

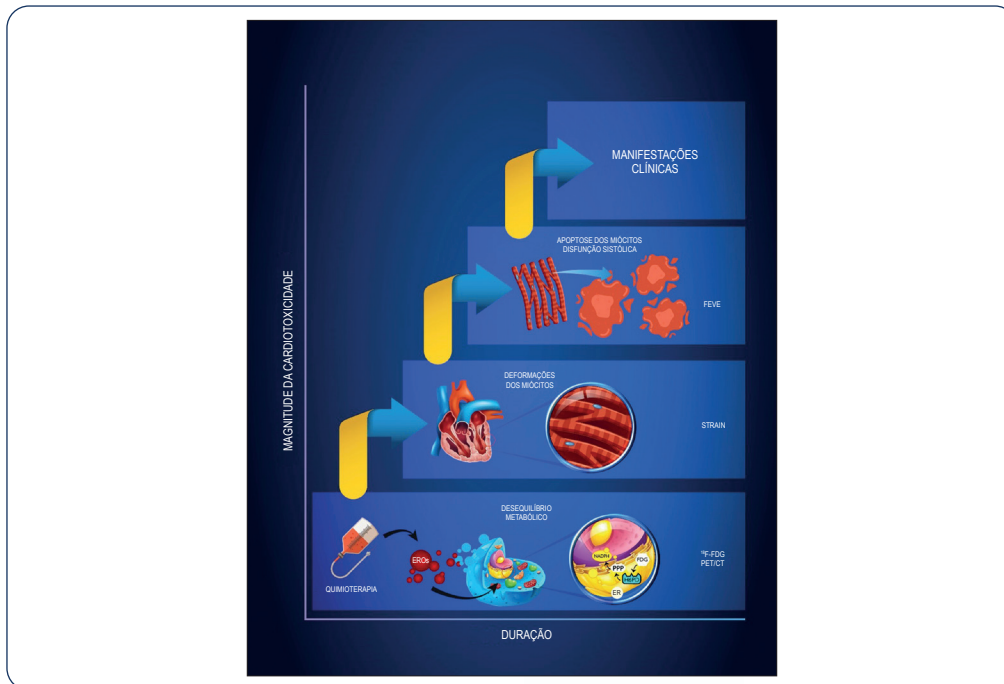


Figura 4 da Pág. 1055

**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

**Pontos de Corte de Troponina Cardíaca I em SCA**

**Metas de LDLc após Ataque Cardíaco: Dados do Mundo Real**

**Fatores de Risco Cardiovascular em Países de Língua Portuguesa**

**Captação de 18F-FDG e Cardiotoxicidade**

**Riociguat e Hipertensão Pulmonar**

**BRA Avaliados por Medida de Consultório e MRPA**

**Prática de TAVI: América Latina vs. Centros Mundiais**

**Adaptações Hemodinâmicas na Cardiomiopatia Chagásica**

**Escore ALBI na CMD Idiopática**

**Teste de Exercício Cardiopulmonar e Correlações da NYHA**

## Sumário - Contents

### Artigo Original - Original Article

#### **Troponina I por Percentil 99 da Definição Universal de Infarto do Miocárdio versus Ponto de Corte de Melhor Acurácia em Síndromes Coronárias Agudas**

*Universal Definition of Myocardial Infarction 99th Percentile versus Diagnostic Cut-off Value of Troponin I for Acute Coronary Syndromes*

Antonio Haddad Tapias Filho, Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira, João Italo Dias França, Rui Fernando Ramos  
.....página 1006

### Minieditorial - Short Editorial

#### **Troponina – Use com Sabedoria. E como mais um Instrumento na Clínica**

*Troponin – Use it wisely. And as Another Instrument in the Clinic*

Ricardo Wang e Estevão Lanna Figueiredo  
.....página 1016

### Artigo Original - Original Article

#### **Alcance das Metas de Colesterol LDL após Infarto Agudo do Miocárdio: Dados Reais do Sistema Público de Saúde da Cidade de Curitiba**

*Achievement of LDL-Cholesterol Goals after Acute Myocardial Infarction: Real-World Data from the City of Curitiba Public Health System*

