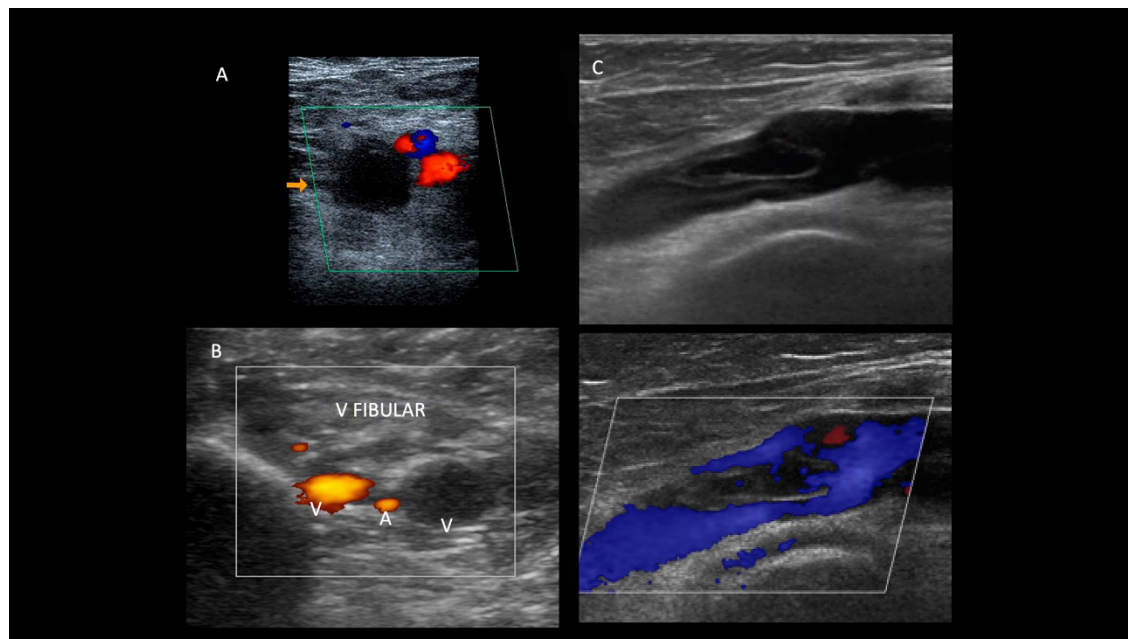


Figura 10 – Trombose oclusiva e não oclusiva de aspecto agudo ao ultrassom. A: corte transversal da veia femoral comum; B: veias fibulares evidenciando dilatação e incompressibilidade sem evidências de fluxo ao mapeamento de fluxo em cores e ao Power Doppler; C: corte longitudinal da veia femoral comum com e sem mapeamento de fluxo em cores evidenciando trombo flutuante de aspecto recente e não oclusivo.

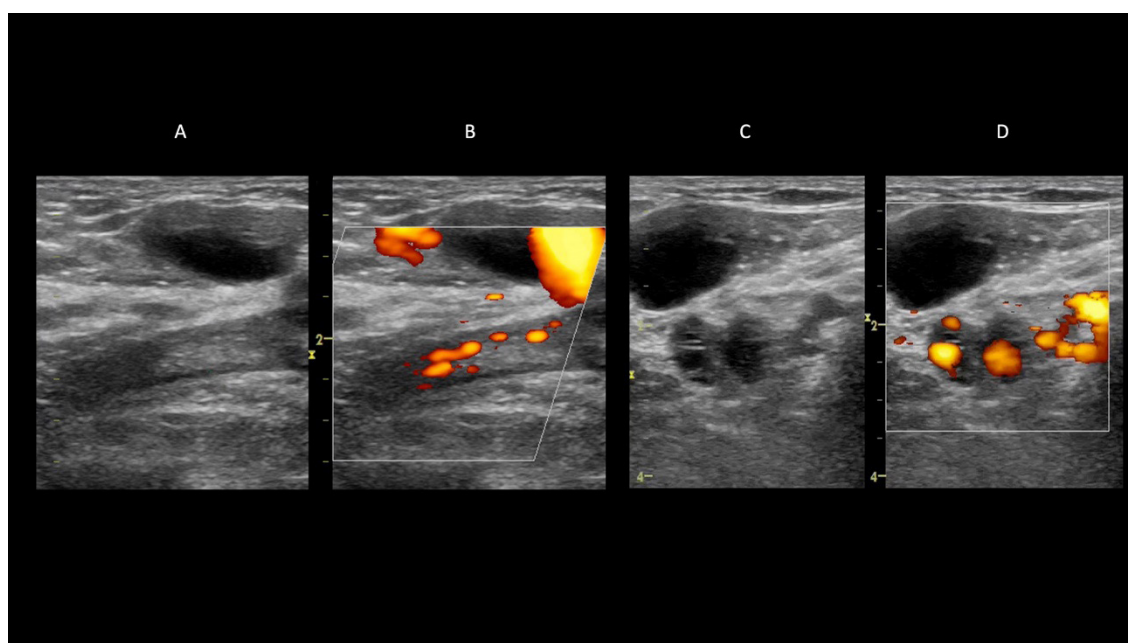


Figura 11 – Alterações crônicas pós-trombóticas. A: veia femoral ao modo B sem dilatação, com imagem ecogênica luminal correspondendo a alterações crônicas pós-trombóticas; B: fluxo luminal reduzido ao Power Doppler; C: veias tibiais posteriores com paredes espessadas ao modo B; D: preenchimento parcial da luz do vaso das veias tibiais posteriores pelo Power Doppler.

Após a trombose aguda, caso o trombo não desapareça por completo, ele se torna infiltrado por fibroblastos, se organiza e reendoteliza. A fibrose produz cicatrizes, espessamento das paredes e sinéquias que podem causar obstrução parcial do vaso e permanecer por anos; esse material residual não deve mais ser chamado de trombo. O espessamento da parede venosa é um achado comum, o calibre pode estar reduzido e o fluxo apresenta-se alterado, dependendo do calibre venoso. Em alguns casos, cicatrizes fibróticas pós-trombóticas surgem com a evolução do Quadro e produzem, ao longo da parede venosa, imagens semelhantes a placas, pois são ecogênicas e eventualmente apresentam calcificações com sombras acústicas. A Sociedade Americana de Radiologistas sugeriu, em consenso publicado em 2018, que as imagens ultrassonográficas referentes a essas alterações, que persistem após o evento agudo da TVP, fossem denominadas “alterações crônicas pós-trombóticas”. Portanto, as anormalidades encontradas na TVP, identificadas à ultrassonografia, deveriam ser classificadas, segundo esses autores, como: “trombose venosa aguda, alterações crônicas pós-trombóticas ou alterações indeterminadas”, estas últimas, quando os achados são duvidosos, e não é possível, apenas pela USV, determinar a idade do trombo, como nos casos de TVP clinicamente subaguda. De acordo com essa recomendação, alguns casos podem ser enquadrados em caráter experimental como trombose subaguda no laudo ultrassonográfico como:

1. Diante de exame prévio mostrando a TVP aguda;
2. Em estudo subsequente que mostre alteração da aparência do trombo.⁸⁰

Esses conceitos são corroborados por recente publicação da SBACV.⁸¹ Entretanto, em consenso, seus autores, com o

receio de que o uso do termo “alterações indeterminadas” possa gerar confusão para o clínico solicitante quanto à necessidade de iniciar o tratamento ou não, sugerem que o ultrassonografista vascular informe as características da imagem de forma completa, analise a informação clínica em relação ao tempo de ocorrência e dê preferência a concluir como “predominância de alterações agudas ou recentes” ou “predominância de alterações crônicas ou antigas”. Dessa forma, o termo indeterminado seria usado em poucas ocasiões, nas quais não seja realmente possível avaliar o tempo do evento.

A TVP pode acometer diversos segmentos venosos em conjunto ou isoladamente. Um exemplo é a trombose de veias plantares, não avaliada com frequência. Deve-se buscar esse diagnóstico quando há a presença de dor aguda e/ou edema no pé. Os aspectos ultrassonográficos da TVP plantar recentemente observados são a dilatação venosa e a presença do trombo luminal com redução da compressibilidade venosa (Figura 12).

O Quadro 9, adaptado de *Gornik HL and Sharma AM*,⁷² demonstra as alterações ultrassonográficas que podem ser encontradas na TVP aguda/recente, crônica/antiga ou de características agudas ou crônicas. Devemos sempre lembrar que, em alguns casos, há sobreposição das características ultrassonográficas, que devem ser relatadas como “idade indeterminada”.

O comprometimento da fasicidade respiratória e a redução na velocidade do fluxo em um vaso venoso de aspecto normal, com fluxo presente e compressível, podem estar relacionados com o acometimento trombótico em segmento venoso proximal ao vaso que está sendo avaliado (Figura 13).

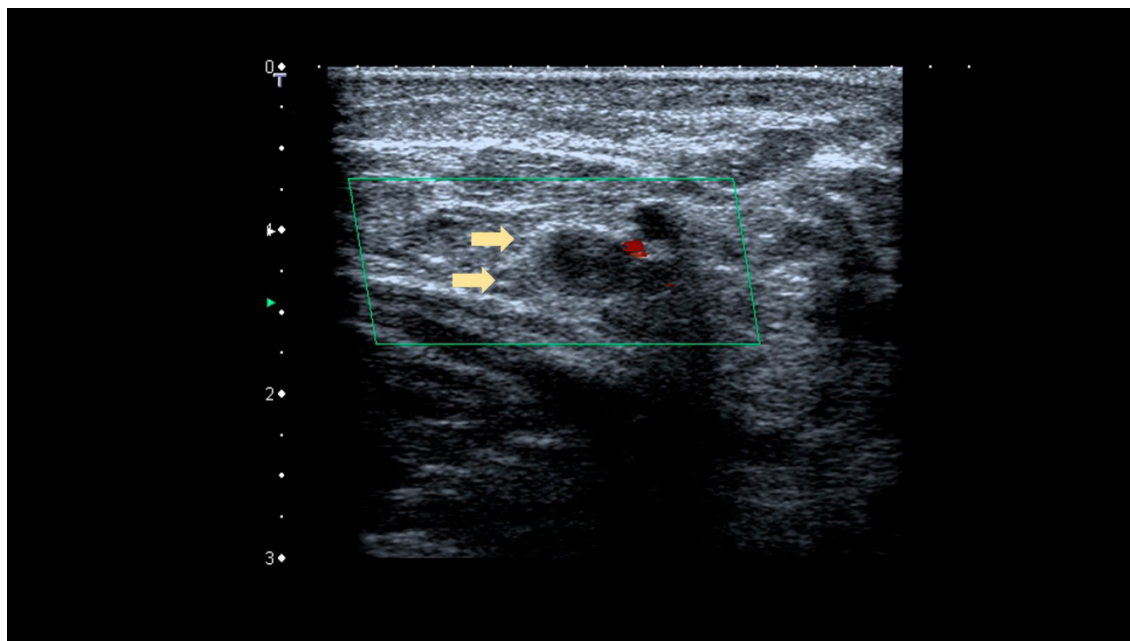


Figura 12 – Trombose venosa de veias plantares incompressíveis e sem fluxo no mapeamento de fluxo a cores.

Quadro 9 – Características ultrassonográficas na trombose venosa profunda (TVP)

Característica	Aguda/Recente	Predomínio de trombo agudo ou Predomínio de trombo crônico	Pós-trombótica Crônica/Antiga
Ecogenicidade do trombo	Hipoecoico ou isoecoico	Variável (mais ecogênico que na TVP aguda)	Hiperecoico
Presença de trombo móvel	Pode estar presente	Geralmente ausente	Ausente
Aderência do trombo à parede venosa	Fracamente aderido	Firmemente aderido	Traves fibróticas hiperecogênicas no lúmen ou na parede
Aparência da parede venosa	Variável	Variável	Paredes espessadas, cicatrizes. Pode haver depósito de cálcio
Lúmen venoso	Dilatado	Retraído para o tamanho normal	Menor que o tamanho normal
Compressibilidade	Pouco compressível ou levemente deformável	Mais compressível que o agudo	Parcialmente compressível
Compressibilidade	Geralmente ausente	Pode estar presente	Pode estar presente
Função das válvulas venosas	Geralmente competentes	Pode haver incompetência	Geralmente incompetentes

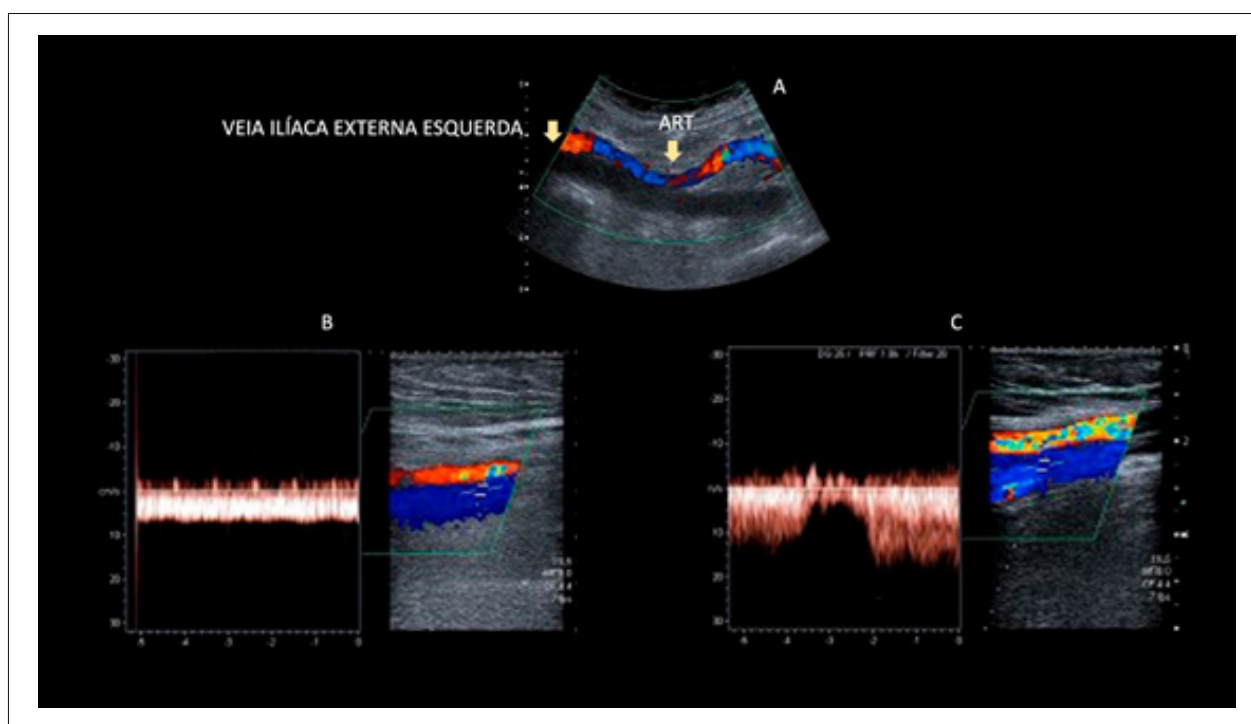


Figura 13 – Trombose de veia ilíaca externa esquerda: comparação de fluxo nas veias femorais comuns esquerda e direita. A: veia ilíaca externa esquerda dilatada, com a luz preenchida por trombo de aspecto recente, sem fluxo ao mapeamento de fluxo a cores; B: fluxo contínuo ao Doppler espectral em veia femoral comum esquerda, secundário a trombose de veia ilíaca externa ipsilateral; C: fluxo fásico e normal na veia femoral comum contralateral.

3.2. Protocolos de Realização de USV na TVP

O USV é utilizado desde a década de 1960 para o diagnóstico da trombose venosa e vem se aperfeiçoando ao longo do tempo com estudos sobre a medida do fluxo sanguíneo venoso e a compressibilidade venosa. Como dito anteriormente, a avaliação da compressibilidade venosa em combinação com a cor e o Doppler espectral do fluxo é a abordagem recomendada para a detecção do coágulo venoso. Isso se deve, em parte, à disponibilidade, à facilidade de implantação em uma variedade de contextos clínicos e à sua acurácia.

Desde os estudos de acurácia em pacientes sintomáticos e assintomáticos com suspeita de TVP supra ou infrageniculares, a USV é o método de referência para o diagnóstico.⁸² Atualmente, o US de compressão das veias dos membros inferiores substitui amplamente a venografia para diagnosticar TVP, pois apresenta sensibilidade acima de 90% e especificidade de cerca de 95% para o diagnóstico de tromboes proximais. Nas tromboes distais, a sensibilidade do método cai para cerca de 65%, mas mantém especificidade acima de 90%. Em contrapartida, o ultrassom vascular completo, ou seja,

a associação de modo B e o *Doppler* de todas as veias, é o exame de imagem de primeira linha para o diagnóstico de TVP, com sensibilidade de 96% e especificidade de 98% a 100%. Entretanto, ele se mostra um exame demorado, que requer o transporte do paciente para o local de realização e a disponibilidade imediata de um especialista.^{38,83,84} Além disso, para um diagnóstico acurado, o examinador deve estar familiarizado com as indicações e limitações do método. Lembramos que apenas 20% a 30% dos exames com suspeita de TVP são alterados, e 90% dos pacientes com TEP fatal são assintomáticos para TVP.^{16,18} As limitações na realização do exame e, consequentemente, sua acurácia, estão relacionadas com obesidade, restrição de mobilidade, edema relatorante, e/ou presença de feridas, dispositivos ortopédicos, ataduras/gesso etc. Informações clínicas relevantes e um exame físico focado são elementos essenciais para ajudar na interpretação de um exame de USV na pesquisa de TVP, e o adequado treinamento na realização dos protocolos de exames mostra-se fundamental. Apesar dessas limitações, a grande disponibilidade de aparelhos portáteis, o fácil manejo e a inocuidade tornam essa ferramenta de extrema aplicabilidade na prática diária. Além disso, os avanços na miniaturização eletrônica resultaram no advento de dispositivos de exames de ultrassom de bolso equipados com transdutor de matriz linear, tornando o uso do US de compressão para o diagnóstico de TVP ainda mais difundido.⁸⁵

Seja qual o protocolo de exame escolhido, a sala de exame deverá estar confortavelmente aquecida para evitar o venoespasm. Para avaliar a veia cava inferior (VCI), o paciente deverá estar em posição de Trendelenburg reverso.⁷¹ A *Society for Vascular Ultrasound* recomenda um tempo de aproximadamente 75 minutos para realizar um exame completo bilateral, com 40-60 minutos para fazer diretamente o exame e 15 minutos para análise de dados clínicos, consulta de exames prévios e preparo da sala e do paciente.⁸⁶

3.3. Protocolos de Exame

Com a maior disponibilidade de aparelhos de USV, que habitualmente apresentam ótima resolução, o treinamento de profissionais não especialistas em imagem vem se tornando muito frequente e ganhando aceitação, sobretudo nos setores de emergência e urgência ou ainda em locais distantes. Assim, a realização de exames para pesquisa de TVP por intensivistas, emergencistas e residentes do último ano de radiologia/US/ecografistas vasculares é uma realidade atual. A acurácia do exame de US realizado por emergencistas foi testada em uma metanálise e revisão sistemática que incluiu 16 estudos com 2.379 pacientes. Os autores encontraram uma prevalência em TVP de 23% (7,4% – 47,3%), com sensibilidade média dos exames realizados por emergencistas de 96,1 % (95% IC; 90,6 – 98,5%) e uma especificidade de 96,8 % (95% IC; 94,6 – 98,1%). Entretanto, os estudos incluídos eram muito heterogêneos, os treinamentos dos emergencistas foram mal descritos e não havia, na maioria deles, um seguimento maior. Um estudo prospectivo publicado no mesmo ano e com um número muito menor de pacientes não reproduziu esses dados, o que refletiu a necessidade de protocolos de treinamento rigorosos desses profissionais, visto que, nesse estudo, apenas os três primeiros exames realizados por não

especialistas foram supervisionados.^{84,87} Muitos dos protocolos realizados por não especialistas em imagens vasculares foram desenvolvidos para locais em que não há disponibilidade de profissional especializado ou mesmo para reduzir o número de chamadas fora do horário de funcionamento habitual do laboratório de USV. Assim, apenas um protocolo de simples realização não é suficiente para afastar definitivamente a TVP. Além do adequado treinamento sob supervisão, mostra-se fundamental a análise da probabilidade pré-teste associada, ou seja, o uso de escores clínicos de probabilidade de TEP/TVP e o conhecimento da menor acurácia da USV no diagnóstico da TVP infraglenar e na TVP assintomática. Nas publicações que avaliaram esse tema, não houve prejuízo maior para o paciente, e o seguimento de protocolos bem estruturados, contemplando os critérios de probabilidade clínica de Wells, ajudou na melhora da acurácia do exame e no encaminhamento adequado dos pacientes com difícil acesso ao especialista.^{82,88-90}

Para a pesquisa de trombose venosa pelo USV, convém analisar os parâmetros descritos, ou seja, a combinação de componentes da escala de cinza (modo B) com manobras de compressão pelo transdutor e avaliação pelo mapeamento de fluxo em cores e *Doppler* espectral. Os protocolos de exames vão usar esses parâmetros para chegar ao diagnóstico: compressibilidade da veia (o mais importante); calibre (diâmetro) da veia, aspecto ecográfico das paredes e do lúmen venoso, e a análise do mapeamento de fluxo em cores e do *Doppler* espectral.

Existem alguns protocolos de pesquisa de TVP bastante estabelecidos, que podem ser completos ou não (*Point of Care*). Eles são escolhidos conforme a disponibilidade de aparelho de US no local em que o paciente é atendido, do horário do atendimento e da presença de médico especialista ou não para realizar o exame de USV.

Protocolos para pesquisa de TVP (Figuras 14 e 15):

1. Exame completo de ultrassonografia vascular – Figura 14A-C.
2. Exame de ultrassom de compressão completo das veias dos membros inferiores – Figura 15A.
3. Exame de ultrassom de compressão estendido (3 pontos) – Figura 15B.
4. Exame de ultrassom de compressão de 2 pontos – Figura 15C.

3.3.1. Exame Completo de USV

Recentemente, a Sociedade Americana de Radiologia e a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular recomendaram (classe I/nível de evidência A) a realização do exame completo de ecografia vascular para o diagnóstico de TVP aguda. Além de ser uma abordagem mais completa do paciente, a inclusão do exame do segmento infrapoplíteo permite o diagnóstico de outras doenças musculoesqueléticas, que fazem parte do diagnóstico diferencial da TVP, como cisto de Baker, hematomas ou doenças musculares.^{80,81} O protocolo completo constitui na utilização de todos os recursos do US para definir o diagnóstico da trombose, ou seja, avaliação da compressibilidade, calibre, aspecto ecográfico da parede

Diretrizes

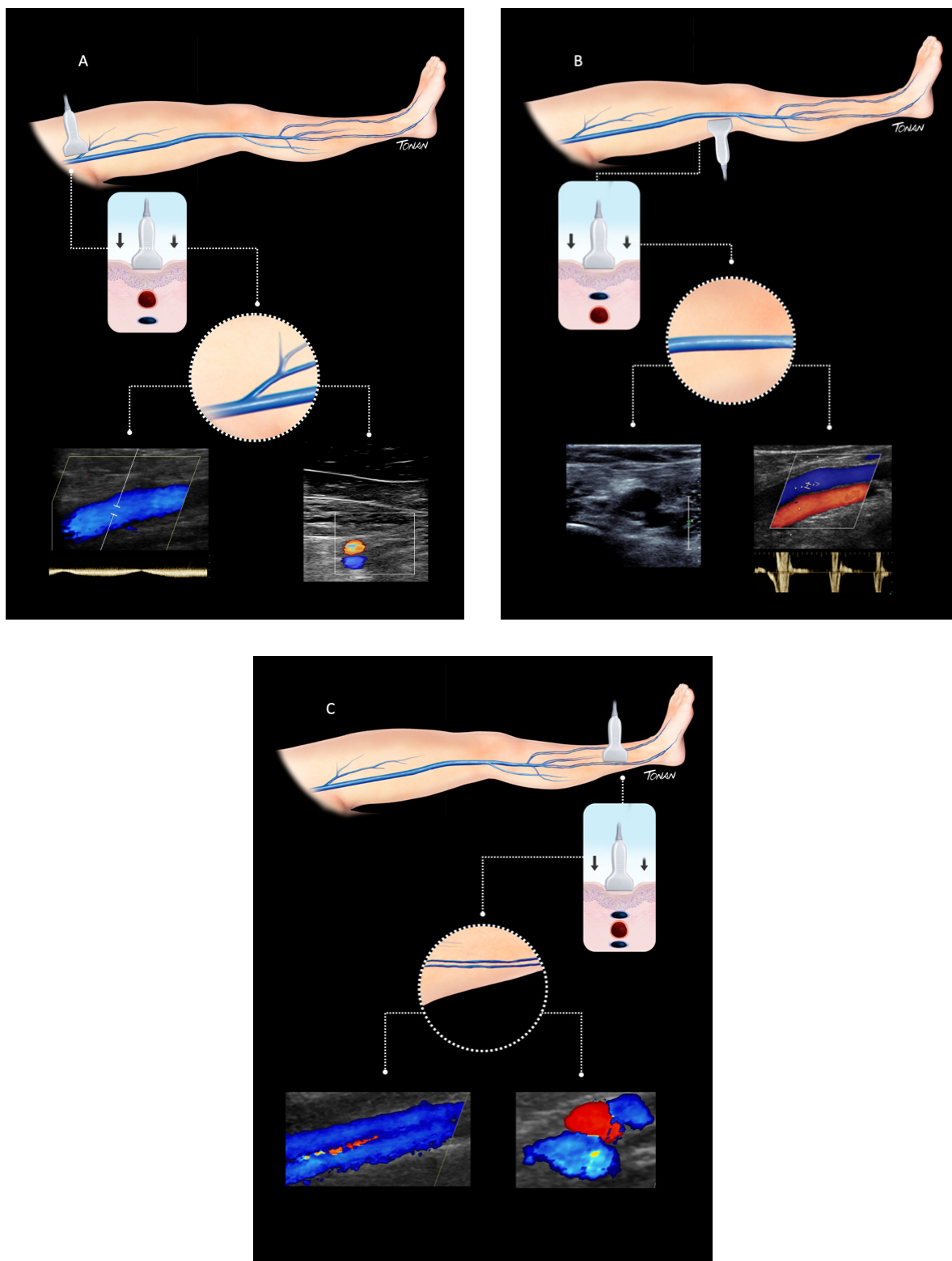


Figura 14 – Protocolo de exame completo de ecografia vascular das veias do membro inferior para o diagnóstico de TVP. A: desenho esquemático dos pontos de compressão em todo sistema venoso suprapatelar, e avaliação pelo mapeamento de fluxo em cores e Doppler pulsado do segmento femoral; B: desenho esquemático da compressão e avaliação pelo mapeamento de fluxo em cores e Doppler pulsado do segmento poplíteo; C: desenho esquemático de compressão e avaliação pelo mapeamento de fluxo em cores do segmento distal.