André Bernardi, Marcia Olandoski, Lucas Olandoski Ermano, Luiz Cesar Guarita-Souza, Cristina Pellegrino Baena, José Rocha Faria-Neto  
.....página 1018

### Minieditorial - Short Editorial

#### **Alcance de Metas de LDL-colesterol: Por que Falhamos e Como Podemos Melhorar?**

*Achievement of LDL-cholesterol Targets: Why do We Fail, and How Can We Improve?*

Fernando Cesena  
.....página 1026

### Artigo Original - Original Article

#### **Carga de Doenças Cardiovasculares Atribuível aos Fatores de Risco nos Países de Língua Portuguesa: Dados do Estudo “Global Burden of Disease 2019”**

*Burden of Cardiovascular Diseases Attributable to Risk Factors in Portuguese-Speaking Countries: Data from the “Global Burden of Disease 2019” Study*

Bruno Ramos Nascimento, Luisa Campos Caldeira Brant, André Dias Nassar Naback, Guilherme Augusto Veloso, Carisi Anne Polanczyk, Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Deborah Carvalho Malta, Albano Vicente Lopes Ferreira, Gláucia Maria Moraes de Oliveira  
.....página 1028

## Artigo Original - Original Article

### **Aumento de Captação Cardíaca de <sup>18</sup>F-FDG Induzida por Quimioterapia em Pacientes com Linfoma: Um Marcador Precoce de Cardiotoxicidade?**

*Chemotherapy-induced Cardiac <sup>18</sup>F-FDG Uptake in Patients with Lymphoma: An Early Metabolic Index of Cardiotoxicity?*

Mayara L. C. Dourado, Luca T. Dompieri, Glauber M. Leitão, Felipe A. Mourato, Renata G. G. Santos, Paulo J. Almeida Filho, Brivaldo Markman Filho, Marcelo D. T. Melo, Simone C. S. Brandão

..... página 1049

## Artigo Original - Original Article

### **Estimuladores de Guanilato Ciclase Solúvel (Riociguat) na Hipertensão Pulmonar: Dados da Prática Clínica Real em 3 Anos de Acompanhamento**

*Soluble Guanylate Cyclase Stimulators (Riociguat) in Pulmonary Hypertension: Data from Real-Life Clinical Practice in a 3-Year Follow-Up*

Fernanda Brum Spilimbergo, Taís Silveira Assmann, Marcelo Bellon, Laís Machado Hoscheidt, Cássia Ferreira Braz Caurio, Márcia Puchalski, Bruno Hochegger, Gabriela Roncato, Gisela Martina Bohns Meyer

..... página 1059

## Minieditorial - Short Editorial

### **Devemos Considerar a Estimulação da Guanilato Ciclase Solúvel como Benéfica para o Tratamento da Hipertensão Pulmonar Pré-Capilar?**

*Should we Consider the Stimulation of Soluble Guanylyl Cyclase as Beneficial for Treating Pre-Capillary Pulmonary Hypertension?*

Allan Kardec Nogueira de Alencar

..... página 1067

## Artigo Original - Original Article

### **Bloqueadores do Receptor de Angiotensina Avaliados por Medida de Consultório e Residencial da Pressão Arterial. Estudo TeleMRPA**

*Angiotensin Receptor Blockers Evaluated by Office and Home Blood Pressure Measurements. TeleHBPM Study*

Weimar Kunz Sebba Barroso, Andréa Araujo Brandão, Priscila Valverde de Oliveira Vitorino, Audes Diógenes de Magalhães Feitosa, Eduardo Costa Duarte Barbosa, Roberto Dischinger Miranda, Josep Redon, Miguel Camafort-Babkowski, Antonio Coca, Marco Antônio Mota Gomes

..... página 1069

## Minieditorial - Short Editorial

### **Diferenças entre os Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA) no Tratamento da Hipertensão Arterial**

*Differences among Angiotensin Receptor Blockers (BRA) in the Treatment of Arterial Hypertension*

José Geraldo Mill

..... página 1083

## Artigo Original - Original Article

### **Evolução e Estado Atual das Práticas de Implante Transcateter de Válvula Aórtica na América Latina – estudo WRITTEN LATAM**

*Recent Developments and Current Status of Transcatheter Aortic Valve Replacement Practice in Latin America – the WRITTEN LATAM Study*

Fernando Luiz de Melo Bernardi, Henrique Barbosa Ribeiro, Luis Nombela-Franco, Enrico Cerrato, Gabriel Maluenda, Tamim Nazif, Pedro Alves Lemos, Matias Szejfman, Pablo Lamelas, Dario Echeverri, Marcelo Antonio Cartaxo Queiroga Lopes, Fábio Sândoli de Brito Jr., Alexandre A. Abizaid, José A. Mangione, Helene Eltchaninoff, Lars Søndergaard, Josep Rodes-Cabau

..... página 1085

## Minieditorial - Short Editorial

### TAVI na América Latina – Chegaremos Lá!

*Transcatheter Aortic Valve Implant in Latin America – We will Get There!*

Silvio Gioppato e Rodrigo Modolo

.....página 1097

## Artigo Original - Original Article

### A Curva Volume-Tempo Obtida pela Ecocardiografia Tridimensional na Cardiomiopatia Chagásica: Análise do Mecanismo das Adaptações Hemodinâmicas

*The Volume-Time Curve by Three-Dimensional Echocardiography in Chagas Cardiomyopathy: Insights into the Mechanism of Hemodynamic Adaptations*

Airandes de Sousa Pinto, Maria Carmo Pereira Nunes, Carlos Alberto Rodrigues, Bráulio Muzzi Ribeiro de Oliveira, João da Rocha Medrado Neto, Timothy C. Tan, Manoel Otavio da Costa Rocha

.....página 1099

## Minieditorial - Short Editorial

### É Possível Estudar de Forma não Invasiva as Adaptações Hemodinâmicas da Cardiomiopatia Chagásica pela Curva Volume-Tempo Utilizando a Ecocardiografia 3D?

*Is It Possible to Non-Invasively Study the Hemodynamic Adaptations of Chagas Cardiomyopathy by the Volume-Time Curve Using 3D Echocardiography?*

José Luiz Barros Pena

.....página 1106

## Artigo Original - Original Article

### Escore Albumina-Bilirrubina para Prever Desfechos em Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Idiopática

*Albumin-Bilirubin Score to Predict Outcomes in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy*

Mei Jiang, Xue-biao Wei, Jie-leng Huang, Ze-da-zhong Su, Ying-wen Lin, Dan-qing Yu

.....página 1108

## Minieditorial - Short Editorial

### Avaliação de Várias Vias Fisiopatológicas no Prognóstico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Vendo Além do Coração

*Evaluation of Various Pathophysiological Pathways in the Prognosis of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Seeing Beyond the Heart*

João Marcos Barbosa-Ferreira e Andreza Araújo de Oliveira

.....página 1116

## Artigo Original - Original Article

### Baixa Concordância entre a Classificação da NYHA e as Variáveis do Teste de Exercício Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Reduzida

*Low Concordance between NYHA Classification and Cardiopulmonary Exercise Test Variables in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*

Luiz Eduardo Fonteles Ritt, Rebeca Sadigursky Ribeiro, Isabela Pilar Moraes Alves de Souza, João Victor Santos Pereira Ramos, Daniel Sadigursky Ribeiro, Gustavo Freitas Feitosa, Queila Borges de Oliveira, Ricardo Stein, Eduardo Sahade Darzé

.....página 1118

## Minieditorial - Short Editorial

### **Classificação da NYHA e as Variáveis do Teste de Exercício Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca**

*NYHA Classification and Cardiopulmonary Exercise Test Variables in Patients with Heart Failure*

Ricardo Vivacqua Cardoso Costa

.....página 1124

## Artigo Original - Original Article

### **Custo-Efetividade do Emprego do Escore de Cálcio Coronariano na Orientação para a Decisão Terapêutica na Prevenção Primária, na População Brasileira**

*Cost-Effectiveness of Using the Coronary Calcium Score in Guiding Therapeutic Decisions in Primary Prevention in the Brazilian Population*