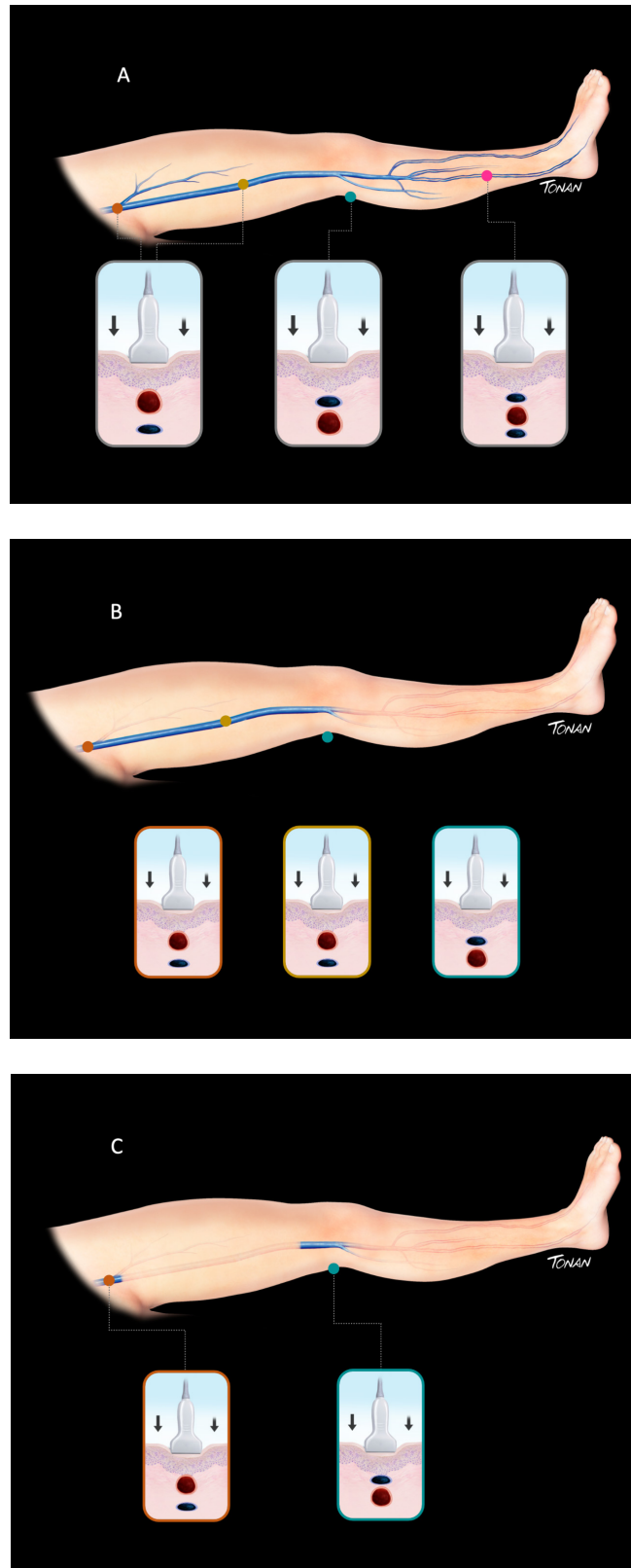


Figura 15 – A: protocolo de exame de ultrassom de compressão completo das veias dos membros inferiores; B: protocolo de exame de ultrassom de compressão estendido (3 pontos); C: protocolo de exame de ultrassom de compressão (2 pontos)

e lúmen e *Doppler* colorido e espectral de todas as veias infrainguinais até o tornozelo, em todos os segmentos: veias femorais, poplíteas, tibiais posteriores e fibulares (Figura 14A-C). De modo geral, a pesquisa de trombose venosa nas veias tibiais anteriores não está incluída nesse protocolo, por conta da raridade de seu comprometimento, sendo avaliada quando há sinais e/ou sintomas em seus trajetos. O sistema venoso superficial e muscular deve ser avaliado especialmente nas áreas sintomáticas.

Realiza-se o exame com compressões a cada 2 cm de intervalo, análise do preenchimento do vaso pelo *Doppler* colorido (usando ajustes de escalas necessários), observação da fasciculação do fluxo e análise da morfologia do *Doppler* espectral em veias femorais e poplíteas. Ainda que seja realizado de forma completa apenas o exame do membro sintomático, é relevante lembrar que a análise do *Doppler* espectral deverá ser feita em ambas as veias femorais comuns para avaliar a simetria. Quando houver assimetria no padrão do fluxo, há a necessidade de estudar as veias intrabdominais (classe I/nível de evidência A).⁹¹⁻⁹⁴

3.3.2. Exame de Ultrassom de Compressão Completo das Veias dos Membros Inferiores

Desde o ano de 1982, Steve Talbot descreveu a técnica de compressão que se tornou o exame padrão no diagnóstico de TVP.⁷⁵ Esse protocolo utiliza apenas a avaliação da compressibilidade de todas as veias infrainguinais até o tornozelo, em todos os segmentos (Figura 15A). Como mencionado anteriormente, a perda da compressibilidade da veia é o indicador mais confiável de presença de trombo.

3.3.3. Exame de ultrassom de compressão estendido (3 pontos)

Nesse protocolo de exame, apenas a compressibilidade é avaliada da veia femoral comum até a veia poplíteia, onde há a confluência das veias da perna. Ele também é chamado de protocolo de 3 pontos, visto que avalia a compressibilidade de todas as veias proximais do membro inferior investigado (Figura 15B). A sensibilidade apurada nesse protocolo de exame foi significativamente maior do que no protocolo de compressão de 2 pontos (90,57% vs. 82,76%) com a mesma especificidade (98,52%).⁹⁵ Um resultado bastante semelhante foi obtido em um estudo de acurácia do protocolo de 3 pontos realizado por médicos emergencistas (91,7% de acurácia; 95% IC; 85-95,6%).⁹⁶ Uma metanálise recente, que incluiu 17 estudos de 16 artigos originais, comparou o protocolo de Pocus (*Point of Care UltraSound*) de 3 pontos com o de 2 pontos. No geral, o Pocus de 2 pontos apresentou sensibilidade combinada [0,91; IC 95%, 0,68-0,98; P = 0,86] e especificidade (0,98; IC 95%, 0,96-0,99; P = 0,60) semelhantes com o Pocus de 3 pontos (sensibilidade 0,90; IC 95% 0,83-0,95 e especificidade, 0,95; IC 95%, 0,83 -0,99). As taxas de falso-negativos do Pocus 2 pontos (4,0%) e 3 pontos (4,1%) foram quase semelhantes. A análise de metarregressão mostrou que alta sensibilidade e especificidade tendem a estar associadas ao executante inicial do Pocus e ao treinamento separado do Pocus para TVP.⁹⁷ (classe II / nível de evidência A).

3.3.4. Exame de Ultrassom de Compressão de 2 Pontos

Nesse protocolo de exame, é avaliada a compressibilidade em apenas 2 locais: na veia femoral comum 1-2 cm acima e abaixo da junção safenofemoral (na virilha); e na veia poplíteia até onde houver a confluência das veias da perna (Figura 15C).

De modo geral, os médicos emergencistas conseguem realizar esse protocolo após treinamento, com boa reprodutibilidade, e vários são os métodos deste protocolo de pesquisa de TVP no cenário da emergência. A maioria dos treinamentos inclui aulas teóricas sobre a técnica de realização do exame, treinamento em modelos e observação de um número variável de exames. Entretanto, existem estudos que citam treinamentos de apenas 10 minutos ou menos de duas horas. Essa grande diferença entre os protocolos dificulta a comparação entre os estudos e, consequentemente, a acurácia.⁹⁵⁻¹⁰⁰ Os médicos de emergência podem obter um nível de competência equivalente ao dos especialistas, mas esse processo requer treinamento e prática substanciais para alcançarem e manterem esse desempenho. Para chegarem a esse nível de excelência, precisam de treinamento regular com aplicações de ultrassom.

Um estudo comparativo entre procedimentos de 2 pontos, realizado por médicos emergencistas experientes com o exame completo, mostrou que, em 2.451 pacientes avaliados, 362 deles apresentavam TVP. O US de 2 pontos deixaria de diagnosticar 23 pacientes com TVP proximal (6,2%).¹⁰⁰ Outro estudo, controlado, randomizado e envolvendo mais de 2.000 pacientes em que foi comparado o US completo com o de 2 pontos seriado associado a dosagem do dímero D no manejo de pacientes sintomáticos para TVP atendidos na emergência, mostrou equivalência entre as duas estratégias. Entretanto, neste último estudo, os médicos eram especialistas em USV, o que indica a necessidade do protocolo deste exame ser realizado por médicos bem treinados para que seja acurado, e siga os escores clínicos de probabilidade. Na maioria das vezes, quando o paciente permanece com sintomas ou o dímero-D está elevado, o US de compressão deve ser repetido.¹⁰¹

Por fim, o protocolo completo recomendado de exame é o destinado à pesquisa de TVP, pois se avalia toda a rede de veias profundas da perna nesse procedimento, devendo ser realizado por especialistas. Além disso, exige máquinas dedicadas de alto nível e que os pacientes sejam transferidos do pronto-socorro/enfermaria para serem avaliados.

Por outro lado, os protocolos de US de compressão de 2 e 3 pontos são abordagens simples, rápidas e de cabeceira, que não necessitam de operadores especializados ou equipamentos sofisticados. Tais metodologias são muito adequadas para serem realizadas em setores de emergência e enfermarias de hospitais, especialmente após o horário comercial e nos fins de semana, para que, juntamente à avaliação de probabilidade pré-teste, sejam capazes de conduzir inicialmente o paciente com suspeita de TVP.

A utilização dos protocolos de US de compressão de 2 pontos em pacientes críticos é uma ferramenta importante em alguns cenários, como na atual pandemia do novo coronavírus (covid-19). Existe uma relação com um estado protrombótico, o que favorece a ocorrência de fenômenos trombembólicos. Assim, diante da possibilidade clínica de TVP, a realização de

um exame de US rápido e focado no membro suspeito deve ser avaliada quando o diagnóstico impactar na conduta do paciente.¹⁰²

3.4. Diagnóstico Diferencial

Os sintomas desencadeados pelo evento trombótico podem ser comuns a diversas outras condições agudas ou crônicas, como cistos sinoviais rotos, insuficiência venosa crônica, roturas e hematomas musculares.¹⁰³ Em outras situações, a trombose venosa pode ocorrer devido à compressão extrínseca por anormalidades vasculares como aneurismas e pseudoaneurismas, ou condições extravasculares como hematomas, abscessos, cistos sinoviais, linfadenomegalias, e tumores de linhagem neural e hematológica.¹⁰⁴ O exame ultrassonográfico completo do membro proporciona a capacidade de identificar as condições clínicas associadas e diferenciá-las das anormalidades não trombóticas. Por outro lado, um membro edemaciado, associado a estase ou diminuição da variabilidade respiratória na veia femoral, pode indicar compressão extrínseca em território pélvico. Linfadenomegalias, miomas uterinos, tumores de retroperitônio e síndrome de May-Thurner podem ser os agentes da compressão.¹⁰⁵ Nessa situação, o examinador deve chamar a atenção para os achados e sugerir essa possibilidade em seu relatório.

Linfadenomegalias, notadamente em região inguinal por doença linfoproliferativa, podem cursar com Quadro clínico de edema pronunciado no membro, tanto pelo eventual componente compressivo venoso, quanto pela insuficiência na drenagem linfática regional. Embora seja de fácil identificação, ocasionalmente a massa tumoral pode ser de tal forma volumosa que oculta a visualização da veia, dificultando a caracterização de fluxo ou mesmo a presença ou ausência de trombo.¹⁰⁶

Pseudoaneurismas, não obstante tenham características bastante definidas ao USV com fluxo colorido, podem cursar, quando trombosados, com variedade de ecogenicidade ao modo B na dependência do volume e tempo de oclusão. Quando volumosos, podem também levar à compressão venosa e estarem associados a outras condições como traumatismos fechados ou tumorações ósseas, levando à dificuldade de identificação da veia.¹⁰⁷

Um diagnóstico diferencial ultrassonográfico frequente da trombose venosa profunda é o hematoma muscular, principalmente quando localizado na musculatura da panturrilha. A apresentação clínica é muito semelhante à oclusão venosa e nem sempre é clara. Na história clínica, há referências ao traumatismo ou dor súbita. Su et al.¹⁰⁸ descrevem algumas características que podem sugerir que a lesão se trata de um hematoma, como: ecogenicidade mista, ausência de áreas anecoicas, hiperecogenicidade perilesional (sobretudo reforço no tecido subjacente) e relação entre o eixo longitudinal e transversal da lesão > 2.

Um dos achados adicionais não vasculares mais comuns nos exames venosos é o cisto sinovial poplíteo ou de Baker, mais comumente localizado na face medioposterior da fossa poplíteica e que não costuma ser sintomático quanto ao sistema vascular. Entretanto, em raras condições, um cisto íntegro

pode ter apresentação posterolateral, com variados graus de compressão venosa, arterial e nervosa, e apresentar sintomas neurovasculares no membro afetado. Quando há rotura do cisto de Baker em direção à panturrilha, pode cursar com Quadro clínico similar à trombose venosa aguda. Apesar da semelhança clínica, é importante ressaltar que a diferenciação entre a condição articular e a vascular deve ser feita em função do tratamento completamente distinto a ser empregado. Algumas características do cisto podem ajudar a diferenciá-lo do evento trombótico. O cisto de Baker comunica-se com a cavidade articular próxima à cabeça medial do músculo gastrocnêmico, e essa é uma característica-chave para o diagnóstico (Figura 16). Apesar de seu conteúdo líquido (portanto anecoico), pode apresentar grumos em seu interior. Habitualmente, apresenta câmara única e ser multiloculado.¹⁰⁹

Tumores de partes moles, benignos (schwannomas, neuromas histiocitomas fibrosos) ou malignos (sarcomas, osteosarcomas), podem cursar com Quadro semelhante à trombose venosa ou se apresentar como condição compressiva (Figura 17).¹¹⁰

O USV é uma ferramenta bastante acessível e disponível na abordagem inicial da pesquisa de trombose venosa; no entanto, condições não trombóticas podem cursar como diagnóstico diferencial. Em mãos experientes, o USV proporciona a possibilidade de propor diagnósticos alternativos que se apresentam com frequência nos casos suspeitos de obstrução venosa.

3.5. Recomendações

1. Recomenda-se a realização do exame completo de ecografia vascular para o diagnóstico de TVP aguda. (classe 1/nível de evidência A).

2. A análise do *Doppler* espectral deve ser feita em ambas as veias femorais comuns, para avaliar simetria. Quando houver assimetria no padrão do fluxo, há a necessidade de estudar as veias intra-abdominais⁹¹⁻⁹⁴ (classe 1/nível de evidência A).

3. Por esse consenso, recomenda-se o uso das seguintes terminologias para as anormalidades ultrassonográficas encontradas na TVP:

- 1) Aguda/recente;
- 2) Crônica/antiga;
- 3) Predominância de alterações agudas;
- 4) Predominância de alterações crônicas.

O termo “indeterminado” poderia ser usado nas poucas ocasiões em que, de fato, não foi possível avaliar o tempo do evento.

3.6. Como Descrever o Laudo do Exame

Corpo do laudo: primeiramente, é fundamental informar a qualidade técnica do exame, em quais condições foi realizado (se em caráter de urgência ou não), se o paciente pode cooperar no posicionamento adequado, se foi detectado edema importante associado ou qualquer fator que impediu uma qualidade técnica adequada.

Descrever separadamente a avaliação das veias, sobretudo quando houver trombose venosa, descrevendo todos os



Figura 16 – Imagem de cisto de Baker na região posteromedial do joelho (diagnóstico diferencial da trombose venosa profunda).

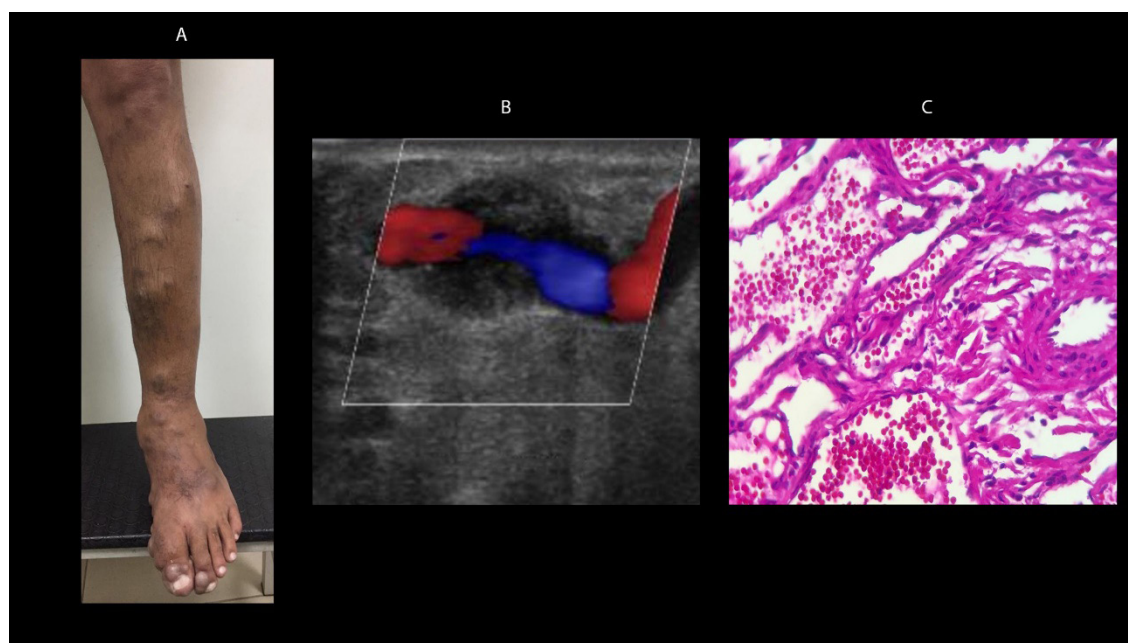


Figura 17 – Hemangioendotelioma venoso. A: aspecto clínico; B: imagem hipocogênica circundando uma veia superficial à ultrassonografia com mapeamento de fluxo a cores; C: exame anatomopatológico.

aspectos ultrassonográficos do exame: modo B e *Doppler* (que levam a concluir sobre a presença ou não de trombose), tempo de evolução clínica e se apresenta aspecto agudo, indeterminado ou alterações crônicas pós-trombóticas.

Aspectos a serem descritos no corpo do laudo sobre as veias:

1. Calibre (comparar com a contralateral e/ou com o calibre da artéria adjacente) e aspecto da parede venosa em todos os segmentos avaliados;

2. Compressibilidade parcial ou total, especificando o segmento acometido;

3. Presença ou não de material intraluminal. Quando presente, avaliar ecogenicidade, ocupação total ou parcial da luz da veia e se tem ou não componente móvel;

4. Presença ou não de colaterais;

5. Sobre o fluxo:

- *Color Doppler*: presente ou ausente e se ocupa total ou parcialmente a luz da veia;

- Análise espectral: fluxo pode ser ausente. Quando presente, informar a fasicidade com a respiração ou contínuo, se aumenta (ou não) compressão distal e/ou (ou não) refluxo associado.

6. Descrever a presença de outros possíveis diagnósticos diferenciais, quando houver: cisto de Baker, tumores, sinais sugestivos de linfedema e imagens sugestivas de hematoma.

Conclusão: Na conclusão, relatar se há ou não sinais de trombose. Em caso positivo, informar se ela é total ou parcialmente oclusiva e se a(s) veia(s) e os segmentos venosos estão comprometidos. Determinar se a trombose é aguda/recente ou apresenta alterações pós-trombóticas crônicas/antigas. No caso de trombose clinicamente subaguda (2 semanas a 6 meses), recomendam-se as expressões: sinais predominantes de trombose aguda ou predominantes de trombose crônica. Nos casos de tromboes não oclusivas, descrever se apresenta (ou não) refluxo associado. Os aspectos descritos no laudo para o fundamento da conclusão estão resumidos no Quadro 10.

4. Ultrassonografia Vascular no Diagnóstico da recorrência de trombose venosa profunda e “síndrome pós-trombótica”

4.1. Recorrência de trombose venosa (RTV)

Refere-se à ocorrência de um novo episódio de tromboembolismo venoso em indivíduo com história de evento prévio. Em se tratando de trombose de membros inferiores, a recorrência da trombose pode se manifestar por trombo em nova localização (propagação para segmento proximal ou distal ao evento inicial, segmento diferente do mesmo membro, membro diferente) ou em segmento previamente acometido.¹¹¹ Na prática médica atual, recomenda-se que o paciente diagnosticado com um primeiro episódio de TVP seja tratado com algum anticoagulante por um período de 3 a 6 meses,¹¹² o que na maioria das vezes resulta na resolução dos sintomas, por conta da recanalização da veia ou surgimento de circulação colateral.

A recorrência de trombose é um evento comum. Estima-se que após a descontinuação do anticoagulante, a taxa de recorrência aumente progressivamente ao longo do tempo, chegando a 40% entre todos os pacientes no período de 10 anos (incidência cumulativa: 7,2% em 6 meses, 11% em 1 ano, 19,6% em 3 anos, 29,1% em 5 anos, 34,3% em 8 anos, e 39,9% em 10 anos).¹¹³

O fator de risco mais importante para recorrência é a causa do primeiro episódio da TVP. Em pacientes com TVP provocada por um fator de risco transitório (p. ex., após uma grande cirurgia), o risco anual é de apenas 1%, podendo-se cogitar um tratamento limitado a 3 meses na dependência de outros fatores de risco.¹¹⁴ Quando não há um fator causal principal identificável, ou quando há apenas uma causa mínima transitória (trombose “não provocada”/idiopática), o que ocorre em cerca da metade dos casos de TVP, a prevalência de recorrência aumenta para 5%-10% em 1 ano e até 30% em 5 anos,¹¹⁵ o que justifica a continuidade do tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK) ou novos

Quadro 10 – Aspectos a serem descritos no laudo e que fundamentam a conclusão

SINAIS AO ULTRASSOM	TEMPO DE EVOLUÇÃO CLÍNICA	GRAU DE COMPRESSIBILIDADE	ECOGENICIDADE DO TROMBO	DIÂMETRO DA VEIA	TIPO DE FLUXO
Trombose aguda / recente	Inferior a 15 dias	Total ou parcialmente incompressível	Hipoecogênico ou ecolucente	Aumentado	Ausente / Fasicidade reduzida ou contínuo
Trombose Crônica / antiga	Acima de 6 meses	Total ou parcialmente incompressível	Hiperecogênico / trabeculações fibróticas residuais	Reduzido ou Normal	Contínuo / ausente / permeado com as alterações residuais
Trombose com predominância de sinais de trombose aguda ou predominância de sinais de trombose crônica, ou excepcionalmente, indeterminada	Clinicamente Subagudo: Entre 2 semanas e 6 meses	Total ou parcialmente incompressível	Isoecogênico / ecogenicidade mista / predominantemente hipoecogênico / predominantemente hiperecogênico	Normal ou pouco modificado	Fasicidade reduzida / Contínuo / ausente

anticoagulantes (NOACS) por 6 meses ou mais, visto que estes reduzem significativamente o risco de recorrência em 80 a 90%.¹¹⁶

Primariamente, a recorrência após o término da anticoagulação depende de dois fatores: primeiro, se a TVP aguda foi tratada efetivamente, incluindo a duração mínima do tratamento anticoagulante; e, segundo, a presença de fatores de risco intrínsecos que, de fato, aumentam a recorrência, notadamente a doença maligna e as trombofilias.¹¹⁷ A duração ideal do tratamento anticoagulante é discutida até hoje, sendo embasada na extensão da trombose (proximal ou distal) e na causa do evento trombótico, quando relacionada a um fator principal predisponente. Adotamos as recomendações do American College of Chest Physicians (ACCP).¹¹²

Além da causa precipitante da TVP, outros fatores são importantes para determinar o risco de recorrência. O ultrassonografista deve estar alerta aos fatores clínicos que estão associados a recorrência da trombose, como: TVP não provocada RR 2,3 (IC 95%; 1,8-2,9), obesidade RR 1,6 (IC 95%; 1,1-2,4), sexo masculino RR 2,8 (IC 95%; 1,4-5,7), dímero D positivo RR 2,6 (IC 95%; 1,9-3,5), trombose residual RR 1,5 (IC 95%; 1,1-2,0), trombofilia hereditária RR 1,5 (IC 95%; 1,1-1,9), doença intestinal inflamatória RR 2,5 (IC 95%; 1,4-4,2), anticorpo antifosfolípido RR 2,4 (IC 95%; 1,3-4,1) e neoplasia maligna.¹¹⁷

A doença maligna é um dos principais fatores de risco tanto para trombose quanto para recorrência de TVP. Pacientes com câncer apresentam risco 2 a 4 vezes maior para RTV, chegando a 4,2 vezes nos indivíduos em quimioterapia,¹¹⁸ procedimento que afeta o endotélio vascular e a cascata de coagulação, o que libera substâncias pró-trombóticas durante a lise do tumor.

Deter conhecimentos sobre a história natural da TVP é importante para determinar a terapêutica, e, no caso da USV, para o seguimento dos pacientes. A recanalização é um processo dinâmico, que depende das forças líticas ou pró-coagulantes, começa na primeira semana após o episódio de TVP e continua por meses, sendo que a maior parte da massa trombótica é reduzida nos primeiros 3 meses.¹¹⁹ Demonstrou-se nos pacientes seguidos com ultrassonografia que 56% apresentaram resolução completa,¹²⁰ sendo que esta taxa é diferente para as trombozes próximas e distais. Nas trombozes distais, é mais frequente uma recanalização total e sem sequelas como refluxo significativo ou obstrução. Por outro lado, nas trombozes próximas ou nas que envolvem os dois segmentos, a prevalência de refluxo ou obstrução é bem mais significativa.¹²¹

A taxa de recanalização guarda relação com a prevalência de refluxo no sistema venoso. Quanto mais rápida a recanalização, maior é a associação com valvas competentes.^{120,122} O refluxo, associado ou não a obstrução venosa decide a recanalização incompleta, pode provocar hipertensão venosa persistente, levando ao aparecimento dos sinais de hipertensão venosa crônica, que são chamados de síndrome pós-trombótica (SPT).

Apesar de vários estudos ressaltarem a importância da trombose venosa residual, que é essencialmente

diagnosticada em exames de USV em seguimento dos pacientes com TVP,¹²³⁻¹²⁵ uma metanálise recente, englobando 14 estudos, mostrou apenas um leve aumento do risco de recorrência (HR, 1,5; 95% CI, 1,1-2,0) em pacientes com trombose venosa residual.¹²⁶

4.2. Diagnóstico Ultrassonográfico da Recorrência de Trombose

Não existem parâmetros isolados pela USV que caracterizem a recorrência de trombose, ou modelos clínicos validados que permitam o diagnóstico, que é feito levando-se em conta o reaparecimento dos sintomas e achados clínicos de TVP, mediante a probabilidade em face aos fatores de risco e na presença de achados ultrassonográficos que sugiram a recorrência da trombose.

Os achados comparativos entre o exame da atual suspeita de recorrência com o exame “base”, ao término do tratamento, são a única forma validada para o diagnóstico de RTV. Dessa forma, é de suma importância a existência de exames prévios que descrevam de maneira clara e precisa a extensão do acometimento e o grau de recanalização da trombose prévia.

Os achados ultrassonográficos são similares aos descritos para o diagnóstico da primeira trombose, dificultados pela presença de massa trombótica antiga que pode confundir o diagnóstico. Tais achados estão relacionados no Quadro 9 desse documento.

O diagnóstico pode ser fácil quando a recorrência da trombose ocorrer no membro contralateral ou em um segmento novo, claramente não envolvido na trombose venosa anterior. Quando ocorre em um segmento anteriormente envolvido, um aumento de 2 mm no diâmetro da veia sob compressão do segmento previamente trombosado foi relatado como diagnóstico de recorrência de TVP.^{127,128} Por conta do aumento de 2 mm com a compressão máxima ter um valor preditivo positivo baixo, outros autores propuseram a utilização de um aumento de diâmetro ≥ 4 mm para o diagnóstico de RTV.¹²⁹ Um estudo recente que revisou 36 artigos publicados sobre o tema demonstra que uma nova veia não compressível ou um aumento no diâmetro de um segmento de veia previamente trombosada ≥ 4 mm são suficientes para confirmar o diagnóstico de recorrência de TVP. O aumento de diâmetro menor que 2 mm permite que a recorrência seja descartada, e o aumento entre 2 e 4 mm seria considerado duvidoso.¹³⁰

A ecogenicidade do trombo, mesmo quando correlacionada com a organização do trombo *in vitro*, torna subjetiva a avaliação *in vivo*. Importante ressaltar que mesmo trombos agudos podem demonstrar diferentes estágios de organização.¹³¹

La Gal et al.¹³² demonstraram que a estratégia diagnóstica de comparação do exame, na atual suspeita de recorrência com um exame “base” ao término do tratamento, pode ser seguramente utilizada no descarte da recorrência de TVP.

Tais considerações reforçam a necessidade de um exame minucioso ao final do tratamento para servir de base comparativa com outros procedimentos subsequentes, descrevendo todos os achados, inclusive o diâmetro residual

após compressão máxima, bem como o local em que a medida foi realizada (convém realizar no local de maior massa trombótica residual).

4.3. Síndrome Pós-trombótica

A síndrome pós-trombótica (SPT) é uma condição crônica caracterizada por sinais e sintomas que se desenvolvem como consequência de TVP prévia, cuja complicação mais comum surge a longo prazo e acomete em torno de 20-40% dos casos de TVP nos membros inferiores, mesmo na vigência de anticoagulação adequada.¹³³

A SPT causa um significativo impacto na qualidade de vida dos pacientes acometidos, comprometendo e limitando suas atividades diárias e a sua produtividade. Tal impacto pode ser comparado ao câncer e às doenças cardíacas, além de provocar um expressivo aumento de custos ao sistema de saúde. Dados de estudos suecos demonstram custos em torno de 75% maiores que a TVP primária.¹³³

4.3.1. Fisiopatologia

A fisiopatologia da SPT é uma combinação entre fenômenos obstrutivos e o refluxo venoso por insuficiência valvular, que determinam como resultado a hipertensão venosa. O aumento da pressão venosa nos capilares subcutâneos e na microcirculação culmina em incompetência valvular de veias perforantes. Na maioria dos casos, o processo obstrutivo caracteriza-se por uma recanalização que ocorre nos primeiros 6-12 meses após o evento agudo, o que leva a uma combinação de obstrução parcial e variados graus de refluxo dos segmentos acometidos. Todas as alterações resultam, em última instância, em destruição de válvulas venosas, desenvolvimento de válvulas colaterais em locais em que persiste um grau maior de obstrução e maior tendência de recorrência de episódios agudos.^{133,134}

Um sistema de veias safenas competentes pode atuar favoravelmente na drenagem venosa nos casos em que há um significativo componente obstrutivo. Por outro lado, quando há insuficiência de veias safenas preexistentes, o retorno venoso se tornará ainda mais comprometido, podendo a condição clínica destes pacientes se deteriorar mais rapidamente.

O processo inflamatório é o principal fator na SPT e está presente na resolução da trombose. A fibrinólise, a organização do trombo e a neovascularização envolvem a interleucina-6 e a adesão intercelular de molécula-1, o que causa danos valvares nos primeiros meses após a fase aguda da TVP. Prandoni e Kahn sugerem que a ausência de recanalização neste período é um importante preditor para a SPT.^{133,135,136}

4.3.2. Quadro Clínico

Apresenta-se com um largo espectro de manifestações, que passam por sinais clínicos leves até sintomas graves como dor crônica no membro acometido (limitante para as atividades diárias), edema intratável e surgimento de úlceras. Outros sinais podem aparecer, como hiperemia, hiperpigmentação, dilatações venosas e lipodermatoesclerose, além de sintomas

como dor, sensação de peso, parestesia, prurido e câibra. Em casos mais avançados, podem ocorrer infecções de pele, do subcutâneo e do sistema linfático.

O grau do componente obstrutivo luminal residual incide diretamente na gravidade da repercussão dessas manifestações clínicas, levando à dor acentuada e à claudicação venosa.

Os fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento da SPT são:

- Obesidade;
- Veias varicosas;
- Trombose proximal e recorrência;
- Uso inadequado da anticoagulação oral;
- Tempo da resolução da TVP: quanto menor e mais lenta, maior a probabilidade de SPT;
- Idade e gênero (apresentam estudos contraditórios);
- Outros potenciais fatores, ainda não comprovados: malignidade, imobilização, cirurgia, gravidez e trombofilia.

4.3.3. Diagnóstico

Essa condição deve ser diagnosticada após a finalização do tratamento do episódio da TVP, ou seja, não pode ser caracterizada como SPT durante os primeiros três meses.¹³³

O arsenal diagnóstico para SPT deve ser composto por clínica, laboratório, imagem e pletismografia a ar. Não existe um método diagnóstico referencial, laboratorial, de imagem ou fundamentado em testes funcionais para SPT. Entretanto, é fundamental que seja registrada por imagem a presença de obstrução e refluxo venoso, e mesmo de forma não quantitativa deve-se tentar informar qual dos dois componentes fisiopatológicos predomina.

A classificação clínica, etiológica, anatômica, patológica (CEAP) e o escore de severidade clínica venosa (ESCV), utilizados para a insuficiência venosa crônica (IVC), podem ser aplicados de forma apropriada para quantificar com várias medidas a SPT.^{133,137-139}

A escala de *Brandjes*, as medidas de *Ginsberg* e a escala de *Villalta* foram especificamente desenvolvidas para auxiliar no diagnóstico da SPT, mas infelizmente não tem sido adotadas como comparativos em outros estudos. No congresso da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia de 2008, em Viena, passou-se a recomendar a escala de *Villalta* para a definição e presença de SPT, através da qual o escore >5 indica o diagnóstico da síndrome. A presença de úlcera torna o escore ainda mais grave (Quadro 11).^{140,141}

O método de imagem de escolha é a USV, por conta de baixo custo, disponibilidade em pequenos centros e alta acurácia. Em pacientes com apresentação clínica sugestiva de SPT, mas sem história de TVP, a ultrassonografia é indicada para rastreio de evidências de TVP prévia.

A USV possibilita informar localização, medidas dos diâmetros da veia após a manobra de compressão (Figura 18), e, de maneira mais subjetiva, o grau de componente obstrutivo luminal nas veias acometidas, danos valvares e qualificação do refluxo (Figuras 19 e 20). Embora pouco utilizada e pouco disponível, a pletismografia a ar mostra-se eficaz na

Quadro 11 – Escala de Villalta para síndrome pós-trombótica¹⁴¹

SINTOMAS	NORMAL	DISCRETO	MODERADO	ACENTUADO
Dor	0	1	2	3
Cãibras	0	1	2	3
Peso	0	1	2	3
Parestesia	0	1	2	3
Prurido	0	1	2	3
Sinais	0	1	2	3
Edema pretibial	0	1	2	3
Pele endurecida	0	1	2	3
Hiperpigmentação	0	1	2	3
Vermelhidão	0	1	2	3
Ectasia venosa	0	1	2	3
Dor durante a compressão da panturrilha	0	1	2	3
Úlcera venosa	0	1	2	3

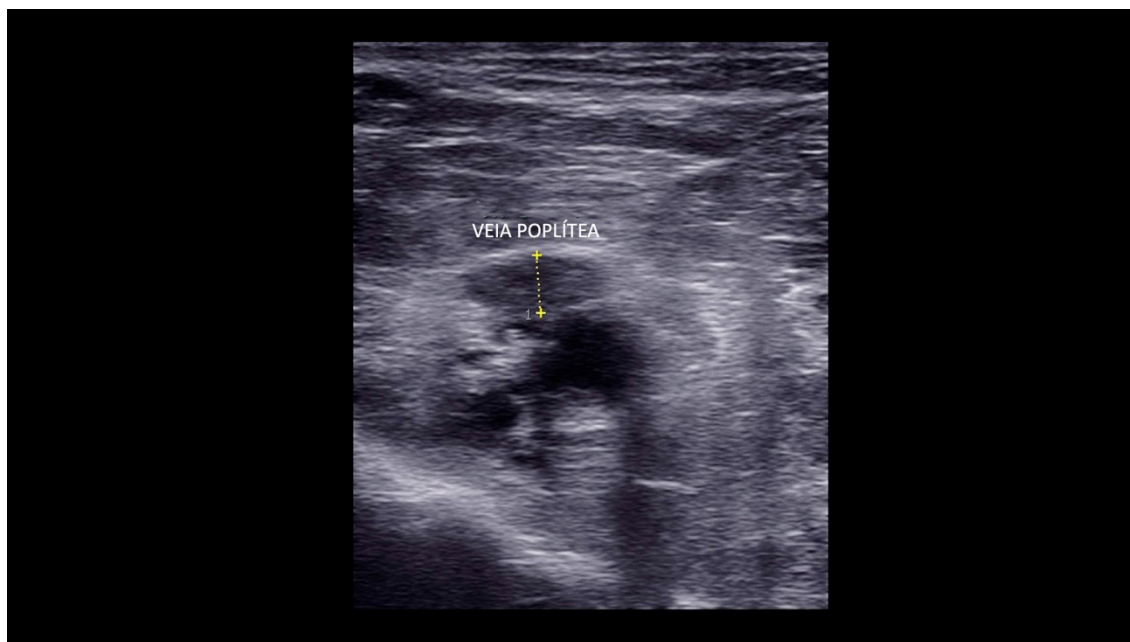


Figura 18 – Imagem ultrassonográfica bidimensional, com medida do diâmetro da veia poplítea após manobra de compressão.

quantificação do refluxo venoso e se presta para o controle evolutivo da recanalização e diagnóstico de retrombose.

Além de definir o diagnóstico, a USV também se presta ao planejamento da terapêutica. Destaca-se tanto na avaliação do comprometimento do segmento cavoilíaco para abordagem endovascular e reestabelecimento de sua perviabilidade quanto para o seguimento pós-tratamento, sendo imprescindível no diagnóstico de recorrência da trombose.^{137,142}

Em casos que apresentem limitações para a USV, como a presença de edema acentuado e lipodermatoesclerose, que muitas vezes apresenta nódulos focais de fibrocalcificação, recomenda-se a adoção de algumas estratégias para melhor aquisição das imagens.

Mudanças de posição do transdutor e ângulo de insonação do feixe de US, redução na frequência do transdutor, mudança para o modo trapezoidal no caso do transdutor

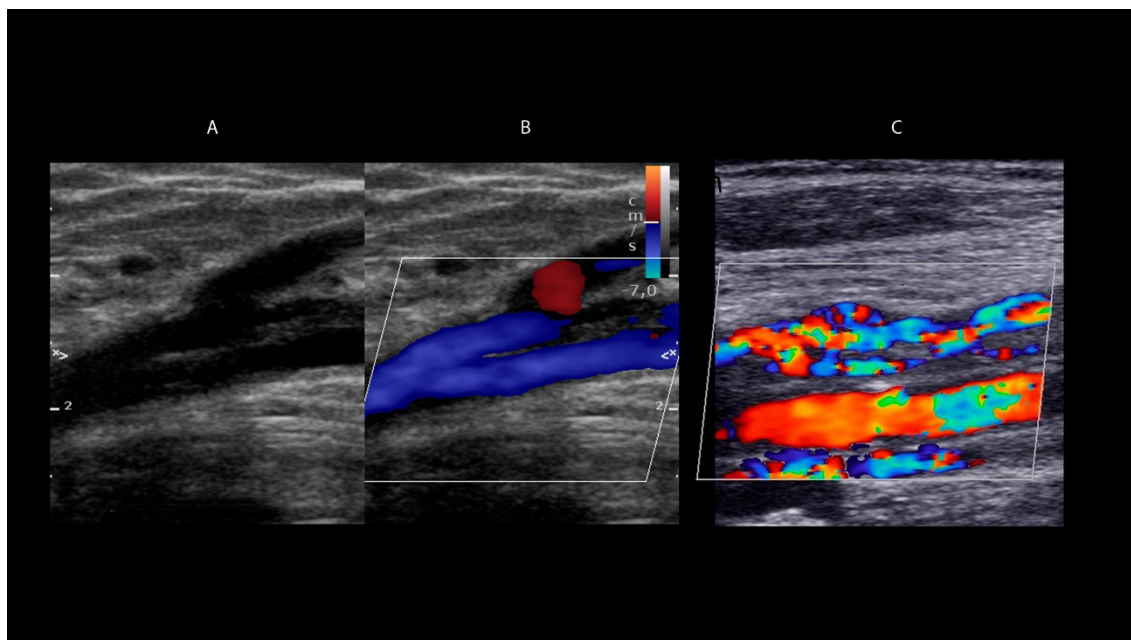


Figura 19 – A: imagem bidimensional em corte longitudinal de veia femoral comum com espessamento parietal e trabeculações/traves no interior do vaso. B: mapeamento de fluxo em cores, evidenciando fluxo ao redor da trabeculação. C: achados semelhantes em veia poplíteia.

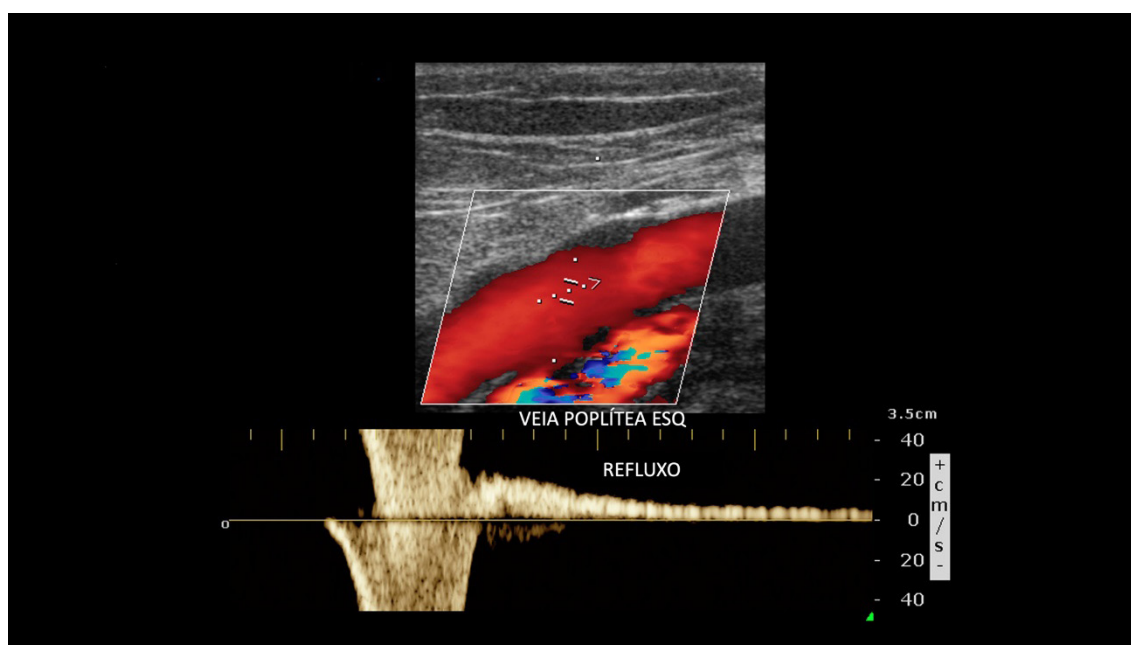


Figura 20 – Refluxo ao mapeamento de fluxo a cores (em vermelho) e ao Doppler pulsado em veia poplíteia.

linear são recomendadas, e, caso necessário, efetuar troca de transdutores por aqueles com frequência ainda mais baixa, que possibilitam maior penetração, como é o caso dos transdutores convexos, setoriais e endocavitários.

Pacientes portadores de SPT devem ser examinados em decúbito dorsal e ortostatismo, posição em que é possível visibilizar melhor alterações lúminais como espessamentos e trabéculas, além de promover uma pesquisa de refluxo mais eficaz (Figuras 19A-C e 20). As veias do segmento infraglenar podem também ser avaliadas com o paciente sentado e de pés levemente apoiados sobre um tablado, mantendo a musculatura mais relaxada, facilitando a insonação de veias mais profundas.

No segmento cavaoiliaco, deve-se não apenas avaliar a perviabilidade, mas também procurar por sinais de compressão extrínseca, com destaque para a compressão da veia ilíaca comum esquerda em seu trajeto entre a artéria ilíaca comum direta e o corpo vertebral adjacente, usualmente L5.

Os principais achados à ultrassonografia são a redução do diâmetro venoso e as alterações lúminais crônicas, como espessamento parietal e trabéculas hiperecoicas, além da insuficiência valvular. Outro achado menos frequente é a presença de fluxo com padrão de fístula arteriovenosa em pontos focais de segmentos venosos acometidos por trombose, sem repercussão em veias e artérias axiais adjacentes e de significado clínico desconhecido.¹⁴²

5. Protocolos de Seguimento com a Ultrassonografia Vascular após a Trombose Venosa Profunda

5.1. Introdução

A TVP é um processo dinâmico com períodos de recanalização, progressão e recorrência, e a USV mostra-se uma importante ferramenta para o diagnóstico e o seguimento da TVP. Os aspectos ultrassonográficos têm um papel importante no desfecho dessa doença, possibilitando seu estudo em diferentes estágios que serão descritos a seguir.

5.2. Recanalização

A recanalização da trombose venosa é um processo complexo, envolvendo mecanismos de fibrinólise intrínseca e extrínseca, fragmentação periférica, neovascularização e retração do trombo.^{134,143,144} Tais dados têm sido confirmados por estudos por meio do uso da USV, que demonstraram a regressão do trombo nos três primeiros meses, podendo ocorrer recanalização completa na metade dos pacientes dentro de 6 a 9 meses após o episódio de TVP.^{8,145} A recanalização parcial e a persistência do segmento ocluído ocorrem em cerca de 20% e 5% dos casos, respectivamente¹⁴⁶ (Figura 21A).

A observação de imagens de pequenos vasos tortuosos identificados pelo mapeamento de fluxo em cores e *Doppler* pulsado, no interior do trombo e adjacente à parede venosa, sugerem a presença de neovascularização no complexo processo de recanalização^{134,143} (Figura 21B).

5.3. Recorrência da Trombose

Apesar de a evolução para o processo de recanalização ser importante, a recorrência de eventos trombóticos não é incomum. A taxa de recorrência de tromboembolismo sintomático varia entre 5% a 13% dos casos, dependendo do tempo de seguimento realizado com o USV. Entretanto, os eventos trombóticos sem manifestações clínicas que são identificados pelo USV tendem a ser maiores.⁸

O diagnóstico de recorrência da trombose é bastante dependente do exame ultrassonográfico realizado durante o primeiro episódio. São critérios sugestivos de recorrência:

- 1) Identificação de novos sítios de trombose;
- 2) Oclusão de segmentos venosos parcialmente recanalizados registrados em exame prévio;
- 3) Aumento maior que 4mm no diâmetro de segmentos venosos parcialmente recanalizados registrados em exames prévios^{111,130} (Figura 22).