Raul Serra Valério, Giuliano Generoso, Juliano Lara Fernandes, Khurram Nasir, Jonathan C. Hong, Marcio Sommer Bittencourt

.....página 1126

## Minieditorial - Short Editorial

### **Custo-Efetividade do Emprego do Escore de Cálcio Coronariano na Orientação para Terapia na Prevenção Primária, na População Brasileira**

*Cost-Effectiveness of Using the Coronary Calcium Score to Guide Therapeutic Decisions in Primary Prevention in the Brazilian Population*

Ilan Gottlieb

.....página 1132

## Artigo de Revisão - Review Article

### **Os lncRNAs Estão Envolvidos no Processo de Aterosclerose em Diversos Níveis**

*lncRNAs are Involved in the Process of Atherosclerosis at Diverse Levels*

Shiyi Liang, Weicheng Xu, Chijian Li, Yuxiang Huang, Ge Qian, Yuxiang Yan, Hequn Zou, Yongqiang Li

.....página 1134

## Carta Científica - Research Letter

### **Trombose Mecânica da Válvula Mitral em Paciente com Infecção por COVID-19**

*Mechanical Mitral Valve Thrombosis in a Patient with COVID-19 Infection*

Emre Aruğaslan, Yunus Çalapkulu, Ender Örneke, Mustafa Karanfil, Hüseyin Bayram, Seref Alp Küçüker

.....página 1141

### **Endocardite por *Coxiella Burnetii*: A Tomografia por Emissão de Pósitrons pode ser uma Alternativa ao Diagnóstico?**

*Coxiella Burnetii Endocarditis: Can Positron Emission Tomography be an Alternative to Diagnosis?*

Marjorie Hayashida Mizuta, Cristhian Espinoza Romero, Santiago Castro Vintimilla, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Paulo Rogério Soares, Alexandre de Matos Soeiro

.....página 1144

### **Exercício Físico e MicroRNAs: Mecanismos Moleculares na Hipertensão e Infarto do Miocárdio**

*Physical Exercise and MicroRNAs: Molecular Mechanisms in Hypertension and Myocardial Infarction*

Alex Cleber Improtá-Caria

.....página 1147

## Imagem - Image

### Valor do $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT no Diagnóstico e Avaliação de Resposta ao Tratamento da Miocardite Lúpica

*Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the Diagnosis and Assessment of Response to Treatment of Lupus Myocarditis*

Alvaro M. Perazzo, Larissa G. F. Andrade, Leonardo G. A. Venancio, Esdras M. Lins, Fernando Moraes Neto, Simone Cristina Soares Brandão

.....página 1150

## Errata - Erratum

.....página 1153



# ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

## Corpo Editorial

### Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

### Coeditor Internacional

João Lima

### Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

### Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

### Editores Associados

### Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

### Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

### Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

### Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

### Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

### Métodos Diagnósticos Não Invasivos

Nuno Bettencourt

### Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

### Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

### Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

### Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

### Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

## Conselho Editorial

### Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

Antonio Augusto Barbosa Lopes – Instituto do Coração Incor HCFMUSP (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 6, Junho 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](mailto:arquivos@cardiol.br)

<http://abccardiol.org/>

SciELO: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

### **Departamento Comercial**

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: [comercialsp@cardiol.br](mailto: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](http://www.arquivosonline.com.br).

# Troponina I por Percentil 99 da Definição Universal de Infarto do Miocárdio versus Ponto de Corte de Melhor Acurácia em Síndromes Coronárias Agudas

*Universal Definition of Myocardial Infarction 99<sup>th</sup> Percentile versus Diagnostic Cut-off Value of Troponin I for Acute Coronary Syndromes*

Antonio Haddad Tapias Filho,<sup>1</sup>  Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira,<sup>1</sup>  João Italo Dias França,<sup>1</sup>   
Rui Fernando Ramos<sup>1</sup>

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** O diagnóstico de síndrome coronária aguda (SCA) e a estratificação de risco contemporâneos são fundamentais para o manejo apropriado e redução da mortalidade e eventos isquêmicos recorrentes, tanto na fase aguda quanto após hospitalização. A Definição Universal de Infarto do Miocárdio recomenda a detecção de curva de troponina acima do limite superior do percentil 99.