5.4. Insuficiência Valvular

O refluxo secundário à TVP, resultante do dano valvar, é descrito em cerca de 33% a 59% dos segmentos venosos acometidos (Figura 22B). Sabe-se que a veia mais frequentemente acometida é a poplítea, seguida da femoral.¹⁴⁶ A avaliação do tempo de refluxo com as manobras de compressão distal é considerada anormal quando superior 1.000 ms nas veias femoral comum, femoral e poplítea, e igual ou superior a 500ms nas demais veias.¹⁴⁷

Alguns fatores associados à persistência da alteração pós-trombótica, como presença de trombos residuais e/ou insuficiência valvular pós-flebitica, foram considerados preditores de SPT. No entanto, tais achados podem ser utilizados para alterar o planejamento terapêutico ainda são temas controversos na literatura.^{148,149}

5.5. Discussão

5.5.1. Primeiro USV Negativo

De acordo com recente recomendação da Sociedade Americana de Radiologia e Ultrassonografia, orienta-se o cumprimento completo do protocolo para diagnosticar TVP pela USV.⁸⁰ Também orienta-se para que seja realizado um exame ultrassonográfico completo entre o período de 5 dias a 1 semana após o primeiro ultrassom completo ou *point of care* negativos nas seguintes situações:

- a) Quando houver persistência ou piora dos sintomas;
- b) Em pacientes de alto risco para TVP, cuja etiologia dos sintomas não foi elucidada;
- c) Depois de exames anteriores tecnicamente prejudicados.

5.5.2. Trombose Proximal x Distal

Discute-se na literatura o protocolo de seguimento com USV para os pacientes em tratamento de TVP proximal, ou seja, nos territórios ilíaco, femoral e poplítea. Não está claro se os pacientes em uso de medicação anticoagulante adequada obtiveram benefícios com a realização do USV

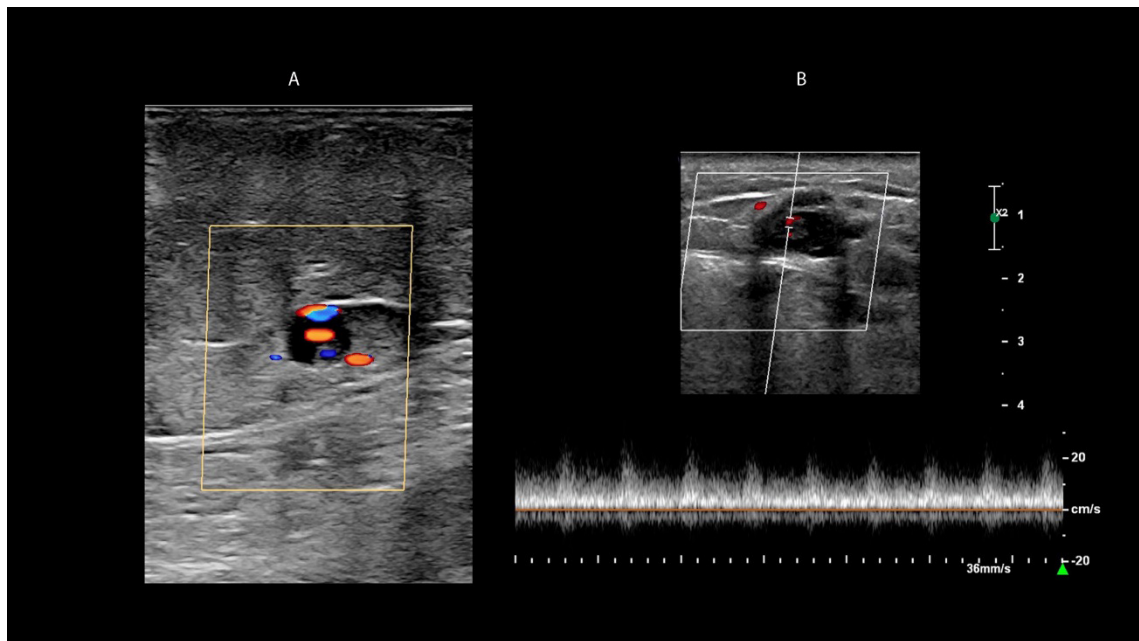


Figura 21 – Processo de neovascularização na recanalização da trombose. A: corte transversal de veia com imagens ecogênicas correspondentes ao trombo no interior do vaso. O mapeamento em cores demonstra fluxo no interior do trombo. B: Doppler pulsado, detectando fluxo no interior do trombo.

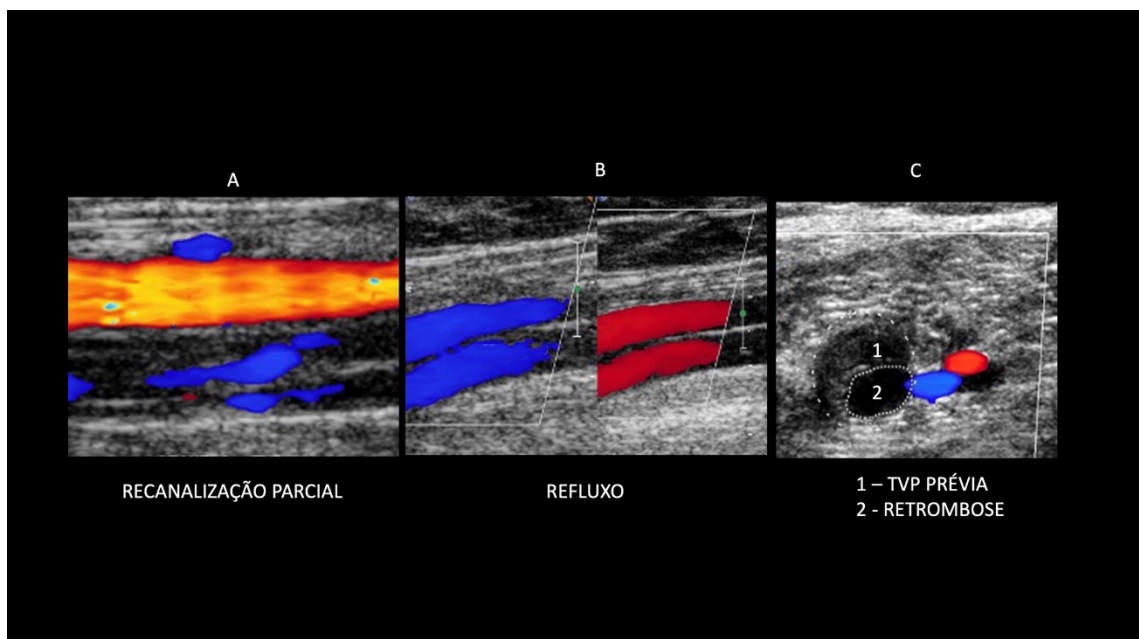


Figura 22 – Alterações ultrassonográficas que podem ser encontradas no seguimento do paciente com trombose venosa profunda. A: corte longitudinal da artéria femoral (em vermelho) e veia femoral (em azul). Presença de recanalização parcial do segmento venoso circundando traves residuais. B: corte longitudinal da veia femoral. Fluxo venoso ascendente normal é detectado em azul pelo mapeamento de fluxo em cores, e refluxo em vermelho, após a manobra de compressão distal. C: corte transversal de veia muscular em panturrilha, com diâmetros aumentados e compressibilidade reduzida. Em 1, observa-se imagem ecogênica referente a TVP prévia, e em 2 observa-se imagem hipoeoica referente ao processo de recorrência atual. Alguns fatores associados à persistência da alteração pós-trombótica, como presença de trombos residuais e/ou insuficiência valvular pós-flebitica, foram considerados preditores de SPT. No entanto, tais achados podem ser utilizados para alterar o planejamento terapêutico ainda são temas controversos na literatura. ^{148,149}

durante o tratamento ou, ainda, se as conclusões de um exame repetido alterariam a estratégia do tratamento estabelecido. Entretanto, demonstrou-se que a realização do USV ao final do tratamento é importante para basear avaliações futuras, sendo crucial determinar as veias que foram recanalizadas e quais ainda apresentam alterações pós-trombóticas.^{80,123,150-152}

No que diz respeito à trombose isolada das veias da perna, classificada como axial quando envolve as veias tibiais e/ou fibulares, e musculares quando envolve apenas as veias musculares, em alguns centros a pesquisa da TVP pelo USV em casos suspeitos não inclui seu estudo. Com essa conduta inicial, recomenda-se o seguimento do paciente para um segundo exame no sétimo dia após o surgimento dos sintomas. A indicação desse segundo procedimento serve para avaliar a possibilidade do envolvimento do segmento proximal, caso tenha ocorrido propagação da TVP distal não diagnosticada na fase aguda. Quando o resultado deste segundo exame for normal, afasta-se a possibilidade de trombose e o paciente não é anticoagulado. Nesses centros, o risco de embolia pulmonar estimado ao final de 3 meses é relatado em 0,5% (95% CI, 0,4%-0,9%) dos casos.^{18,153,154}

Aconselha-se o protocolo de seguimento seriado com USV, dada a baixa taxa de propagação proximal da trombose da veia poplítea, que varia de 3 a 15% na literatura¹⁵⁵⁻¹⁵⁸, e apresenta poucos benefícios advindos da anticoagulação. Masuda et al.,¹⁵⁹ em uma revisão de metanálise, reforçam essa baixa taxa de propagação. Schwartz et al.,¹⁶⁰ em estudo randomizado, demonstraram não haver diferença estatística significativa entre os pacientes tratados com anticoagulação por 10 dias e os indivíduos sem tratamento (3,7% versus 3,8%), sendo que a taxa de propagação descrita por esses autores para a veia poplítea foi de 1,9%.

Poucos estudos na literatura versam sobre a recorrência na TVP distal. Masuda et al.¹⁵⁹ não encontraram publicações robustas para comparar os pacientes tratados com anticoagulação ou apenas acompanhados por USV. Lagerstedt et al.¹⁶¹ estudaram pacientes com TVP distal sintomática e medicados com varfarina por 5 dias em todos os pacientes. Após esse período, os pacientes foram randomizados para manutenção da varfarina por 3 meses ou suspensão do tratamento. Após 3 meses, a taxa de recorrência da TVP foi de 29% x 0% nos grupos “tratado” versus “não tratado”, respectivamente.

Nos casos de TVP distal sintomática, opta-se por tratamento com anticoagulação. A maioria dos autores sugere que seja curto, pelo período máximo de 6 semanas em pacientes com baixo risco.^{160,162} Para os casos de alto risco (câncer, TVP prévia, envolvimento de duas ou mais veias, idade maior que 50 anos e trombofilia) recomenda-se o tratamento por 12 semanas.¹⁶³

Os centros que utilizam o protocolo com USV completo optam por tratar o paciente independente de a trombose ser proximal ou distal. O risco estimado de embolia pulmonar com essa conduta, ao final de três meses, também é baixo, de 0,6% (95% CI, 0,3%-0,9%).^{101,164}

As alterações pós-trombóticas, utilizadas como parâmetros para orientar a duração da anticoagulação, são pouco

robustas. São necessárias mais pesquisas nesse campo.^{123,165}

Estudo realizado em pacientes com TVP proximal e uso de rivaroxabana avaliou as alterações ultrassonográficas encontradas no primeiro, terceiro, no sexto e no décimo segundo meses, e a taxa de recanalização das veias acometidas.¹⁶⁶ Outros autores¹⁶⁷ ressaltam a ligação entre a presença de refluxo na veia poplítea, a permanência de traves fibróticas e o desenvolvimento de SPT. Sartori et al.¹⁶⁸ acompanharam 172 pacientes com trombose isolada de perna em tratamento com enoxaparina por 6 semanas e avaliaram o grau de recanalização pela USV. O exame foi realizado durante o diagnóstico e no término do tratamento. Aproximadamente metade destes pacientes (49,5%) apresentaram recanalização das veias, e não houve significância estatística entre recanalização e tamanho do trombo ou sítio anatómico de acometimento (veias axiais versus musculares).

5.5.3. Recorrência de Trombose Venosa Profunda

Após um episódio inicial de TVP, a recorrência pode ocorrer em cerca de 25% dos pacientes em 5 anos e ser responsável pelo aumento do risco de embolia pulmonar e síndrome pós-trombótica.¹⁶⁹ O diagnóstico da TVP recorrente é mais complexo porque, ao contrário da abordagem do primeiro episódio de TVP, em que temos algoritmos validados de probabilidade pré-teste associado ao uso do dímero D e da ultrassonografia vascular (USV),¹⁹ tais critérios não estão validados em relação à recorrência.¹⁷⁰ O achado da ausência de compressibilidade pela USV de um segmento anteriormente não afetado pode ser considerado diagnóstico.¹⁵²

Às vezes, o trombo inicial não se resolve completamente, resultando em alterações pós-trombóticas crônicas, o que dificulta o diagnóstico. Nesse caso, o diagnóstico da TVP recorrente em um segmento venoso previamente afetado pode ser feito por meio da observação do aumento no diâmetro do trombo em pelo menos 4 mm quando comparado a um estudo prévio. Entretanto, a acurácia desse achado é controversa nos,¹⁷¹ e o diagnóstico depende de um exame prévio de qualidade e com número adequado de imagens para comparação, associado a medidas dos calibres nos diversos segmentos venosos afetados, o que não ocorre na prática clínica diária. Além disso, esse critério não é usado nos episódios prévios de trombose de panturrilha, o que dificulta ainda mais a abordagem dos pacientes.

O acompanhamento dos pacientes com TVP recorrente deve seguir os critérios adotados durante o episódio inicial pela escassez de estudos que avaliem especificamente o seguimento desse grupo. Enfatizamos ainda a importância de um estudo completo no término do tratamento, ou a realização de um exame de acompanhamento após seis meses nos casos de anticoagulação prolongada, incluindo a investigação da presença de alterações pós-trombóticas crônicas com uma avaliação da presença de insuficiência venosa em ortostatismo.

5.4. Recomendações

Com base nos dados de literatura e na discussão de especialistas da diretriz, sugerimos:

1) USV inicial negativo: realizar exame ultrassonográfico completo entre 5 dias a 1 semana após um primeiro ultrassom completo ou *point of care* negativos nas seguintes situações: (a) persistência ou piora dos sintomas, (b) em pacientes de alto risco para TVP cuja etiologia dos sintomas não foi elucidada, e (c) com exames anteriores tecnicamente prejudicados.

2) USV inicial com diagnóstico de TVP proximal (território ilíaco, femoral e poplíteo): repetir o exame ultrassonográfico completo próximo ao término do tratamento para avaliação do grau de recanalização e presença de alterações pós-trombóticas. Ou ainda, em qualquer momento no qual o paciente apresente sintomas no decorrer do tratamento, para avaliação de recorrência ou extensão da trombose inicial.

3) USV inicial com diagnóstico de TVP distal (veias tibiais, fibulares ou musculares): repetir o exame ultrassonográfico em 6 semanas ou em 12 semanas do início do Quadro clínico, de acordo com o planejamento terapêutico estipulado.

4) Pacientes com TVP recorrente: repetir o exame ultrassonográfico no término do tratamento, ou um exame de acompanhamento após seis meses nos casos de anticoagulação prolongada, ou em qualquer momento na presença de sintomas.

6. Diagnóstico do Tromboembolismo Pulmonar por Angiotomografia, Angio-RM e Angiografia Pulmonar

6.1. Angiotomografia de Tórax (Angio-TC)

O estudo Pioped II¹⁷² avaliou o papel da angio-TC das artérias pulmonares associadas a angiotomografia venosa dos membros inferiores (angio-VTC) no diagnóstico do TEP. Os pacientes foram classificados clinicamente quanto à probabilidade do TEP pelo escore de Wells,³³ e os resultados pré-teste foram comparados aos resultados pós-teste. Os autores demonstraram que o exame de angio-TC, quando associado ao angio-VTC, possui VPP de 96% em pacientes com alta probabilidade clínica para TEP, e VPN de 97% em pacientes de baixa probabilidade clínica. Em pacientes com probabilidade clínica intermediária, tanto o VPN quanto o VPP foram de 92%, demonstrando a excelente resolatividade do método.

A angio-TC também possibilita a avaliação da aorta, do parênquima pulmonar, da parede torácica e do espaço pleural, com excelente resolução espacial, e a realização de diagnósticos alternativos nos casos de suspeita do TEP, o que pode ocorrer em até 2/3 dos casos, como a dissecação de aorta, o pneumotórax, a pneumonia e o câncer de pulmão, permitindo que o tratamento para cada uma destas situações seja adequadamente instituído.¹⁷³

Atualmente a angio-TC é o exame de escolha para avaliação de pacientes com suspeita de TEP após estratificação de risco clínico, sendo um exame de angio-TC negativo para TEP em pacientes com baixa probabilidade clínica e um procedimento suficiente para afastar este diagnóstico. Um exame de angio-TC positivo para TEP em paciente com alta probabilidade clínica confirma o diagnóstico.

Visto que a angio-TC é o exame de escolha para o diagnóstico do TEP, trabalhos que tentam caracterizar fatores prognósticos através da avaliação tomográfica do VD vêm surgindo na literatura.¹⁷⁴⁻¹⁷⁷

Schoepf et al.,¹⁷⁷ em estudo retrospectivo, demonstraram que o aumento do VD, avaliado pela angio-TC através da relação entre as dimensões do VD e do VE (anormal quando $> 0,9$), é um fator independente de mortalidade (OR = 5,17; IC 95%),^{1,16,35,63} o que confirma o potencial uso dessa ferramenta na estratificação de risco dos pacientes com embolia pulmonar aguda.

Araoz et al.¹⁷⁵ avaliaram três achados na angio-TC (abaulamento do septo interventricular, carga embólica e relação VD/VE) para avaliar o risco de óbito precoce, definido como morte durante a internação ou 30 dias após a angio-TC para diagnóstico do TEP (Figura 23). Concluíram que, como preditor de óbito precoce, o abaulamento do septo interventricular poderia apresentar algum valor, com alta especificidade (87% a 88%) e baixa sensibilidade (18% a 21%). Os outros dois fatores avaliados não aumentaram o risco de morte precoce na amostra estudada.

6.1.1. Técnica e Protocolos de Exames

Ao realizar uma angio-TC de artérias pulmonares, o objetivo é alcançar o máximo de opacificação arterial pulmonar, mantendo o mínimo possível de contaminação venosa e artefatos de movimentos, além de reduzir as doses de radiação e contraste.

Os principais parâmetros a serem controlados são:

a) Protocolos de aquisição das imagens: dependem do equipamento disponível e de características como tamanho e peso do paciente. Idealmente, deve-se:

- Realizar aquisição em apnéia inspiratória, treinando o paciente para evitar manobra de Valsalva ou pausa respiratória;
- Utilizar o *time bolus* ou *bolus tracking* com o ROI no tronco da artéria pulmonar para monitorizar a chegada do meio de contraste na circulação arterial pulmonar e realizar o exame no tempo adequado;
- Adquirir as imagens em direção das bases para os ápices pulmonares, minimizando artefatos de movimentos nas regiões mais importantes, bem como reduzir o artefato decorrente de contraste concentrado na veia cava superior;
- Adquirir e reconstruir as imagens com espessura fina (1mm ou menos) e sem intervalos entre as imagens para permitir reconstruções multiplanares sem perda de resolução espacial;
- O estudo deve abranger todas as estruturas torácicas, o que permite avaliar eventuais diagnósticos diferenciais para a queixa do paciente;

- Baixar Kv, o que permite atenuar de modo significativo o iodo e reduzir substancialmente a dose de radiação. Reduções do Kv provocam aumento no ruído da imagem: a utilização de 100 Kv, ao invés dos tradicionais 120 Kv, deve ser a de preferência, desde que a relação sinal/ruído seja mantida em níveis aceitáveis. Pacientes obesos podem precisar de Kv mais altos;



Figura 23 – Angio-TC positiva para TEP agudo. Sinais de disfunção do ventrículo direito; notar aumento das dimensões do VD (relação VD/VE >1) e abaulamento à esquerda do septo interventricular.

- Utilizar a reconstrução iterativa, o que permite reduzir as doses de radiação e manter o ruído da imagem aceitável.

b) Protocolo de injeção do meio de contraste: dependem do tipo de contraste e do acesso venoso disponíveis. Idealmente, devem ter:

- Acesso venoso antecubital calibroso que permita a injeção do meio de contraste por meio de bomba injetora a uma velocidade mínima de 4 mL/s;

- Utilização de meios de contraste mais concentrados, como 350 mgI/mL.

6.2. Tomografia Computadorizada de Dupla Energia (TCDE)

A TCDE é um método capaz de adquirir imagens simultâneas (ou quase) sob duas diferentes energias.¹⁷⁸ Na avaliação de TEP, as principais vantagens desse método são (Figura 24):

a) Gerar como subproduto o mapa de iodo, que reflita naquele instante a distribuição do meio de contraste pelo parênquima pulmonar. A avaliação conjunta do mapa de iodo com as imagens angiográficas pode sensibilizar a detecção de pequenos trombos em ramos arteriais pulmonares distais;^{179,180} permitindo reconstruções monoenergéticas.

b) Por outro lado, reconstruções monoenergéticas a baixas energias (p. ex., 50Kev) aumentam a atenuação do iodo, ainda que tornem a imagem mais ruidosa. Este tipo de reconstrução pode melhorar as imagens angiográficas nos casos de

opacificação vascular subótima ou permitir reduções na dose de contraste, p. ex., em pacientes com disfunção renal.^{179,180}

6.3. Gerações Antigas de Tomógrafos

Realizar uma angio-TC de artérias pulmonares em equipamentos mais antigos pode ser um grande desafio. Entretanto, ajustando-se os parâmetros de aquisição e otimizando o uso do contraste, pode ser necessária a utilização de maiores volumes ou adequar a velocidade de infusão para compensar uma aquisição mais lenta para que seja possível obter imagens com qualidade diagnóstica.

6.4. Critérios Diagnósticos

O diagnóstico de TEP agudo pela angio-TC baseia-se na identificação de trombos oclusivos ou não no interior dos ramos arteriais pulmonares. Os critérios diagnósticos de TEP agudo na angio-TC são:¹⁸¹

a) Falha de enchimento oclusiva, determinando aumento no calibre do vaso acometido (Figura 25A);

b) Falha de enchimento não oclusiva, central, margeada por meio de contraste (Figura 25B);

c) Falha de enchimento não oclusiva, aderida à parede do vaso e formando um ângulo agudo com ela (Figura 25C).

Tromboembolismo pulmonar agudo é a principal causa para falhas de enchimentos em ramos arteriais pulmonares. São eventuais *pitfalls* e diagnósticos diferenciais:

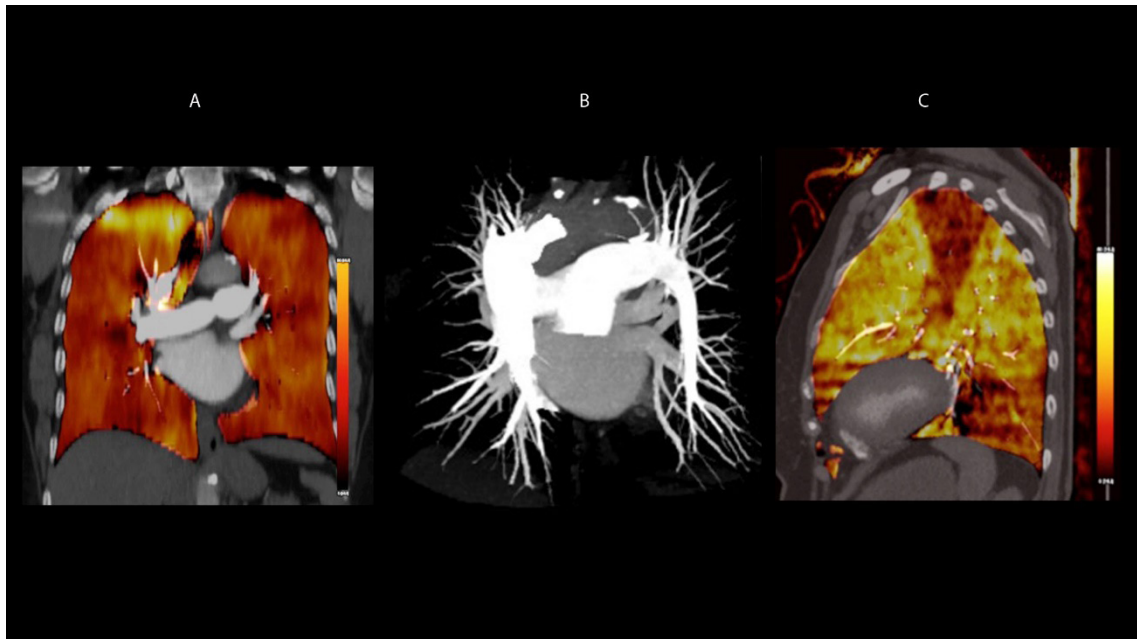


Figura 24 – Angiotomografia computadorizada de artérias pulmonares em dupla energia. A: mapa de iodo refletindo a distribuição homogênea do meio de contraste no parênquima pulmonar; B: reconstrução angiográfica MIP. A TCDE consegue aliar a informação funcional com a imagem anatômica angiográfica. C: mapa de iodo de TCDE em outro paciente, demonstrando defeitos de perfusão em cunha nos lobos superior e inferior esquerdos, compatíveis com infartos pulmonares. As imagens angiográficas (não demonstradas) confirmaram o diagnóstico de TEP agudo.

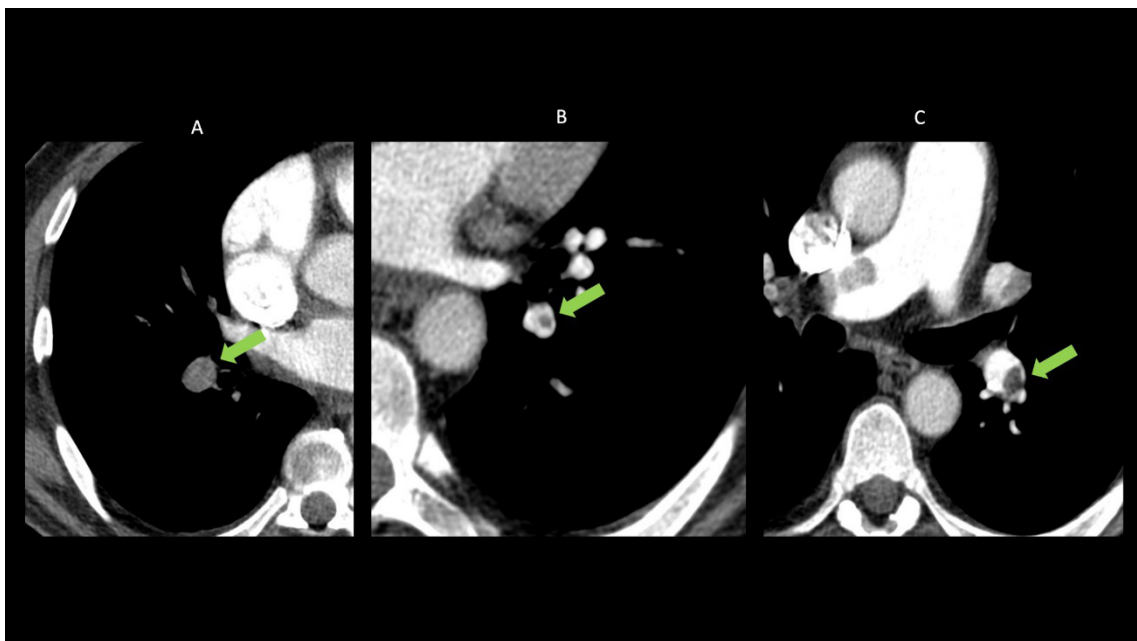


Figura 25 – A: falha de enchimento oclusiva determinando aumento do calibre do vaso; B: falha de enchimento, central, margeada por meio de contraste; C: falha de enchimento, aderida à parede do vaso e formando um ângulo agudo com ela.

Diretrizes

- Artefatos de fluxo e/ou de movimentos;
- Interpretação incorreta da anatomia;
- Vasoconstricção reflexa;
- TEP crônico;
- Êmbolos não trombóticos;
- Alterações congênitas (agenesia e/ou hipoplasia de artérias pulmonares);
- Doenças inflamatórias (vasculites, mediastinite fibrosante);
- Neoplasias (trombos e/ou invasão tumoral ou neoplasias primárias das artérias pulmonares).

O sinal indireto de TEP agudo na tomografia computadorizada é o infarto pulmonar (Figura 26), que pode ser identificado mesmo nos estudos sem contraste. Nessa circunstância, faz-se necessária a complementação do estudo com técnica angiográfica para confirmar o diagnóstico. A imagem típica do infarto pulmonar é uma opacidade periférica, de base pleural, com focos hipertransparentes de permeio mais bem caracterizadas na janela de mediastino (sinal do miolo de pão) e sem aerobroncogramas.^{12,182}

6.5. Critérios Prognósticos

As alterações que podem ser caracterizadas na angio-TC com valor prognóstico estão relacionadas à sobrecarga aguda das cavidades cardíacas direitas. Ainda que as dilatações das veias cava superior e ázigos e do tronco da artéria pulmonar, bem como as medidas objetivas da função ventricular direita, tenham sido citadas como marcadores prognósticos, o sinal mais importante de

disfunção ventricular direita é o aumento das dimensões do ventrículo direito com a relação VD/VE acima de 1,0 no plano axial da tomografia (Figura 27).¹⁸¹

6.6. Contraindicação e Situações Especiais

Considerando a importância da angio-TC no diagnóstico do TEP agudo, a única contraindicação absoluta para a realização desse exame é o antecedente de alergia grave ao meio de contraste iodado. Nesses casos, as alternativas diagnósticas podem ser a cintilografia V/Q, a angio-RM, a angio-TC com gadolínio ou a USG *Doppler* de MMII seriada. Antecedentes de reações alérgicas leves e moderadas podem ser contornadas com o uso de pré-medicações para a dessensibilização.

Existem outras situações especiais nas quais pode ser conveniente adequar o protocolo ou substituir a angio-TC por outros métodos diagnósticos:

Cenário 1: mulher jovem em idade reprodutiva ou gestante

Nesses casos, para evitar a exposição do tecido mamário à radiação ionizante e, especialmente, nas pacientes com radiografia de tórax normal, as alternativas poderiam ser a cintilografia V/Q (ou apenas a fase de perfusão) ou a USG *Doppler* de MMII seriada.

Quando a opção for pela angio-TC, o protocolo deve ser otimizado, garantindo um acesso venoso e velocidades de injeção adequados para conseguir um exame de alta qualidade diagnóstica e evitar repetições.

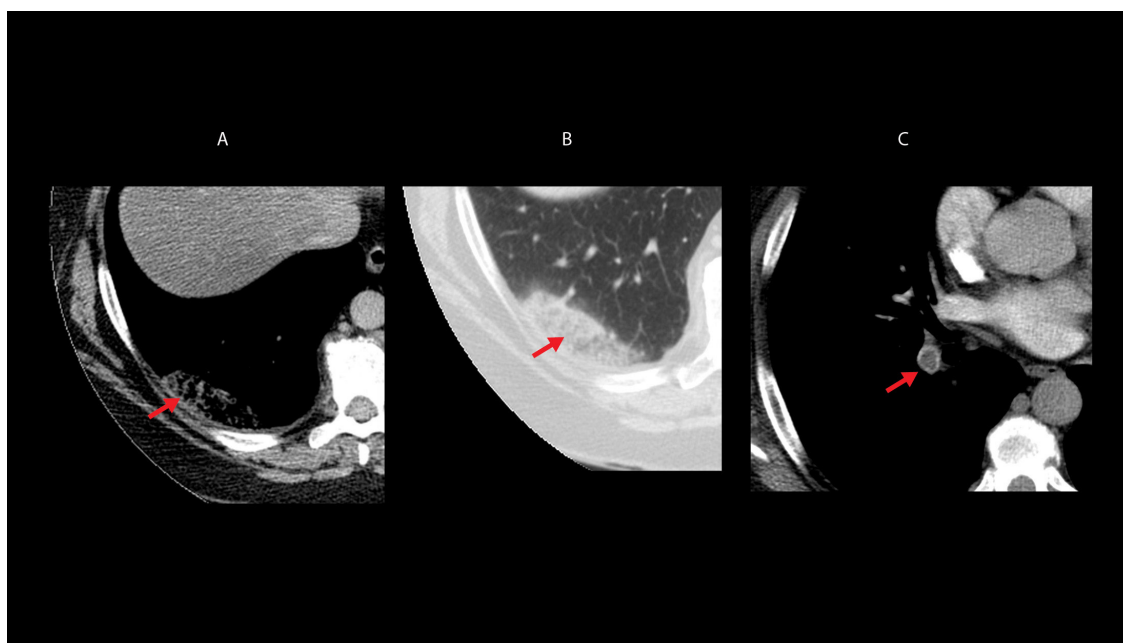


Figura 26 – Infarto pulmonar. A e B: opacidade periférica, com focos hipertransparentes de permeio e sem aerobroncogramas. C: trombo agudo em ramo arterial pulmonar segmentar basal para o lobo inferior direito.

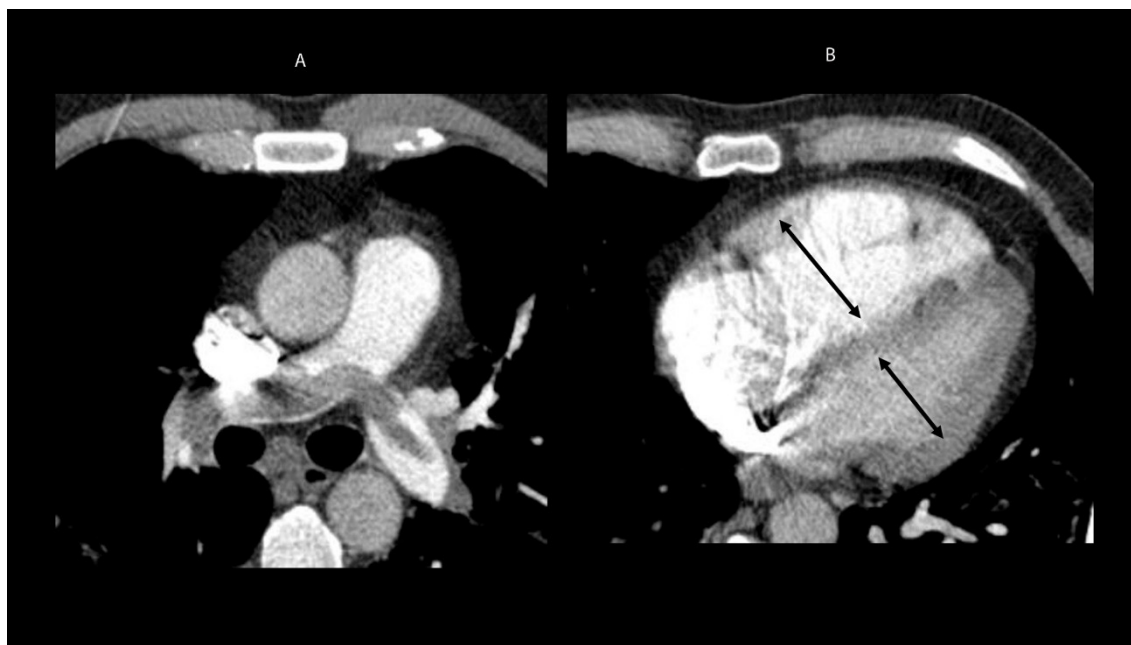


Figura 27 – Angio TC de artérias pulmonares. A: sinais típicos de TEP agudo; B: sinais de sobrecarga das cavidades cardíacas direitas. Notar relação VD/VE >1,0 e o aspecto retificado do septo interventricular.

Cenário 2: insuficiência renal crônica em tratamento conservador

Não é uma contraindicação absoluta. Preferencialmente, deve-se antes hidratar o paciente, mas com cautela para evitar a congestão. Nos casos de urgência, a angio-TC pode ser realizada mesmo sem preparo prévio. A cintilografia V/Q e a USG *Doppler* de MMII seriada permanecem como alternativas.

Caso esteja disponível, utilizando tomógrafos de dupla energia e reconstruções monoenergéticas é possível reduzir a dose do meio de contraste iodado e ainda assim garantir a opacificação vascular adequada.

Cenário 3: Paciente internado em UTI sem condições de transporte

Nesses casos, optar por exames que podem ser executados à beira do leito, como a ecocardiografia e a USG *Doppler* de MMII.”

6.7. Angiorressonância Magnética (Angio-RM)

A angio-RM é uma alternativa à angio-TC, que permite a realização de estudo angiográfico direto das artérias pulmonares.^{174,183} Esse método diagnóstico foi avaliado pelo estudo Pioped III,¹⁸³ que associou a angio-RM de artérias pulmonares à angiorressonância magnética venosa (angio-RMV) dos membros inferiores para o diagnóstico.

A angio-RM apresenta algumas vantagens em relação à angio-TC. As principais são a ausência de radiação e o uso de um meio de contraste (gadolínio) que pode ser

utilizado em pacientes com alergia a contraste iodado.¹⁸³ Além disso, o exame de angio-RM possibilita a realização de outras técnicas de avaliação, como a perfusão pulmonar, a quantificação de fluxo nos grandes vasos e a avaliação da função cardíaca.^{174,183}

Atualmente, pacientes com insuficiência renal, sobretudo dialítica, e que até pouco tempo eram um nicho para a ressonância magnética, têm esta indicação revista pela ocorrência de fibrose sistêmica progressiva relacionada ao uso do gadolínio nesses pacientes.¹⁷⁴

As principais desvantagens do método são menor resolução espacial, maior custo, maior complexidade, maior tempo de exame, menor disponibilidade e dificuldade de monitorar pacientes graves no interior do equipamento devido ao alto campo magnético.^{174,183}

Os resultados do estudo Pioped III(183) mostraram que até 25% das angio-RM foram consideradas tecnicamente inadequadas. Ao incluir esses exames tecnicamente inadequados, o método conseguiu diagnosticar o TEP em 57% dos pacientes. Quando apenas os exames considerados tecnicamente adequados foram analisados separadamente, a angio-RM teve sensibilidade de 78% e especificidade de 99% no diagnóstico do TEP. Quando a angio-RM foi associada à angio-RMV, o método mostrou sensibilidade de 92%, superior a angio-RM isolada, e especificidade de 96% no diagnóstico. Contudo, em até 52% dos pacientes, os exames foram considerados inadequados, o que acarretou um grande problema.

O estudo Pioped III¹⁸³ concluiu que a utilização da angio-RM para o diagnóstico do TEP deve ser realizada apenas em

centros de referência em ressonância magnética e quando outros métodos de avaliação estiverem contraindicados. Atualmente, a principal indicação atual da ressonância magnética é como método alternativo à TC em pacientes com alergia ao contraste iodado.^{174,183}

6.8. Angiografia Digital com Subtração

Por muito tempo, a angiografia digital foi considerada como método padrão-ouro para o diagnóstico de TEP. O caráter invasivo, as maiores doses de exposição à radiação ionizante e complicações do procedimento com relatos de até 0,5% de mortalidade, 1% de complicações graves e 5% de complicações menores,¹⁸⁴ associadas ao avanço tecnológico da angio-TC e que possibilitam uma acurácia semelhante de forma menos invasiva, são fatores determinantes para que a angiografia digital tenha praticamente caído em desuso para o diagnóstico de TEP agudo. Entretanto, o método permanece como uma importante ferramenta diagnóstica na avaliação do TEP crônico, especialmente nos pacientes candidatos ao tratamento por angioplastia com balão.

6.9. Recomendações

a) A indicação dos métodos de imagem para o diagnóstico de TEP agudo deve ser baseada na condição hemodinâmica do paciente e na avaliação clínica da probabilidade pré-teste, com a aplicação de regras validadas (Wells, Geneva, Perc) associadas ao teste do D-dímero. Tem como objetivo evitar o uso desnecessário dos métodos de imagem (classe I/nível de evidência A);

b) A angio-TC é o método de imagem de escolha para o diagnóstico do TEP agudo. Pode ser substituída pela cintilografia V/Q nos casos de alergia grave ao iodo ou em situações especiais como gestantes ou pacientes com insuficiência renal grave. A angio-RM fica reservada aos centros com experiência no método ou nos casos em que a angio-TC e a cintilografia V/Q sejam inapropriadas ou estejam indisponíveis;

c) O diagnóstico de TEP agudo deve ser rejeitado nos pacientes com probabilidades baixa ou intermediária e angio-TC negativa (classe I/nível de evidência A);

d) O diagnóstico de TEP agudo deve ser aceito nos pacientes com probabilidade intermediária ou alta e angio-TC, demonstrando trombos em ramos segmentares ou proximais (classe I/nível de evidência B);

e) Não é recomendada a angio-VTC dos membros inferiores em virtude da alta exposição à radiação ionizante, devendo ser substituída pela USV para a avaliação de TVP (classe III/nível de evidência B);

f) Nas pacientes gestantes, tanto a angio-TC quanto a cintilografia V/Q podem ser usadas. Com as técnicas modernas, ambos os métodos causam pouca exposição materna e fetal à radiação ionizante.^{78,185} Nos casos com RX normal, tanto a angio-TC quanto a cintilografia V/Q podem ser utilizadas; por outro lado, nos casos com RX alterada, a recomendação é prosseguir com angio-TC (classe IIa/nível de evidência C);

g) O aumento nas dimensões das cavidades cardíacas direitas, com a relação VD/VE > 1,0, está ligado a mortalidade ligada ao TEP agudo 5 vezes maior,¹⁸⁶ devendo esta ser considerada como um critério tomográfico de disfunção ventricular direita e marcador de pior prognóstico, mesmo em pacientes clinicamente considerados de baixo risco (classe IIa/nível de evidência B).

Os fluxogramas diagnósticos em pacientes hemodinamicamente estáveis e instáveis, de acordo com a probabilidade clínica de TEP, estão nos Quadros 5 e 6. No Quadro 12, estão apontadas as vantagens e desvantagens do uso da angiotomografia pulmonar no diagnóstico do TEP.

7. Cintilografia Pulmonar

7.1. Evidências

7.1.1. Introdução

Para efeitos práticos, define-se nesta parte o termo “cintilografia pulmonar” como um exame único contendo diferentes combinações entre cintilografia de perfusão pulmonar e cintilografia de inalação/ventilação pulmonar; ou mesmo o estudo de perfusão isolado. De acordo com as diretrizes internacionais disponíveis da Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI, Estados Unidos), da European Association of Nuclear Medicine (EANM, Europa) e da European Society of Cardiology (ESC, Europa), as principais indicações para o uso da cintilografia pulmonar serão listadas e discutidas a seguir.^{22,187,190}

Indicação principal: determinar a probabilidade de tromboembolismo pulmonar (TEP)^{22,187,196}

Quadro 12 – Vantagens e desvantagens do uso da angiotomografia no diagnóstico do TEP

ANGIOTOMOGRAFIA PULMONAR	
VANTAGENS	DESvantagens
Grande disponibilidade	Exposição à radiação ionizante
Excelente acurácia	Necessidade do uso do meio de contraste iodado
Baixo número de estudos inconclusivos	Tendência de uso indiscriminado pela facilidade de acesso
Rápida execução	Sobrediagnóstico – capaz de identificar trombos subsegmentares, cujo significado clínico é incerto
Permite investigar diagnósticos alternativos	

Indicações secundárias:

- a) Registrar o grau de resolução de tromboembolismo pulmonar no acompanhamento de TEP crônica;
 - b) Quantificar a função pulmonar diferencial antes da cirurgia para ressecção de neoplasias pulmonares;¹⁹⁷⁻¹⁹⁹
 - c) Avaliar transplantes pulmonares;^{200,201}
 - d) Avaliar doença cardíaca ou pulmonar congênita, ou doenças como *shunts* cardíacos, estenose de artéria pulmonar e fístulas arteriovenosas, bem como seu tratamento.²⁰²
 - e) Confirmar a presença de fístula broncopulmonar.²⁰³⁻²⁰⁵
 - f) Avaliar distúrbios pulmonares crônicos parenquimatosos como a fibrose cística;^{206,207}
 - g) Avaliar TEP como causa de hipertensão pulmonar.²⁰⁸
- Considera-se como positivo para TEP:¹⁸⁹

- Discordância entre os estudos de ventilação ou inalação, e o estudo de perfusão em pelo menos um segmento ou dois subsegmentos, com hipocaptção presente apenas ou mais extensa na perfusão em contraste com inalação normal (*mismatch*), respeitando a estrutura pulmonar vascular (hipoperfusão com padrão em cunha e projetada a partir do centro até a periferia pulmonar).

São considerados negativos para TEP:

- Perfusão normal, mantendo as bordas normais dos pulmões;
- Padrões concordantes entre os estudos de inalação e perfusão de qualquer tamanho, forma ou número;
- Padrões discordantes entre inalação e perfusão sem padrão lobar, segmentar ou subsegmentar.

São considerados não diagnósticos para TEP:

- Anormalidades de inalação/perfusão generalizadas, não típicas de uma doença específica.

7.1.2 Evidências Relacionadas aos Critérios de Interpretação dos Exames

Na avaliação da cintilografia pulmonar para a detecção de TEP, existem evidências científicas suficientes tanto para o uso de critérios bem definidos de interpretação, para os critérios modificados do estudo *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (Pioped), Pioped II e Pisaped, quanto para interpretação baseada na experiência clínica do médico nuclear/imagiologista (método Gestalt).

Os critérios Pioped modificados mostraram-se mais acurados do que os originais Pioped,^{209,210} e os chamados Pioped II (que usa menos categorias de análise) e Pisaped resultaram em um número menor de estudos “indeterminados” ou “incharacterísticos”.^{211,212} Tanto o Pioped II quanto o Pisaped resultaram em performances equivalentes quando utilizaram radiografias torácicas em relação à interpretação em conjunto com cintilografia de inalação/ventilação pulmonar.²¹³ Não existem, contudo, estudos suficientes replicando esses resultados, inclusive comparações multicêntricas duplo-cegas entre as duas estratégias, o que não suporta a afirmação de que ambos os métodos tem acurácia equivalente.

Recomenda-se, assim, a associação de estudos de inalação/ventilação sempre que possível, principalmente pela elevação da especificidade do estudo combinado em comparação ao estudo comparativo com a radiografia. Em idosos, até 60% de falso-positivos podem resultar da ausência de inalação, pela elevada prevalência de doenças de vias aéreas.²¹⁴

A análise baseada na experiência do médico nuclear (Gestalt) também pode resultar em interpretação mais acurada do que nos estudos ao usar isoladamente critérios bem definidos. Para que essa interpretação seja a melhor possível, identificou-se que a opinião do médico deve ser informada levando-se em consideração o conhecimento detalhado dos diferentes critérios objetivos relacionados anteriormente.²⁰⁹

No que diz respeito à aquisição de imagens cintilográficas tomográficas (tomografia por emissão de fóton único – Spect), existe considerável literatura suportando o seu uso, inclusive relacionada a estudos acoplados à tomografia computadorizada de baixa dose (Spect/CT de baixa dose), que parecem elevar a acurácia da interpretação.²¹⁵ O consenso mais recente da EANM (2019) sugere que as aquisições tomográficas (SPECT ou SPECT/CT) sejam sempre feitas por rotina, deixando as aquisições planas para quando não seja mais possível a aquisição tomográfica.¹⁸⁸

Ainda que não existam estudos multicêntricos robustos de comparação com imagens de cintilografia plana ou mesmo com a angio-TC,²¹⁶ ou estudos robustos prospectivos que acompanhem o desfecho dos pacientes, a exemplo da cintilografia plana e da angio-TC,¹⁹⁰ nos últimos foi relatada notável confirmação da elevação da acurácia diagnóstica da Spect e da Spect/CT. Existem ainda algumas incertezas sobre a interpretação de Spect e Spect/CT nos moldes do Pioped e derivados, o melhor protocolo Spect para as imagens de inalação/ventilação e qual o melhor protocolo de investigação ideal como um todo (Spect de perfusão e inalação, Spect/CT com ou sem contraste etc).^{213,216} No entanto, sugere-se que sejam valorizados como positivos os achados a partir de um segmento completo de discordância entre a perfusão e a inalação (*mismatch*). Achados de um único *mismatch* subsegmentar não devem ser valorizados como suspeitos para TEP.¹⁶⁶

Frente aos dados apresentados, convém ressaltar que, independentemente do critério adotado para interpretação, é bem definido que há um prognóstico favorável para os pacientes com baixa probabilidade de TEP nos exames de cintilografia pulmonar,¹⁹¹⁻¹⁹³ e que um estudo normal de perfusão virtualmente exclui TEP.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶

7.1.3. Acurácia Diagnóstica

Com relação à acurácia dos métodos, deve-se ressaltar a diferença entre os estudos mais antigos, feitos nas décadas de 1980 e 1990, e os mais recentes, realizados com máquinas atualizadas e métodos tomográficos.²¹⁷ Estudos mais antigos apresentavam acurácia significativamente menor, além de uma taxa de estudos não diagnósticos que se aproximaram de 65% no estudo Pioped original. Atualmente, essa taxa varia de 1% a 4%, porcentagem significativamente menor que a de outros métodos de investigação.^{189,209,217}

Diretrizes

De modo geral, os valores de acurácia diagnóstica dos estudos mais recentes, sobretudo da Spect, igualam-se ou sobrepujam os da angiotomografia computadorizada de tórax (angio-TC), o que por vezes demonstra maior capacidade da cintilografia em detectar TEP subsegmentar no estudo Pioped II. Assim, não existem dados científicos robustos que sustentem a superioridade da angio-TC sobre a cintilografia.²¹⁸

Dessa forma, a cintilografia na forma de Spect é o exame com menor taxa de resultados inconclusivos (<3%).^{189,190} Contudo, na prática, a angio-TC permanece como o método de escolha, principalmente pela rapidez de sua realização e sua maior disponibilidade, inclusive de 24 horas em regime de plantão, frente aos exames de medicina nuclear.¹⁷⁶

As principais diferenças de acurácia entre os estudos planos e Spect se dão pela maior detecção de alterações subsegmentares e nos segmentos mediais próximos ao mediastino, que no segundo caso podem detectar até 53% mais áreas sugestivas de TEP do que os estudos planos.²¹⁹ Os primeiros valores de sensibilidade (S) e especificidade (E) demonstraram importante variabilidade nos primeiros estudos: S = 67% para imagens planas e S = 93% para Spect em modelo animal (porcos);²²⁰ S = 80% e E = 78% para imagens planas; S = 80% e E = 96% para Spect;²²¹ e S = 76% e E = 85% para imagens planas versus S = 97% e E = 91% para Spect.²²² Portanto, nos estudos iniciais, os valores de acurácia geralmente se elevaram da casa de 70-80% com imagens planas para acima de 90% quando foram usadas imagens Spect.