**Objetivos:** Avaliar a ocorrência de óbito e infarto agudo do miocárdio (IAM) na fase precoce em pacientes sem elevação de troponina ( $<0,034$  ng/mL), pacientes com mínima elevação [acima do percentil 99 ( $>0,034$  ng/mL e  $<0,12$  ng/mL)], e pacientes com maiores elevações [acima do ponto de corte para IAM pelo kit utilizado ( $\geq 0,12$  ng/mL)]; e avaliar o impacto dos níveis de troponina na indicação de estratégia invasiva e revascularização miocárdica.

**Métodos:** Estudo de corte transversal de pacientes com SCA com avaliação do pico da troponina I, escores de risco, análise prospectiva de desfechos clínicos até 30 dias e testes bilaterais de significância, com nível de significância adotado sendo  $< 0,05$ .

**Resultados:** Foram avaliados 494 pacientes com SCA. Troponina  $>$  percentil 99 e abaixo do ponto de corte, assim como valores maiores (acima do ponto de corte), foram associados à maior incidência do desfecho composto ( $p < 0,01$ ) e de revascularização percutânea ou cirúrgica ( $p < 0,01$ ), sem diferença significativa em mortalidade até 30 dias.

**Conclusões:** Valores de troponina elevados acima do percentil 99 pela Definição Universal de IAM apresentam papel prognóstico e agregam informação útil ao diagnóstico clínico e escores de risco na identificação de pacientes com maior probabilidade de benefício com estratificação invasiva e procedimentos de revascularização coronária.

**Keywords:** Troponin I; Acute Coronary Syndrome; Myocardial Revascularization.

## Abstract

**Background:** Contemporary diagnosis of ACS and risk stratification are essential for appropriate management and reduction of mortality and recurrent ischemic events, in the acute phase of disease and after hospitalization. The Universal Definition of Myocardial Infarction recommends the detection of troponin levels above the 99<sup>th</sup> percentile.

**Objectives:** To evaluate the occurrence of early death and acute myocardial infarction (AMI) in patients without elevation of troponin ( $<0.034$  ng/mL), patients with mild elevation (above the 99<sup>th</sup> percentile [ $>0.034$  ng/mL and  $<0.12$  ng/mL]), and patients with significant elevation of troponin (above the diagnostic cutoff for AMI defined by the troponin kit ( $\geq 0.12$  ng/mL)); and to analyze the impact of troponin on the indication for invasive strategy and myocardial revascularization.

**Methods:** cross-sectional cohort study of patients with ACS with assessment of peak troponin I, risk score, prospective analysis of 30-day clinical outcomes and two-sided statistical tests, with statistical significance set at  $p < 0.05$ .

**Results:** A total of 494 patients with ACS were evaluated. Troponin  $>$  99<sup>th</sup> percentile and below the cutoff point, as well as values above the cutoff, were associated with higher incidence of composite endpoint ( $p < 0.01$ ) and higher rates of percutaneous or surgical revascularization procedures ( $p < 0.01$ ), without significant difference in 30-day mortality.

**Conclusions:** troponin levels above the 99<sup>th</sup> percentile defined by the universal definition of AMI play a prognostic role and add useful information to the clinical diagnosis and risk scores by identifying those patients who would most benefit from invasive risk stratification and coronary revascularization procedures.

**Keywords:** Troponin I; Acute Coronary Syndrome; Myocardial Revascularization.

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

**Correspondência:** Antonio Haddad Tapias Filho •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Avenida Doutor Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-909, Vila Mariana, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: ahtfilho@hotmail.com

Artigo recebido em 31/03/2021, revisado em 18/08/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210191>

### Introdução

As doenças cardiovasculares representam as principais causas de morte na população brasileira acima de 60 anos<sup>1</sup> e, no contexto mundial, são importantes causas de invalidez, hospitalizações e óbito, principalmente em países com menor renda *per capita*.<sup>2,3</sup>