Estudos mais recentes em mais de 5.000 casos com uso de Spect demonstraram valor preditivo negativo entre 97-99%, S

= 96-99% e E = 96-98%, o que dá largo suporte para o seu uso em detrimento das imagens planas.²²²⁻²²⁹ A incorporação do Spect com tomografia computadorizada (Spect/CT) torna o método ainda superior, ao elevar sua especificidade e adicionar a capacidade da tomografia de baixa dose, o que ajuda no diagnóstico diferencial ao identificar enfisema, pneumonia e/ou outras alterações parenquimatosas que causem compressão vascular, e, portanto, possam explicar os defeitos perfusionais,^{215,230} (Figura 28)

Nos artigos mais recentes, a comparação com a angio-TC trouxe novas respostas, mas ainda há controvérsias sobre a superioridade de performance de um método sobre o outro.²³¹ Aparentemente, Spect e Spect/CT são superiores e demonstram diagnóstico de TEP com maior acurácia em casos de doenças pulmonares, como comorbidades que podem dificultar o diagnóstico pela angio-TC.^{223,232-234} Em uma revisão sistemática e metanálise, Spect foi superior à angio-TC,²³¹ e estudos de comparação direta demonstram que a Spect é superior à angio-TC em análise de curva ROC.²³⁵ Também é importante ressaltar que a Spect possui sensibilidade superior em pacientes com TEP crônica, onde é considerado o exame de referência.²³⁶

Conclui-se que ambos os exames apresentam vantagens e desvantagens, sendo a cintilografia superior à angio-TC em casos com outras doenças concomitantes, TEP crônica e quando a angio-TC resulta em exames indeterminados.^{223,231-234} Assim, quando ambas as modalidades estão disponíveis, a cintilografia pulmonar com aquisição Spect (ou Spect/CT, preferencialmente) deve ser recomendada, por não

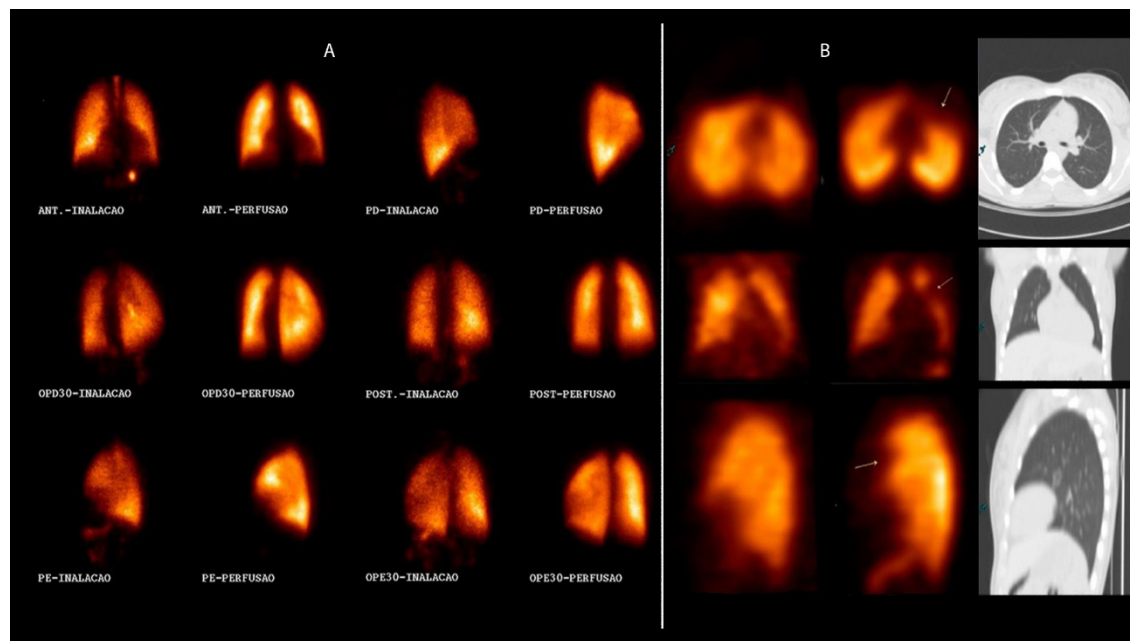


Figura 28 – A: série de imagens exemplificando uma cintilografia pulmonar V/Q Planar, com uso de DTPA/MAA marcados com 99mTc, nas projeções anterior, posterior, laterais e oblíquas, mostrando inalação e perfusão normais. B: série de imagens de cintilografia pulmonar V/Q Spect-CT, com uso de DTPA/MAA marcados com 99mTc da esquerda para direita: primeira coluna, ventilação Spect; segunda coluna, perfusão Spect; e terceira coluna, TC tórax. A imagem de ventilação é normal, já a perfusão evidencia déficit perfusional no segmento inferior do lobo superior esquerdo (seta) e TC normal, configurando TEP.

possuir contraindicações, apresentar menor taxa de exames indeterminados e pela menor exposição da mama feminina à radiação (ver abaixo).²³⁷⁻²⁴¹

No que diz respeito ao estudo isolado de perfusão pulmonar pela cintilografia, comparações com a angiografia pulmonar como método padrão-ouro demonstraram sensibilidade de 86% e especificidade de 93% para perfusão. Quando os critérios Pisaped foram aplicados na população do estudo Pioped-II, a sensibilidade ponderada do estudo de perfusão foi de 82%, e a especificidade ponderada foi de 96%.²¹³ Estudos de perfusão isolada são recomendados em indivíduos com suspeita de TEP maciça e na gravidez, como comentado abaixo. Utilizar a tomografia computadorizada de baixa dose em substituição a um estudo inalatório eleva a sensibilidade em relação à perfusão isolada ;porém, essa estratégia leva a uma taxa maior de falso-positivos^{215,23,242} e eleva a exposição à radiação em gestantes.

7.1.4. Indicações da Cintilografia Pulmonar por Limitações da Angiotomografia Pulmonar

Além do que foi discutido aqui, a cintilografia pulmonar tem sido considerada a escolha preferencial sobre outros métodos em casos de gravidez, considerando-se a menor taxa de exposição à radiação para a mama de mulheres grávidas, além de necessidade de uso em algumas situações de limitação do uso de contraste pela angio-TC. Tais indicações serão detalhadas a seguir.

a) Exposição à radiação e uso na gravidez:

Uma vez que estudos de inalação/ventilação e radiografias de tórax são comumente normais em indivíduos jovens, é comum recomendar a omissão dessa parte do estudo em indivíduos sabidamente em risco para efeitos da radiação, como grávidas no primeiro trimestre de gravidez, por conta da provável maior vulnerabilidade do feto aos efeitos da radiação.^{189,190}

Na gravidez, de início recomenda-se um protocolo apenas com estudo perfusional e atividade reduzida do radiofármaco (ver seção sobre técnicas de realização do exame). Uma vez normal, essa fase do estudo exclui TEP, deixando à realização da fase de inalação apenas em casos de exceção e dúvida de positividade no dia seguinte ao exame de perfusão.²⁴³ Dessa forma, garante-se menos exposição à radiação do que uma angiotomografia pulmonar e ausência de exposição ao contraste iodado.¹⁸⁹

O órgão materno crítico a ser protegido, neste caso, é a mama, que absorve doses de radiação entre 8,6 a 44 mSv pela angio-TC^{237,238,244} e menos de 1 mSv na cintilografia de perfusão pulmonar isolada, sem associação da tomografia ou estudo inalatório.²³⁷ A doses para os fetos parecem ser baixas e similares em ambos os métodos.

b) Outras limitações clínicas da angiotomografia:

Por conta do uso de contraste iodado intravenoso, a angio-TC pode não ser realizada em uma grande parte dos pacientes graves, como aqueles com insuficiência renal, doentes em estado crítico, que sofreram infarto do miocárdio recente, como necessidade de suporte ventilatório e história de alergia/anafilaxia ao contraste iodado. Nesses casos (além

daqueles citados no item A) e no tópico *Acurácia diagnóstica*, a cintilografia pulmonar deve sempre ser indicada, por não possuir contraindicações, pela ausência de complicações relacionadas ao método, pela baixa taxa de inconclusivos e em raros casos de incapacidade de realizar o exame.^{189,190,223}

7.1.5. Protocolo

1. Etapa de ventilação/inalação

a. Radiofármacos:

i. Gases inertes:

1. ¹³³Xe:

a. Historicamente, é o fármaco utilizado para as etapas de ventilação da cintilografia pulmonar.^{187,245,246}

b. Possui meia-vida de 5 dias e energia (baixa) de 81keV.^{187,209}

c. No estudo do Pioped I, a técnica de ventilação única é a mais usada.^{187,209}

d. O ¹³³Xe é inalado durante os primeiros 20 segundos, e uma imagem deve ser obtida na projeção posterior.^{187,247}

e. Não há disposição deste gás no Brasil.

2. ^{81m}Kr:

a. É produzido por um gerador de rubídio (⁸¹Ru), de alto custo.^{187,248}

b. Tem a energia gama ideal (193 keV) e meia-vida é de 13 segundos.^{187,249} Quando um paciente está respirando ar com ^{81m}Kr em uma frequência respiratória normal, a concentração alveolar regional desse gás fica em um estado estacionário proporcional à ventilação regional.¹⁸⁷ Durante a ventilação de ^{81m}Kr no estado estacionário, é possível realizar várias imagens planares ou aquisição Spect. Muito recentemente, a combinação de Spect com TC de baixa dose foi descrita.^{187,215}

c. O ^{81m}Kr é um gás verdadeiro que não causa artefatos por conta da deposição das vias aéreas centrais. Uma vantagem é que a ventilação e a perfusão podem ser visualizadas simultaneamente, uma vez que a energia gama do ^{81m}K é maior que a do ^{99m}Tc (usado como marcador de perfusão).¹⁸⁷

d. A baixa exposição à radiação faz com que o ^{81m}Kr seja a melhor escolha para crianças.

e. Não há disposição desse gás no Brasil.

ii. Aerossóis radio marcados:

1. Dada a indisponibilidade dos gases inertes ¹³³Xe e ^{81m}Kr em território nacional para a etapa de ventilação, geralmente são usados radioaerossóis.

2. Um aerossol é um sistema bifásico relativamente estável no tempo, composto por partículas suspensas no ar. As partículas radiomarcadas podem ser líquidas, sólidas ou uma combinação das duas. A porcentagem de partículas remanescentes no pulmão após a inalação (fração de deposição) depende das propriedades aerodinâmicas das partículas, principalmente de seu tamanho. A fração de deposição é de até 50%, com nanopartículas ultrafinas (diâmetro de 0,02mm), que são depositadas predominantemente na região alveolar por difusão.^{187,250}

3. O aerossol radiomarcado mais comumente utilizado é o ^{99m}Tc -DTPA, que é eliminado da região alveolar por difusão transepitelial, apresentando meia-vida biológica de 80 minutos em indivíduos saudáveis não tabagistas; 45 minutos em fumantes passivos saudáveis e 24 minutos em tabagistas ativos saudáveis.²⁵¹

4. Outra opção de aerossol radiomarcado disponível é o technegas, que consiste em partículas extremamente pequenas de grafite sólido, radiomarcadas com ^{99m}Tc , geradas a altas temperaturas e ^{252,253} que apresentam diâmetro de cerca de 0,005 a 0,2 micrômetros,²⁵⁴ são hidrofóbicas e apresentam tendência a se agruparem, razão pela qual devem ser utilizadas até 10 minutos após serem geradas. Ficam suspensas em gás argônio (tendo, portanto, propriedade de gás). Estudos demonstram que a utilização de ^{99m}Tc -technegas com ^{81m}Kr geram resultados comparáveis.²⁵⁵⁻²⁵⁹ Ressalta-se, entretanto, a baixa disponibilidade de equipamentos de technegas no Brasil, especialmente em função do alto custo.

b. Protocolos de imagens:

i. Como a embolia pulmonar é uma condição ameaçadora da vida, a recomendação é que o diagnóstico seja realizado o mais breve possível, usualmente em protocolos de 1 dia (ventilação e perfusão). Estudos de ventilação pulmonar, que servirão de base para comparação com o devido estudo perfusional, devem ser obtidos antes da aquisição das imagens de perfusão, com a necessidade de atividade radioativa muito baixa. A aquisição sequencial de imagens perfusionais de baixa a moderada atividade radioativa permite imagens comparativas de ótima qualidade, com diagnóstico em pouco tempo.

ii. Sempre que possível, deve-se proceder com aquisições tomográficas, como segue:

1. Ventilação com o devido aerossol radiomarcado, em posição supina, usando dose de 25% em relação ao que será utilizado para o estudo perfusional (usualmente 25 a 30 MBq para ventilação).
2. Em uma *gamma camera* com grande campo de visão, preferencialmente com 2 ou 3 cabeças, usar colimador de propósito geral. Serão obtidas, ao menos, 128 imagens, em matriz de aquisição de 64 x 64 e tempo por imagem de 10s.
3. As imagens de perfusão devem ser obtidas imediatamente após as imagens de ventilação. Para evitar movimentações do paciente, proceder com o acesso venoso periférico utilizado em imagens de perfusão antes do início da fase de ventilação.

2. Etapa de Perfusão

a. Radiofármaco:

i. O radiofármaco utilizado é o macroagregado de albumina humana marcado com ^{99m}Tc (^{99m}Tc -MAA).

b. Protocolos de imagens:

i. O paciente deve estar em posição supina, com o acesso venoso previamente instalado (previamente à aquisição de imagens de ventilação – objetivando a menor movimentação possível entre as etapas);

ii. Administrar, através do acesso venoso, atividade entre 100 e 120 MBq de ^{99m}Tc -MAA (número de partículas de MAA de aproximadamente 200.000 a 700.000 em situações clínicas específicas, como hipertensão pulmonar e pesquisa de *shunt* direita/esquerda. O número de partículas deve ser reduzido para um valor entre 100.000 e 150.000).

iii. Na mesma *gamma camera* em que foram adquiridas as imagens de ventilação, sem qualquer movimentação do paciente, as imagens devem ser adquiridas, como segue:

iv. 128 imagens tomográficas (Spect) em matriz 64 x 64, 5 segundos por imagem.²⁶⁰

3. Apenas em etapa de perfusão: em pacientes gestantes e casos de suspeita de TE maciço, é indicada a realização da etapa de perfusão, apenas.

7.1.6. Reconstrução de imagens

As imagens devem ser reconstruídas de forma iterativa, utilizando-se OSEM (*ordered-subset expectation maximization*), e mediante protocolo sugerido com 8 *subsets* e 2 iterações.^{219,260,261}

7.1.7. Interpretação

a) Nas cintilografias V/Q Spect e V/Q planar, as imagens devem ser interpretadas com base em:

- i. Critérios básicos para avaliação de estudos de imagem;
- ii. Conhecimento e experiência do médico interpretador, utilizando o princípio “Gestalt”;
- iii. Probabilidade pré-teste, de acordo com princípios de interpretação holísticos.

b) Para que sejam clinicamente relevantes, é importante que as cintilografias pulmonares sejam descritas como positivas ou negativas em relação à presença de TEP (EP: SIM ou NÃO), não devendo ser baseadas em categorias de probabilidades.⁸⁴

c) Critérios básicos para interpretação de cintilografias pulmonares V/Q:

i. Ausência de EP é relatada quando houver:

- i.1. Perfusão pulmonar normal;
- i.2. Defeitos V/Q sobrepostos ou reversíveis (presença de alteração na ventilação, sem sobreposição perfusional) de qualquer tamanho, forma ou número, e na ausência de *mismatch* verdadeiro;
- i.3. *Mismatch* sem padrão lobar, segmentar ou subsegmentar.

ii. Presença de EP é relatada quando houver:

- ii.1. *Mismatch* V/Q de pelo menos 1 segmento ou 1 subsegmento que siga a anatomia de perfusão pulmonar.

iii. O estudo é não diagnóstico quando:

- iii.1. Múltiplas anormalidades V/Q são observadas, não típicas de doenças específicas.

7.1.8. Tromboembolismo Pulmonar Crônico

TEP crônico é uma entidade médica diferente do TEP agudo, com surgimento insidioso e que sem tratamento, é progressivo

e apresenta mau prognóstico.^{262,263} A mortalidade decorre de hipertensão pulmonar, falência cardíaca direita e arritmias. De modo geral, cintilografias pulmonares V/Q são auxiliares no diagnóstico de hipertensão pulmonar trombembólica crônica,^{208,264} com sensibilidade e especificidade superiores às de tomografias computadorizadas de múltiplos detectores.²⁶⁵

7.1.9. Achados Diagnósticos Adicionais

A realização de cintilografias pulmonares ventilatórias e perfusionais, com aquisição de imagens topográficas (V/Q Spect) têm sido capazes de demonstrar outras situações clínicas que não apenas a embolia pulmonar, como DPOC, insuficiência cardíaca esquerda e pneumonia. Em aproximadamente 39% dos pacientes que se submetem ao procedimento diagnóstico e não apresentam TEP, e em 22% com TEP, algum dos seguintes achados adicionais estará presente.²²³

a) DPOC: caracteriza-se por defeitos pareados ventilatórios e perfusionais. Frequentemente, os defeitos ventilatórios são mais pronunciados que os defeitos perfusionais, fenômeno conhecido como *mismatch* reverso.^{266,267} A correlação significativa entre o grau de anormalidades ventilatórias identificadas ao estudo cintilográfico e os resultados de testes de função pulmonar foi descrita.²⁶⁸ A TEP é frequente em pacientes com DPOC,²⁶⁹ sendo responsável por cerca de 10% das mortes de pacientes com DPOC estável.²⁷⁰

b) Insuficiência cardíaca esquerda: a perfusão sofre redistribuição rumo às regiões superiores dos pulmões.^{271,272} A redistribuição ventilatória é menos extensa que a redistribuição perfusional. O *mismatch* pode ser observado nas regiões dorsais e apresenta padrão difuso não segmentar, não devendo ser interpretado como EP.

c) Pneumonia: apresenta-se com defeitos ventilatórios e perfusionais pareados (*matched*), sendo que os primeiros usualmente são maiores, o que causa *mismatch* reverso.^{273,274} Um achado sugestivo de pneumonia é o *stripe sign*, que se refere a manutenção de perfusão na superfície pleural periférica à uma área central de defeito pareado.²⁷⁵ O padrão *stripe sign* é melhor identificado em estudos com aquisições tomográficas.

7.1.10. Pitfalls na Interpretação de Estudos V/Q

Assim como em qualquer método diagnóstico, é fundamental que o médico nuclear responsável pelo laudo do referido estudo conheça os possíveis e inerentes erros ao método, como os que seguem:

a) Artefatos técnicos podem surgir a partir da manipulação pré-injeção do ^{99m}Tc-MAA. A retirada de sangue de um paciente através de uma seringa que contenha a solução de ^{99m}Tc-MAA pode levar a agregação de partículas, criando os chamados *hotspots*. Defeito semelhante pode surgir decorrente da falha de ressuspensão das partículas de ^{99m}Tc-MAA previamente à administração endovenosa.

b) Imagens planares podem subestimar a presença e/ou a extensão das anormalidades perfusionais, decorrentes da sobreposição de áreas normalmente perfundidas. Esse artefato é eliminado através das imagens cintilográficas em cortes tomográficos (Spect).

c) Sempre que possível, o uso de technegas é preferível em relação aos aerossóis líquidos em pacientes com DPOC. Raramente, em pacientes com enfisema pulmonar, as partículas de technegas podem ficar presas em bolhas, levando a má interpretação de possível *mismatch*.²²²

d) Defeitos perfusionais não pareados (*mismatch*) e que não apresentam um claro padrão segmentar podem ser vistos em pacientes idosos em casos de TEP parcialmente resolvidas, mas não em casos de TEP aguda. Além disso, defeitos perfusionais não pareados (*mismatch*) são observados em outras etiologias pulmonares como câncer, linfadenopatia mediastinal, sequelas actínicas, pneumonite, fibrose e insuficiência cardíaca.

e) Cintilografias pulmonares de ventilação e perfusão podem falhar na detecção de tromboembolismo que causem apenas obstrução parcial vascular, com poucos efeitos hemodinâmicos. Tal alteração apresenta baixo significado clínico. Uma explicação para essa ocorrência é que o êmbolo não oclusivo, geralmente, está associado a outros sinais de TEP em outras regiões, levando ao diagnóstico correto. De qualquer forma, quando a presença de oclusão parcial é identificada (defeito perfusional segmentar evidente, na presença de ventilação normal), o estudo deve ser relatado como positivo para TEP.

f) De modo geral, a ausência completa de perfusão unilateral, na presença de ventilação normal ipsilateral e sem qualquer outro *mismatch* no pulmão contralateral, não decorre de TEP.^{276,277} Nesses casos, as tomografias computadorizadas de tórax costumam demonstrar a presença de outras patologias, como tumores ou outros processos mediastinais, anormalidades vasculares pulmonares congênitas ou aneurisma de aorta.

7.1.11. O Futuro da Avaliação de EP por Técnicas de Medicina Nuclear

Ainda na década de 1970, o ⁶⁸Ga, um dos primeiros isótopos utilizados na avaliação de perfusão pulmonar, foi apresentado como o futuro da avaliação pulmonar pela medicina nuclear. Trata-se de um isótopo emissor de pósitron; portanto, sua utilização depende de equipamentos de PET e se daria na forma de microesferas marcadas com ⁶⁸Ga para avaliar a perfusão. Por outro lado, a ventilação seria avaliada de forma semelhante ao que se faz com o technegas: partículas marcadas com ⁶⁸Ga, o chamado *galligas*²⁷⁸ (Figura 29).

Uma transição da V/Q Spect para PET-CT teria como vantagens características superiores de imagem intrínsecas da metodologia, como: maior sensibilidade do detector em anel, cobrindo 360 graus simultaneamente; melhor estatística de contagens; maior resolução espacial e temporal; redução do tempo de aquisição em torno de 10 min, podendo chegar a 5min com os novos PET/CT digitais. Outras vantagens seriam a disponibilidade comercial de sistemas de gatilhamento respiratório que permitam a redução de artefatos, especialmente nas bases pulmonares; permitir a possibilidade de múltiplos estudos ventilatórios, com ou sem broncodilatador, no mesmo dia, devido a curta meia-vida do gálio-68; e, claro, manutenção de características como simplicidade de execução, não invasivo, e sem contraindicações ou efeitos colaterais,

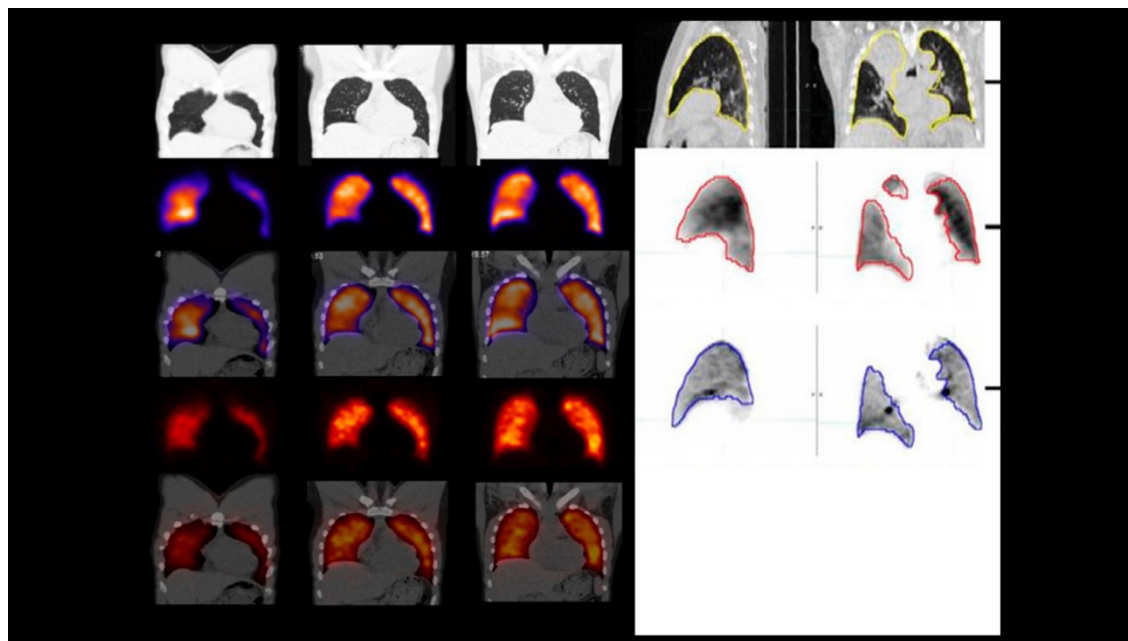


Figura 29 – À esquerda, série de imagens exemplificando uma cintilografia pulmonar V/Q Spect-CT normal, com uso de technegas/MAA marcados com ^{99m}Tc , mostrando de cima para baixo: TC baixa dose; ventilação Spect; fusão da ventilação/TC; perfusão Spect; e fusão perfusão/TC. À direita, série de imagens exemplificando um V/Q PET-CT normal, com uso de Galligas/MAA marcados com ^{68}Ga de cima para baixo, cortes sagitais de fusão da ventilação/TC (esquerda) e perfusão/TC (direita). Adaptado de Le Roux Pyet et al.²⁷⁹ e Bailey DL et al.²⁸⁰

relacionados ao uso de contraste (alergia e disfunção renal). Do ponto de vista técnico, não implica grandes dificuldades ou investimentos, pois os requisitos de radiofarmácia permanecem relativamente simples, com a utilização de um equipamento de Technegas existente, modificando apenas na síntese do macro agregado de albumina (MAA) e sua consequente marcação com Gálio-68 (cujos geradores são cada vez mais disponíveis, possibilitando uma adoção mais ampla deste isótopo) ao invés do ^{99m}Tc , mantendo uma dose de radiação muito próxima daquela de uma V/Q Spect/CT convencional¹⁰⁸ (Figura 30).

Em 2018, Le Roux et al.²⁸¹ propuseram um protocolo para revisão sistemática, a metanálise da acurácia diagnóstica e os desfechos clínicos da V/Q SPECT, cujos resultados ainda não se encontram publicados e certamente colaborarão com mais evidência na adoção desta técnica.

7.1.12. Algoritmo Clínico para Investigação de Pacientes com Suspeita de TEP

A avaliação da probabilidade clínica de TEP ajuda os médicos a escolherem o teste objetivo mais apropriado para diagnosticar ou excluir o diagnóstico (Quadro 6). A medição do D-dímero (um produto de degradação do coágulo de fibrina reticulado) é amplamente utilizada para investigar pacientes com suspeita de tromboembolismo venoso. O ensaio quantitativo do D-dímero, fundamentado em um método rápido de Elisa, apresenta alta sensibilidade (próximo aos 95%) ao tromboembolismo venoso.^{22,23} No entanto, o teste apresenta uma baixa especificidade (40%),

porque o D-dímero pode ser aumentado em várias condições além do tromboembolismo venoso, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, inflamação, câncer ativo e gravidez. A especificidade cai com a idade e, em idosos, pode alcançar apenas 10%.^{120,214} Consequentemente, um teste quantitativo negativo do D-dímero tem um alto valor preditivo negativo para o tromboembolismo venoso. Os resultados dos estudos revelam que o risco de desenvolver TEP em pacientes com baixa probabilidade clínica, que não são tratados após um teste de D-dímero negativo é < 1% em três meses após a avaliação inicial.²⁸² Por outro lado, o baixo valor preditivo de um teste D-dímero quantitativo positivo não modifica a probabilidade pré-teste (clínica), sendo, portanto, clinicamente inútil. Evidências recentes, no entanto, sugerem que níveis muito altos do D-dímero estão associados a um aumento de quatro vezes na probabilidade de TEP,³⁰ sendo importante na avaliação da carga da doença trombembólica e podendo ter significado prognóstico.^{27,29}

As estratégias diagnósticas variam com a estabilidade hemodinâmica dos pacientes:

a) Pacientes estáveis:

Com base no exposto, quando a probabilidade clínica de TEP for baixa e o D-dímero quantitativo for negativo, o diagnóstico é improvável e não são necessárias investigações adicionais (Quadro 5). Quando a probabilidade clínica de TEP for baixa e o D-dímero quantitativo for positivo, poderão ser necessárias investigações adicionais para uma variedade

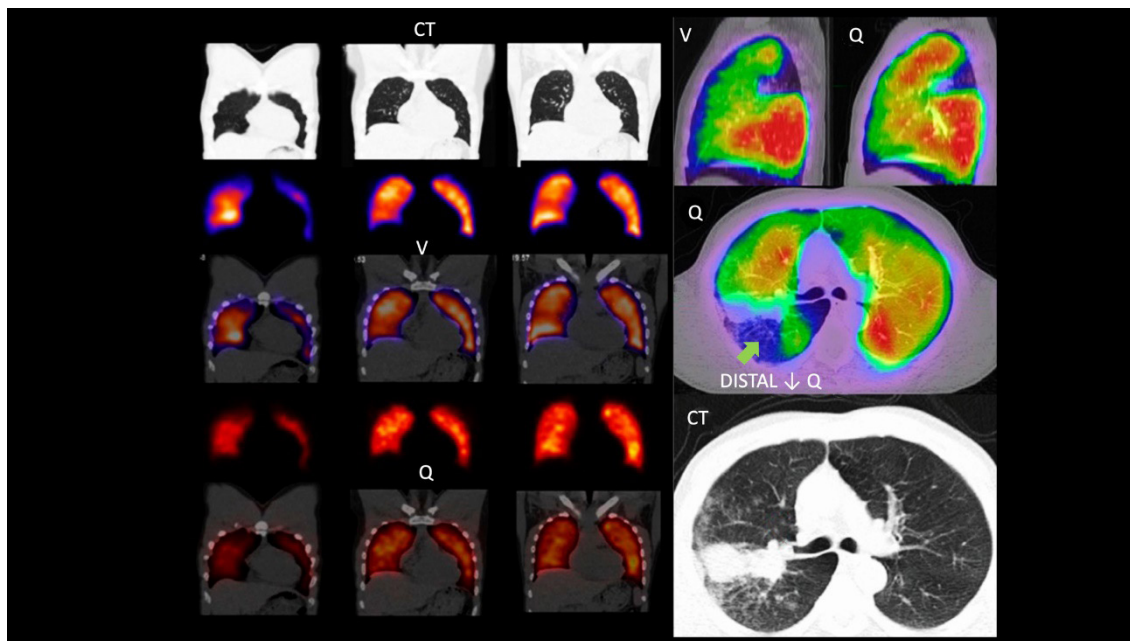


Figura 30 – À esquerda, série de imagens exemplificando uma cintilografia pulmonar V/Q SPECT-CT normal, com uso de technegas/MAA marcados com ^{99m}Tc , mostrando, de cima para baixo: TC baixa dose, ventilação Spect, fusão da ventilação/CT, perfusão Spect e fusão perfusão/CT. À direita, série de imagens exemplificando um V/Q PET-CT, com uso de Galligas/MAA marcados com ^{68}Ga , de cima para baixo: cortes sagitais de fusão da ventilação/TC (a esquerda) e perfusão/TC (a direita); déficit concordante, imagem de fusão perfusão PET/CT mostrando déficit de perfusão (seta); e imagem de CT apenas, demonstrando tumor obstruindo brônquio, correspondendo ao defeito de ventilação e perfusão no PET. Adaptado de Le Roux PY et al.²⁷⁹ e Bailey DL et al.²⁸⁰

de diagnósticos, incluído o TEP, sobretudo quando o nível do D-dímero estiver marcadamente elevado. Quando a probabilidade clínica for diferente de baixa, parece mais apropriado pular o teste do D-dímero e encaminhar o paciente diretamente para a técnica de imagem apropriada (Quadro 5). Pode ser V/Q Spect ou angio-TC, dependendo da disponibilidade local, do conhecimento médico e da condição clínica do paciente. O V/Q Spect praticamente não tem contraindicações e produz uma carga de radiação substancialmente menor do que a angio-TC.²²

b) Pacientes hemodinamicamente instáveis:

Quando o paciente apresentar hipotensão grave ou choque cardiogênico (Quadro 6), o ecocardiograma transtorácico pode permanecer como a técnica de imagem de primeira linha, já que possibilita detectar dilatação do coração direito e hipocinesia. Em raras circunstâncias, pode visualizar embolia dentro das cavidades cardíacas direitas ou na artéria pulmonar principal. A cintilografia pulmonar por perfusão é uma opção alternativa à angio-TC, pois pode mostrar rapidamente vários defeitos de perfusão segmentar ou lobar típicos da TEP aguda.¹²⁰ Quando houver suspeita de dissecação aguda da aorta torácica por conta de dor no peito, a angio-TC possibilita a avaliação desse diagnóstico diferencial.

Dada a necessidade de rapidez no diagnóstico e no tratamento desses pacientes, a estratégia empregada em uma instituição

específica deve ser adaptada à situação clínica específica e as circunstâncias locais. Quando o exame inicial sugerir uma ação maciça de TEP, outras iniciativas devem ser adaptadas à situação clínica, podendo ser ministrada terapia tromboembólica.

7.1.13. Algoritmo Diagnóstico

Quando suspeito, o TEP deve ser confirmado ou refutado para evitar os riscos de super e subtratamento, o que requer testes de imagem. Apenas as técnicas ótimas são recomendadas, ou seja, a angio-TC e o V/Q Spect. A modalidade de imagem usada dependerá da disponibilidade.¹²⁰ Ainda que a angio-TC esteja mais prontamente disponível, ela é contraindicada em um número substancial de pacientes, conforme mostrado no estudo Pioped II.²¹⁷ Nos dias atuais, o V/Q Spect raramente está disponível 24 horas/dia, 7 dias por semana. Consequentemente, esses dois métodos devem estar prontos para uso pelo menos em centros hospitalares terciários, visto que ambos são cruciais para algoritmos adequados no diagnóstico de TEP. Em cada centro, o algoritmo aplicado para o diagnóstico de TEP deve estar fundamentado em condições locais e, principalmente, na disponibilidade de V/Q Spect e angio-TC.

O V/Q SPECT, quando disponível, oferece vantagens consideráveis sobre as outras técnicas de imagem para o diagnóstico de TEP, como alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de TEP, menor carga de radiação previsível

Diretrizes

e adequação ao acompanhamento de pacientes com TEP e sua história natural.

Os fluxogramas diagnósticos em pacientes hemodinamicamente estáveis e instáveis, de acordo com a probabilidade clínica de TEP, estão nos Quadros 5 e 6. No Quadro 13, estão apontadas as vantagens e desvantagens do uso da cintilografia pulmonar no diagnóstico do TEP.

7.1.14. Conclusões

a) Cintilografia pulmonar V/Q é fortemente recomendada no diagnóstico de TEP, apresentando grande acurácia mesmo na presença de DPOC e pneumonia;

b) Technegas é superior ao DTPA em pacientes com DPOC;

c) Quando disponível, ^{81m}Kr é vantajoso;

d) A dose de radiação deve ser reduzida ao máximo possível, sem prejuízo clínico na imagem (princípio Alara). De modo geral, devem ser usados 30MBq de ^{99m}Tc -aerosol para ventilação e 100-120 MBq de ^{99m}Tc -MAA para perfusão;

e) Em pacientes gestantes, recomenda-se apenas a etapa de perfusão;

f) A interpretação deve ser feita de forma holística; a interpretação probabilística é obsoleta;

g) Critério fundamental para o diagnóstico de TEP é a presença de *mismatch* em mais de 1 subsegmento.

Quadro 13 – Vantagens e desvantagens do uso da cintilografia pulmonar no diagnóstico do TEP

CINTILOGRAFIA PULMONAR	
VANTAGENS	DESVANTAGENS
Baixa exposição à radiação	Disponibilidade limitada
Pode ser realizada por gestantes	Não permite identificar com absoluta segurança a artéria ocluída
O radiofármaco utilizado não prejudica função renal	
Alta acurácia	
Procedimento coberto pelo SUS e pelo rol da ANS	
Permite avaliar TEP crônico	
Permite avaliar resolução de TEP agudo	

Errata

Na “Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso 2022”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220213>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 118(4): 797-857, foram realizadas as seguintes correções:

Incluída a instituição Hospital DF Star, Rede D’Or, Brasília, DF Brasil, para a autora Simone Nascimento dos Santos.

Na instituição Angiolab Vitória, Laboratório Vascular, corrigida a localização “Rio de Janeiro, RJ” para “Vitória, ES”.

Na página 804, Quadro 2, foi inserida uma seta de “Positivo” para “USV”.

Somente na versão português, página 806, Quadro 5, coluna da direita, foi trocada a posição de “Positivo” e “Negativo”.

Somente na versão português, página 822, Quadro 9, linha 7, corrigida a grafia de “Compressibilidade”.

Referências

- Cushman M, Tsai AW, White RH et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1): 19-25.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1): 14-8.
- Brasil. Ministério da Saúde, 23 jun. 2021. Datasus. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 11 de setembro de 2021.
- Ohki AV, van Bellen B. A incidência regional do tromboembolismo venoso no Brasil. *J Vasc Bras*. 2017;16(3): 227-31.
- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018; 39(47): 4.208-18.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(13): 1.227-35.
- Bundens WP. Diagnosis of deep vein thrombosis. In: Bergan J (Ed.). *The vein book*. Philadelphia: Academic Press; 2007. p. 353-7.
- Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg*. 2007;46 (Suppl 5): 25S-53S.
- Wakefield TW, Caprini J, Comerota AJ. Thromboembolic diseases. *Curr Probl Surg*. 2008; 45(12): 844-99.

10. Chang G, Yeh JJ. Fulminant phlegmasia cerulea dolens with concurrent cholangiocarcinoma and a lupus anticoagulant: a case report and review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014; 25(5): 507-11.
11. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg*. 2010; 199(1 Suppl): S3-10.
12. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev*. 2009; 23(5): 225-9.
13. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(1): 1-7.
14. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood*. 2000; 95(12): 3.678-82.
15. Vandy FC, Stabler C, Eliassen AM et al. Soluble P-selectin for the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymph Disord*. 2013;1(2): 117-25.
16. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345(8.961): 1.326-30.
17. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med*. 1993;153(24): 2.777-80.
18. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350(9094): 1.795-8.
19. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9. ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e351S-e418S.
20. Silveira PC, Ip IK, Goldhaber SZ et al. Performance of wells score for deep vein thrombosis in the inpatient setting. *Jama Intern Med*. 2015; 175(7): 1.112-7.
21. Fortes VBR, Sobreira AT, Santos ML et al. Avaliação do modelo de predição clínica de Wells et al. no diagnóstico da trombose venosa profunda dos membros inferiores. *J Vasc Bras*. 2007;6(1): 7-15.
22. Bajc M, Neilly JB, Miniati M et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/P(SPECT) and MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36(9): 1.528-38.
23. Stein PD, Hull RD, Patel KC et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004; 140(8): 589-602.
24. Nybo M, Hvas AM. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(8): 568-73.
25. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3): 1.901.647.
26. Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N et al. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2017;32(8): 516-31.
27. Goldin Y, Berliner S, Rogowski O et al. Correlated expression of D-dimer concentrations with thrombotic burden in acute pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(2): 153-8.
28. Ljungqvist M, Soderberg M, Moritz P et al. Evaluation of Wells score and repeated D-dimer in diagnosing venous thromboembolism. *Eur J Intern Med*. 2008;19(4): 285-8.
29. Wolf SJ, McCubbin TR, Nordenholz KE et al. Assessment of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for evaluation of suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2008;26(2): 181-5.
30. Tick LW, Nijkeuter M, Kramer MH et al. High D-dimer levels increase the likelihood of pulmonary embolism. *J Intern Med*. 2008;264(2): 195-200.
31. Jimenez-Guiu X, Romera-Villegas A, Huici-Sanchez M et al. Role of an age-adjusted D-dimer cutoff level in the diagnosis algorithm of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(5): 734-40.
32. Shen JH, Chen HL, Chen JR et al. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3): 482-92.
33. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3): 416-20.
34. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144(3): 165-71.
35. Roy PM, Colombet I, Durieux P et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005;331(7.511): 259.
36. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24): 2.817-22.
37. Torbicki A, Kurzyna M, Czurzynski M et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J*. 1999;13(3): 616-21.
38. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2019;40(42): 3.453-5.
39. Sanchez O, Trinquart L, Caille V et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(2): 168-73.
40. Andrade I, Garcia A, Mercedes E et al. Need for transthoracic echocardiogram in patients with low-risk pulmonary thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Arch Broncopneumol*. 2020;56(5): 306-13.
41. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(11): 902-10.
42. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1): 1-39 e14.
43. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A et al. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*. 1997;134(3): 479-87.
44. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2014;63(1): 16-24.
45. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12): 2.245-51.
46. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the right heart thrombi european registry. *Eur Respir J*. 2016;47(3): 869-75.
47. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R et al. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;151(2): 409-16.

48. Barrios D, Rosa-Salazar V, Jimenez D et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016;48(5): 1.377-85.
49. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thrombosis Haemost*. 2014;111(1): 53-7.
50. Mansencal N, Attias D, Caille V et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol*. 2011;21(2): 240-5.
51. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;79(10): 1.433-5.
52. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: Analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9): 907-13.
53. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2): R103.
54. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(7): 772-8.
55. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7): 1.251-61.
56. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90(5): 507-11.
57. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(1): 11-4.
58. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6): 553-60.
59. Lobo JL, Holley A, Tapson V et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2014;12(7): 1.020-7.
60. Platz E, Hassanein AH, Shah A et al. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography*. 2012;29(4): 464-70.
61. Sugiura E, Dohi K, Onishi K et al. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12): 1.353-9.
62. Guerin L, Couturaud F, Parent F et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112(3): 598-605.
63. Karagodin I, Carvalho Singulane C et al. Echocardiographic correlates of in-hospital death in patients with acute covid-19 infection: the world alliance societies of echocardiography (wase-covid) study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(8): 819-30.
64. Soulat-Dufour L, Fauvel C, Weizman O et al. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with covid-19: a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021; DOI: 10.1093.
65. Beck ALSB, Almeida ALC, Grau CRP et al. Posicionamento sobre indicações e reintrodução dos métodos de imagem cardiovascular de forma segura no cenário da covid-19 – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;3(1): 659-78.
66. Barros MVL, Pereira VSR, Pinto DM. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular. *J Vasc Bras*. 2012;11(2): 137-43.
67. Wang KL, Chu PH, Lee CH, Pai PY, Lin PY, Shyu KG et al. Management of venous thromboembolisms: part I. The consensus for deep vein thrombosis. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(1): 1-22.
68. Lowe GD. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages. *Maturitas*. 2004;47(4): 259-63.
69. Wheeler HB, Anderson FA, Jr. Diagnostic methods for deep vein thrombosis. *Haemostasis*. 1995;25(1-2): 6-26.
70. Maffei FHA, Caiafa JS, Ramaciotti E, Castro AA. Grupo de elaboração de normas de orientação clínica em trombose venosa profunda da SBACV. Normas de orientação clínica para prevenção, diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda (revisão 2005). *J Vasc Bras*. 2005;4(3 supl 3): S205-S219.
71. Garcia R, Labropoulos N. Duplex Ultrasound for the diagnosis of acute and chronic venous diseases. *Surg Clin North Am*. 2018;98(2): 201-18.
72. Gornik HL, Sharma AM. Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis. *Circulation*. 2014;129(8): 917-21.
73. Santos SND, Alcantara ML, Freire CMV et al. Vascular ultrasound statement from the Department of Cardiovascular Imaging of the Brazilian Society of Cardiology – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(6): 809-49.
74. Mansour MA, Labropoulos N. Diagnosis of venous thrombosis. In: *Vascular diagnosis*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
75. Talbot S. Use of real-time imaging in identifying deep venous obstruction: a preliminary report. *Bruit*. 1982;7: 41-2.
76. Murphy TP, Cronan JJ. Evolution of deep venous thrombosis: a prospective evaluation with US. *Radiology*. 1990;177(2): 543-8.
77. Yusuf NNM, McCann A, Little PJ, Ta HT. Non-invasive imaging techniques for the differentiation of acute and chronic thrombosis. *Thromb Res*. 2019;177: 161-71.
78. Mitchell DP, Rowan M, Loughman E et al. Contrast monitoring techniques in CT pulmonary angiography: an important and underappreciated contributor to breast dose. *Eur J Radiol*. 2017;86:184-9.
79. Zwiebel W. PJS. Introduction to vascular ultrasonography. Philadelphia: Saunders; 2004.
80. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation*. 2018;137(14): 1.505-15.
81. Nardino EP, Santos JEM, Ribeiro BJ et al. Consenso sobre duplex scan (ultrassom doppler colorido) para avaliação da doença venosa crônica dos membros inferiores: consenso e recomendações da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular – regional São Paulo e do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
82. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster diagnostic imaging practice guidelines initiative. *Ann Intern Med*. 1998;128(8): 663-77.
83. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Medical Imaging*. 2005;5(6): doi .org/10.1186/1471-2342-5-6.

84. Pomero F, Dentali F, Borretta V et al. Accuracy of emergency physician-performed ultrasonography in the diagnosis of deep-vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013; 109(1): 137-45.
85. Nakanishi K, Fukuda S, Yamashita H et al. Detection of deep venous thrombosis Using a pocket-size ultrasound examination device. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(7): 897-8.
86. Society for Vascular Ultrasound. SVU vascular technology professional performance guidelines. lower extremity venous duplex evaluation. Disponível em: <https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/SVUNET/c9a8d83b-2044-4a4e-b3ec-cd4b2f542939/UploadedImages/Documents/Performance%20Guidelines%202017/Performance%20Guideline%20LE%20Venous.pdf>. Acesso em: 11 de setembro de 2021.
87. Crowhurst TD, Dunn RJ. Sensitivity and specificity of three-point compression ultrasonography performed by emergency physicians for proximal lower extremity deep venous thrombosis. *Emerg Med Australas.* 2013;25(6): 588-96.
88. Jolly BT, Massarin E, Pigman EC. Color doppler ultrasonography by emergency physicians for the diagnosis of acute deep venous thrombosis. *Acad Emerg Med.* 1997;4(2): 129-32.
89. Clark RM, Weingardt D, Goff JM, Jr., Ketteler ER. Effects of a standardized emergency department protocol on after-hours use of venous duplex ultrasound. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7(4): 501-6.
90. Langan EM 3rd, Coffey CB, Taylor SM et al. The impact of the development of a program to reduce urgent (off-hours) venous duplex ultrasound scan studies. *J Vasc Surg.* 2002;36(1): 132-6.
91. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ.* 1998;316(7124): 17-20.
92. Subramaniam RM, Heath R, Chou T et al. Deep venous thrombosis: withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings. *Radiology.* 2005;237(1): 348-52.
93. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2003;89(2): 228-34.
94. Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Res.* 2018;163: 201-6.
95. Zuker-Herman R, Ayalon Dangur I, Berant R et al. Comparison between two-point and three-point compression ultrasound for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombol.* 2018;45(1): 99-105.
96. Pedraza García J, Valle Alonso J, Ceballos García P et al. Comparison of the accuracy of Emergency Department-Performed Point-of-Care-Ultrasound (POCUS) in the diagnosis of lower-extremity deep vein thrombosis. *J Emerg Med.* 2018;54(5): 656-64.
97. Lee JH, Lee SH, Yun SJ. Comparison of 2-point and 3-point point-of-care ultrasound techniques for deep vein thrombosis at the emergency department: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(22): e15791.
98. Crisp JC, Lovato LM, Jang TB. Compression ultrasonography of the lower extremity with portable vascular ultrasonography can accurately detect deep venous thrombosis in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2010;56(6): 601-10.
99. Jacoby J, Cesta M, Axelband J et al. Can emergency medicine residents detect acute deep venous thrombosis with a limited, two-site ultrasound examination? *J Emerg Med.* 2007;32(2): 197-200.
100. Adhikari S, Zeger W, Thom C, Fields JM. Isolated deep venous thrombosis: implications for 2-point compression ultrasonography of the lower extremity. *Ann Emerg Med.* 2015;66(3): 262-6.
101. Bernardi E, Camporese G, Buller HR et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *Jama.* 2008;300(14): 1.653-9.
102. Johri AM, Galen B, Kirkpatrick JN et al. ASE Statement on point-of-care ultrasound (Pocus) during the 2019 novel coronavirus pandemic. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(6): 670-3.
103. Divittorio R, Bluth EI, Sullivan MA. Deep vein thrombosis: diagnosis of a common clinical problem. *Ochsner J Winter.* 2002;4(1): 14-7.
104. Maksimovic Z, Cvetkovic S, Markovic M et al. Differential diagnosis of deep vein thrombosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2001;129(1-2): 13-7.
105. Zucker EJ, Ganguli S, Ghoshhajra BB et al. Imaging of venous compression syndromes. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(6): 519-32.
106. Gale SS, Fine M, Dosick SM, Whalen RC. Deep vein obstruction and leg swelling caused by femoral ganglion. *J Vasc Surg.* 1990;12(5): 594-5.
107. Lizama VA, Zerbini MA, Gagliardi RA, Howell L. Popliteal vein thrombosis and popliteal artery pseudoaneurysm complicating osteochondroma of the femur. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148(4): 783-4.
108. Su LY, Guo FJ, Xu G et al. Differential diagnosis of isolated calf muscle vein thrombosis and gastrocnemius hematoma by high-frequency ultrasound. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(23): 4.448-52.
109. Jamshed S, Snyder LM. An intact dissecting baker's cyst mimicking recurrent deep vein thrombosis. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016;4(2): 2324709616650703.
110. Correa Soto REPP, Campos DS, Fernandez Garcia-Hierro KM et al. The differential diagnosis of deep vein thrombosis to consider when applying for a doppler ultrasound of the lower limbs. [educational exhibit]. *Eur Radiol.* 2002;12(7): 1.843-8.
111. Labropoulos N, Jen J, Jen H et al. Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history. *Ann Surg.* 2010;251(4): 749-53.
112. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl): 7S-47S.
113. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1.626 patients. *Haematol.* 2007;92(2): 199-205.
114. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2): 315-52.
115. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010;152(9): 578-89.
116. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347: f5133.
117. Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, Keo HH. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism – a practical approach. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11: 451-9.
118. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10): 3.484-8.
119. Meissner MH, Caps MT, Bergelin RO et al. Propagation, rethrombosis and new thrombus formation after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1995;22(5): 558-67.
120. Killewich LA, Macko RF, Cox K et al. Regression of proximal deep venous thrombosis is associated with fibrinolytic enhancement. *J Vasc Surg.* 1997;26(5): 861-8.
121. Haenen JH, Janssen MC, van Langen H et al. Duplex ultrasound in the hemodynamic evaluation of the late sequelae of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1998;27(3): 472-8.

122. Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO et al. Deep venous insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux. *Journal of vascular surgery*. 1993;18(4): 596-605; discussion 6-8.
123. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(9): 577-85.
124. Siragusa S, Malato A, Anastasio R et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation Based on Compression Ultrasonography (Dacus) study. *Blood*. 2008;112(3): 511-5.
125. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2005;94(5): 969-74.
126. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, Righini M, Le Gal G. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2011;9(6): 1.119-25.
127. Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E et al. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2002;88(3): 402-6.
128. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1): 1.730-5.
129. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12): 1.044-9.
130. Maufus M, Elias A, Barrellier MT et al. Diagnosis of deep vein thrombosis recurrence: ultrasound criteria. *Thromb Res*. 2018;161: 78-83.
131. O'Shaughnessy AM, Fitzgerald DE. Determining the stage of organisation and natural history of venous thrombosis using computer analysis. *Int Angiol*. 2000;19(3): 220-7.
132. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, Do K, Kahn SR, Wells PS, et al. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2009;7(5): 752-9.
133. Saedon M, Stansby G. Post-thrombotic syndrome: prevention is better than cure. *Phlebology*. 2010;25(Suppl 1): 14-9.
134. Labropoulos N, Bhatti AF, Amaral S et al. Neovascularization in acute venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 2005;42(3): 515-8.
135. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol*. 2009;145(3): 286-95.
136. Kistner RLE, B. Guidelines of the American Venous Forum. In: Gloviczki P (Ed.). *Handbook of venous disorders*. London: Edward Arnold Publishers Ltd; 2009. p. 37-46.
137. Comerota AJ. The future of deep venous thrombosis and post-thrombotic syndrome in 2020. *Phlebology*. 2012;27(Suppl 1): 95-102.
138. Rutherford RB, Padberg FT, Jr., Comerota AJ et al. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg*. 2000;31(6): 1.307-12.
139. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004;40(6): 1.248-52.
140. Villalta S, Prandoni P, Cogo A et al. The utility of non-invasive tests for detection of previous proximal-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995;73(4): 592-6.
141. Villalta SBP, Piccioloi A, Lensing A et al. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome. *Haemost*. 1994;24: 158.
142. Coelho NA, Engelhorn CA, Morais Filho D, Barros FS (Eds.). *Trombose venosa profunda e síndrome pós-trombótica dos membros inferiores*. Rio de Janeiro: DiLivros; 2019.
143. Barros FS, Pontes S, Silva WP et al. Identificação pelo eco-doppler colorido de fístula arteriovenosa na trombose venosa profunda. *J Vasc Bras*. 2006;5(3): 224-8.
144. Sevitt S. Organization of valve pocket thrombi and the anomalies of double thrombi and valve cusp involvement. *Br J Surg*. 1974;61(8): 641-9.
145. van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoenefeld H et al. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation*. 1992;86(2): 414-9.
146. Yamaki T, Nozaki M. Patterns of venous insufficiency after an acute deep vein thrombosis. *J Am Coll Surg*. 2005;201(2): 231-8.
147. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L et al. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *J Vasc Surg*. 2003;38(4): 793-8.
148. Dronkers CEA, Mol GC, Maraziti G et al. Predicting post-thrombotic syndrome with ultrasonographic follow-up after deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2018;118(8): 1.428-38.
149. Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Insufficient recanalization of thrombotic venous occlusion-risk for post-thrombotic syndrome. *J Vasc Interv Radiol*. 2017; 28(7): 941-4.
150. Hamadah A, Alwasaidi T, G LEG, Carrier M, Wells PS, Scarvelis D, et al. Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12): 2.406-10.
151. Tan M, Mos IC, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Bri J Haematol*. 2011;153(2): 168-78.
152. Schellong SM. Diagnosis of recurrent deep vein thrombosis. *Hamostaseologie*. 2013; 33(3):195-200.
153. Robert-Ebadi H, Righini M. Should we diagnose and treat distal deep vein thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1): 231-6.
154. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1998;128(1): 1-7.
155. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G et al. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost*. 2010;104(5): 1.063-70.
156. Garry J, Duke A, Labropoulos N. Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis. *Br J Surg*. 2016;103(7): 789-96.
157. Yoon DY, Riaz A, Teter K et al. Surveillance, anticoagulation or filter in calf vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(1): 25-32.
158. Wu AR, Garry J, Labropoulos N. Incidence of pulmonary embolism in patients with isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(2): 274-9.
159. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012;55(2): 550-61.
160. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J et al. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg*. 2010;52(5): 1.246-50.
161. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*. 1985;2(8454): 515-8.
162. Pinede L, Ninet J, Duhaut P et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*. 2001;103(20): 2.453-60.

163. Ferrara F, Meli F, Amato C et al. Optimal duration of treatment in surgical patients with calf venous thrombosis involving one or more veins. *Angiology*. 2006;57(4): 418-23.
164. Sevestre MA, Labarere J, Casez P et al. Accuracy of complete compression ultrasound in ruling out suspected deep venous thrombosis in the ambulatory setting. A prospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2009;102(1): 166-72.
165. Donadini MP, Ageno W, Antonucci E et al. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis: a patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2014;111(1): 172-9.
166. de Athayde Soares R, Matielo MF, Brochado Neto FC et al. Ultrasound aspects and recanalization rates in patients with lower-limb deep venous thrombosis treated with rivaroxaban. *Ann Vasc Surg*. 2020;67: 293-9.
167. Singh H, Masuda EM. Comparing short-term outcomes of femoral-popliteal and iliofemoral deep venous thrombosis: early lysis and development of reflux. *Ann Vasc Surg*. 2005;19(1): 74-9.
168. Sartori M, Lessiani G, Favaretto E et al. Ultrasound characteristics of calf deep vein thrombosis and residual vein obstruction after low molecular weight heparin Treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(5): 658-64.
169. Ribeiro DD, Lijfering WM, Barreto SM et al. Epidemiology of recurrent venous thrombosis. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(1): 1-7.
170. Kyrle PA. How I treat recurrent deep-vein thrombosis. *Blood*. 2016;127(6): 696-702.
171. Watson HG. RVO – real value obscure. *J Thromb Haemost*. 2011;9(6): 1.116-8.
172. Stein PD, Woodard PK, Weg JG et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology*. 2007;242(1): 15-21.
173. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology*. 2004;230(2): 329-37.
174. Terra-Filho M, Menna-Barreto SS, Comissão de Circulação Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia S. Recommendations for the management of pulmonary thromboembolism, 2010. *J Bras Pneumol*. 2010;36(Suppl 1): S1-68.
175. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR et al. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology*. 2007;242(3): 889-97.
176. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development G. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58(6): 470-83.
177. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110(20): 3.276-80.
178. Ko JP, Brandman S, Stember J, Naidich DP. Dual-energy computed tomography: concepts, performance, and thoracic applications. *J Thorac Imaging*. 2012;27(1): 7-22.
179. Ameli-Renani S, Rahman F et al. Dual-energy CT for imaging of pulmonary hypertension: challenges and opportunities. *Radiographics*. 2014;34(7): 1.769-90.
180. Ohana M, Jeung MY, Labani A, El Ghannudi S, Roy C. Thoracic dual energy CT: acquisition protocols, current applications and future developments. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(11): 1.017-26.
181. Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR et al. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(3): 225-43.
182. Revel MP, Triki R, Chatellier G, Couchon S, Haddad N, Hernigou A et al. Is it possible to recognize pulmonary infarction on multisecton CT images? *Radiology*. 2007;244(3): 875-82.
183. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7): 434-43.
184. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2): 462-8.
185. Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA et al. Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thrombosis research*. 2017;151(Suppl 1): S86-S91.
186. Meinel FG, Nance JW, Jr., Schoepf UJ et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128(7): 747-59.
187. Bajc M, Neilly JB, Miniati M et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy : Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(8): 1.356-70.
188. Parker JA, Coleman RE, Grady E et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*. 2012;40(1): 57-65.
189. Bajc M, Schumichen C, Gruning T et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12): 2.429-51.
190. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C 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.
191. Lee ME, Biello DR, Kumar B, Siegel BA. "Low-probability" ventilation-perfusion scintigrams: clinical outcomes in 99 patients. *Radiology*. 1985;156(2):497-500.
192. Smith R, Maher JM, Miller RI, Alderson PO. Clinical outcomes of patients with suspected pulmonary embolism and low-probability aerosol-perfusion scintigrams. *Radiology*. 1987;164(3): 731-3.
193. Kahn D, Bushnell DL, Dean R, Perlman SB. Clinical outcome of patients with a "low probability" of pulmonary embolism on ventilation-perfusion lung scan. *Arch Int Med*. 1989;149(2): 377-9.
194. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest*. 1990;97(1): 23-6.
195. Moser KM, Guisan M, Cuomo A, Ashburn WL. Differentiation of pulmonary vascular from parenchymal diseases by ventilation-perfusion scintigraphy. *Ann Intern Med*. 1971;75(4): 597-605.
196. van Beek EJ, Kuyper PM, Schenk BE et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest*. 1995;108(1): 170-3.
197. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest*. 2003;123(1 Suppl): 105S-14S.
198. Reilly JJ, Jr. Evidence-based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy. *Chest*. 1999;116(6 Suppl): 474S-6S.
199. Win T, Tasker AD, Groves AM et al. Ventilation-perfusion scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing pneumonectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(5): 1.260-5.
200. Humplik BI, Sandrock D, Aurisch R et al. Scintigraphic results in patients with lung transplants: a prospective comparative study. *Nuklearmedizin*. 2005;44(2): 62-8.
201. Starobin D, Shitrit D, Steinmetz A et al. Quantitative lung perfusion following single lung transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55(1): 48-52.
202. Gates GF, Orme HW, Dore EK. Measurement of cardiac shunting with technetium-labeled albumin aggregates. *J Nucl Med*. 1971;12(11): 746-9.

203. Ono CR, Tedde ML, Scordamaglio PR, Buchpiguel CA. Pulmonary inhalation-perfusion scintigraphy in the evaluation of bronchoscopic treatment of bronchopleural fistula. *Radiol Bras*. 2018;51(6): 385-90.
204. Jacobson AF, Herzog SA. Open bronchial stump post-pneumonectomy: findings on xenon-133 ventilation imaging. *J Nucl Med*. 1993;34(3): 462-4.
205. Hollett P, Wright E, Wesolowski C, Harris R. Aerosol ventilation scintigraphy in the evaluation of bronchopleural fistula: a case report and literature review. *Can J Surg*. 1991;34(5): 465-7.
206. Itti E, Fauroux B, Pigeot J et al. Quantitative lung perfusion scan as a predictor of aerosol distribution heterogeneity and disease severity in children with cystic fibrosis. *Nucl Med Commun*. 2004;25(6): 563-9.
207. Stanchina ML, Tantisira KG, Aquino SL et al. Association of lung perfusion disparity and mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(2): 217-25.
208. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5): 680-4.
209. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (Pioped). *Jama*. 1990;263(20): 2.753-9.
210. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the Pioped study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med*. 1993;34(7): 1.119-26.
211. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology*. 1994;193(1): 103-7.
212. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in Pioped II study. *Radiology*. 2008;246(3): 941-6.
213. Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A et al. Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest radiography for acute pulmonary embolism in Pioped II. *J Nucl Med*. 2008;49(11): 1.741-8.
214. Creutzig H, Gonda S, Creutzig A et al. Frequencies of segmental perfusion and ventilation abnormalities in lung scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 1983;8(9): 401-3.
215. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med*. 2009;50(12): 1.987-92.
216. Stein PD, Freeman LM, Sostman HD et al. Spect in acute pulmonary embolism. *J Nucl Med*. 2009;50(12): 1.999-2.007.
217. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22): 2.317-27.
218. Freeman LM. Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. *J Nucl Med*. 2008; 49(1):5-8.
219. Bajc M, Olsson CG, Palmer J, Jonson B. Quantitative ventilation/ perfusion Spect (QV/PSpect): a primary method for diagnosis of pulmonary embolism. In: Freeman LM (Ed.). *Nuclear Medicine Annual*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 173-86.
220. Bajc M. Value of ventilation/perfusion SPECT detecting extensive pulmonary embolism in a patient with pneumonia. *Thromb Haemost*. 2005;93(5):993-4.
221. Collart JP, Roelants V, Vanpee D et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun*. 2002;23(11): 1.107-13.
222. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in Spect technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med*. 2004;45(9): 1.501-8.
223. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/perfusion Spect for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med*. 2008;264(4): 379-87.
224. Bajc M, Markstad H, Jarenback L et al. Grading obstructive lung disease using tomographic pulmonary scintigraphy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and long-term smokers. *Ann Nucl Med*. 2015;29(1): 91-9.
225. Gruning T, Drake BE, Farrell SL, Nokes T. Three-year clinical experience with VQ Spect for diagnosing pulmonary embolism: diagnostic performance. *Clin Imaging*. 2014;38(6): 831-5.
226. Le Duc-Pennec A, Le Roux PY, Cornily JC et al. Diagnostic accuracy of single-photon emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*. 2012;141(2): 381-7.
227. Le Roux PY, Palard X, Robin P et al. Safety of ventilation/perfusion single photon emission computed tomography for pulmonary embolism diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(10): 1.957-64.
228. Quirce R, Ibanez-Bravo S, Jimenez-Bonilla J et al. Contribution of V/Q Spect to planar scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(3): 153-8.
229. Kan Y, Yuan L, Meeks JK et al. The accuracy of V/Q Spect in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2015;56(5): 565-72.
230. Le Roux PY, Robin P, Delluc A et al. Additional value of combining low-dose computed tomography to V/Q Spect on a hybrid Spect-CT camera for pulmonary embolism diagnosis. *Nucl Med Commun*. 2015;36(9): 922-30.
231. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and Spect ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol*. 2015;84(7): 1.392-400.
232. Moores L, Kline J, Portillo AK et al. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography in patients with a high clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1): 114-20.
233. Ibanez-Bravo S, Banzo I, Quirce R et al. Ventilation/perfusion Spect lung scintigraphy and computed tomography pulmonary angiography in patients with clinical suspicion of pulmonary embolism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(4): 215-20.
234. Mahdavi R, Caronia J, Fayyaz J et al. Agreement between Spect V/Q scan and CT angiography in patients with high clinical suspicion of PE. *Ann Nucl Med*. 2013;27(9): 834-8.
235. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q et al. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013;36(3): 177-81.
236. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143): 160.108.
237. Astani SA, Davis LC, Harkness BA et al. Detection of pulmonary embolism during pregnancy: comparing radiation doses of CTPA and pulmonary scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2014;35(7): 704-11.
238. Isidoro J, Gil P, Costa G et al. Radiation dose comparison between V/P-Spect and CT-angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Phys Med*. 2017;41: 93-6.
239. Bajc M, Olsson B, Gottsater A et al. V/P Spect as a diagnostic tool for pregnant women with suspected pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(8): 1.325-30.
240. Woussen S, Lopez-Rendon X, Vanbeckevoort D et al. Clinical indications and radiation doses to the conceptus associated with CT imaging in pregnancy: a retrospective study. *Eur Radiol*. 2016;26(4): 979-85.
241. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline – evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Radiology*. 2012;262(2): 635-46.
242. Palmowski K, Oltmanns U, Kreuter M et al. Diagnosis of pulmonary embolism: conventional ventilation/perfusion Spect is superior to the combination of perfusion SPECT and nonenhanced CT. *Respiration*. 2014;88(4): 291-7.

243. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol.* 2007;17(10): 2.554-60.
244. Sabarudin A, Mustafa Z, Nassir KM et al. Radiation dose reduction in thoracic and abdomen-pelvic CT using tube current modulation: a phantom study. *J Appl Clin Med Phys.* 2014;16(1): 5.135.
245. Dollery CT, Gillam PM. The Distribution of blood and gas within the lungs measured by scanning after administration of ¹³³Xe. *Thorax.* 1963;18: 316-25.
246. Knipping HW, Bolt W, Venrath H et al. A new method of heart and lung function testing, the regional functional analysis in the lung and heart clinic by the radioactive noble gas xenon ¹³³ (isotope thoracography). *Dtsch Med Wochenschr.* 1955;80(31-32): 1.146-7.
247. Schümichen C, Krause T, Reinartz P. Leitlinie für die Lungenszintigraphie (version 2). In: Eckardt J, Geworki L, Lerch H et al. Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der nuklearmedizin. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2009. p. 71-82.
248. Fazio F, Jones T. Assessment of regional ventilation by continuous inhalation of radioactive krypton-81m. *Br Med J.* 1975;3(5.985): 673-6.
249. Valind SO, Rhodes CG, Jonson B. Quantification of regional ventilation in humans using a short-lived radiotracer – theoretical evaluation of the steady-state model. *J Nucl Med.* 1987;28(7): 1.144-54.
250. Oberdorster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001;74(1): 1-8.
251. Beadsmoore C, Cheow HK, Szczepura K et al. Healthy passive cigarette smokers have increased pulmonary alveolar permeability. *Nucl Med Commun.* 2007;28(2): 75-7.
252. Burch WM, Sullivan PJ, Lomas FE et al. Lung ventilation studies with technetium-99m Pseudogas. *J Nucl Med.* 1986;27(6): 842-6.
253. Burch WM, Tetley IJ, Gras JL. Technetium-99m “pseudogas” for diagnostic studies in the lung. *Clin Phys Physiol Meas.* 1984;5(2): 79-85.
254. Lemb M, Oei TH, Eifert H, Gunther B. Technegas: a study of particle structure, size and distribution. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(7): 576-9.
255. Cook G, Clarke SE. An evaluation of technegas as a ventilation agent compared with krypton-81m in the scintigraphic diagnosis of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med.* 1992;19(9): 770-4.
256. Hartmann IJ, Hagen PJ, Stokkel MP et al. Technegas versus (81m)Kr ventilation-perfusion scintigraphy: a comparative study in patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Nucl Med.* 2001;42(3): 393-400.
257. James JM, Lloyd JJ, Leahy BC et al. ⁹⁹Tc-Technegas and krypton-81m ventilation scintigraphy: a comparison in known respiratory disease. *Br J Radiol.* 1992;65(780): 1.075-82.
258. Magnant J, Vecellio L, de Monte M et al. Comparative analysis of different scintigraphic approaches to assess pulmonary ventilation. *J Aerosol Med.* 2006;19(2): 148-59.
259. Peltier P, De Faucal P, Chetanneau A, Chatal JF. Comparison of technetium-99m aerosol and krypton-81m in ventilation studies for the diagnosis of pulmonary embolism. *Nucl Med Commun.* 1990;11(9): 631-8.
260. Palmer J, Bitzen U, Jonson B, Bajc M. Comprehensive ventilation/perfusion Spect. *J Nucl Med.* 2001;42(8): 1.288-94.
261. Leblanc M, Leveille F, Turcotte E. Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using ^{99m}Tc-technegas. *Nucl Med Commun.* 2007;28(8): 667-72.
262. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001;119(3): 818-23.
263. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982;81(2): 151-8.
264. Moser KM, Page GT, Ashburn WL, Fedullo PF. Perfusion lung scans provide a guide to which patients with apparent primary pulmonary hypertension merit angiography. *West J Med.* 1988;148(2): 167-70.
265. Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 1994;35(5): 793-6.
266. Chapman CN, Sziklas JJ, Spencer RP, Rosenberg RJ. Pulmonary perfusion “without ventilation”. *J Nucl Med.* 1983;24(12): 1.149-50.
267. Sostman HD, Neumann RD, Gottschalk A, Greenspan RH. Perfusion of nonventilated lung: failure of hypoxic vasoconstriction? *AJR Am J Roentgenol.* 1983; 141(1):151-6.
268. Garg A, Copinath PG, Pande JN, Guleria JS. Role of radio-aerosol and perfusion lung imaging in early detection of chronic obstructive lung disease. *Eur J Nucl Med.* 1983;8(4): 167-71.
269. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, Remond A et al. Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations. *Rev Mal Respir.* 2002;19(4): 415-23.
270. Schonhofer B, Kohler D. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 1998;65(3): 173-7.
271. Jogi J, Palmer J, Jonson B, Bajc M. Heart failure diagnostics based on ventilation/perfusion single photon emission computed tomography pattern and quantitative perfusion gradients. *Nucl Med Commun.* 2008;29(8): 666-73.
272. Pistolesi M, Miniati M, Bonsignore M et al. Factors affecting regional pulmonary blood flow in chronic ischemic heart disease. *J Thorac Imaging.* 1988;3(3): 65-72.
273. Li DJ, Stewart I, Miles KA, Wraight EP. Scintigraphic appearances in patients with pulmonary infection and lung scintigrams of intermediate or low probability for pulmonary embolism. *Clin Nucl Med.* 1994;19(12): 1.091-3.
274. Carvalho P, Lavender JP. The incidence and etiology of the ventilation/perfusion reverse mismatch defect. *Clin Nucl Med.* 1989;14(8): 571-6.
275. Sostman HD, Gottschalk A. Prospective validation of the stripe sign in ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology.* 1992;184(2): 455-9.
276. Freeman LM, Krynyckiy B, Zuckier LS. Enhanced lung scan diagnosis of pulmonary embolism with the use of ancillary scintigraphic findings and clinical correlation. *Semin Nucl Med.* 2001;31(2):143-57.
277. Cei M, Mumoli N, Mariotti F, Pardelli R. The importance of clinical suspicion in diagnosing pulmonary embolism: a case of false-positive high probability radionuclide perfusion lung scan. *Eur J Emerg Med.* 2004;11(4): 234-6.
278. Kotzerke J, Andreeff M, Wunderlich G. PET aerosol lung scintigraphy using Galligas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(1): 175-7.
279. Le Roux PY, Hicks RJ, Siva S, Hofman MS. PET/CT lung ventilation and perfusion scanning using Galligas and Gallium-68-MAA. *Semin Nucl Med.* 2019;49(1): 71-81.
280. Bailey DL, Roach PJ. A brief history of lung ventilation and perfusion imaging over the 50-year tenure of the editors of seminars in nuclear medicine. *Semin Nucl Med.* 2020;50(1): 75-86.
281. Le Roux PY, Robin P, Tromeur C et al. Spect V/Q for the diagnosis of pulmonary embolism: protocol for a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy and clinical outcome. *BMJ Open.* 2018;8(4): e022024.
282. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135(2): 98-107.