Em síndromes coronárias agudas (SCA), o eletrocardiograma (ECG) e a dosagem da troponina, realizados de forma seriada e associada ao exame clínico, são elementos essenciais para o diagnóstico e o manejo apropriados.<sup>4</sup> Além de estabelecer o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) no contexto de isquemia miocárdica aguda, a dosagem da troponina é útil na estratificação de risco para estratégia invasiva.<sup>5</sup> Além disso, o valor pico da troponina apresenta correlação com a extensão da necrose e com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), importantes determinantes da mortalidade após IAM.<sup>6,7</sup> Valores elevados de troponina também mostraram correlação com doença arterial coronariana (DAC) multiarterial e maior gravidade de estenose em pacientes com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST (SCASSST),<sup>8,9</sup> além de relação diretamente proporcional com taxa de desfechos clínicos.<sup>10-13</sup> Entretanto, o nível pico de troponina parece ter menor importância relativa em pacientes submetidos a procedimentos de revascularização precoce.<sup>14</sup>

Fatores como a gravidade e a complexidade da DAC, o uso prévio de ácido acetilsalicílico e a precocidade da angiografia coronária estão associados ao pico da troponina na SCASSST.<sup>15</sup> Na fase de estabilização clínica após SCA, troponina elevada está associada à maior mortalidade cardiovascular e por todas as causas, independente de covariáveis.<sup>16</sup> Pacientes com troponina muito elevada apresentam DAC mais complexa e, por plausibilidade fisiopatológica, podem receber indicação de revascularização com maior frequência em comparação aos pacientes sem elevação da troponina. Por outro lado, alguns estudos não encontraram associação entre níveis altos de troponina e piores desfechos clínicos.<sup>17,18</sup>

### Níveis de troponina propostos para diagnóstico em SCA

Conforme recomendações da *International Federation of Clinical Chemistry* e da *National Academy of Clinical Biochemistry*, troponina elevada é definida acima do percentil 99 para uma população considerada saudável e com coeficiente de variação (CV) intraensaio < 10%,<sup>19</sup> embora muitos kits de troponina apresentem imprecisão analítica com base nesse percentil.<sup>20-22</sup> Portanto, para o uso da troponina no diagnóstico de IAM, é necessária uma curva ascendente e/ou descendente do biomarcador, com pelo menos um valor acima do percentil 99, baseado na população de referência e conforme sexo, etnia, e outros fatores.<sup>23,24</sup> Alguns estudos ressaltam a importância de uniformizar o nível de troponina para diagnóstico de IAM em laboratórios hospitalares para aprimorar a decisão clínica, individualizar o valor para população atendida naquele hospital, além de facilitar relatórios em estudos clínicos.<sup>25,26</sup>

Desse modo, os objetivos deste estudo foram avaliar a ocorrência de desfechos clinicamente relevantes (óbito, IAM, e desfecho composto) em pacientes com SCASSST

na fase precoce; comparar três grupos divididos de acordo com respectivas faixas de mensurações de troponina I: sem elevação (<0,034 ng/mL, ou seja, abaixo do percentil 99), com mínima elevação ["Definição Universal de IAM", acima do percentil 99 (>0,034 ng/mL e <0,12 ng/mL)], e com maior elevação ["Ponto de corte de maior acurácia" estipulado no kit local ( $\geq 0,12$  ng/mL)]; e avaliar a associação entre os três grupos e a indicação de estratégia invasiva e de procedimentos de revascularização miocárdica na fase hospitalar. A hipótese é de que o nível do percentil 99, mesmo abaixo do valor de corte do kit de troponina I esteja associado a impacto clínico e maior indicação de estratificação invasiva e revascularização miocárdica, em comparação com níveis negativos, corroborando a proposta da definição universal para diagnóstico de IAM.

### Métodos

#### Características do estudo e aspectos éticos

Estudo observacional, transversal, com seguimento até 30 dias para avaliação prospectiva de óbito, infarto, e desfecho composto em pacientes com SCASSST admitidos em Unidade Coronária (UCO), separados em grupos conforme nível de troponina. Todos os eventos clínicos foram pré-especificados e avaliados após coleta sistemática de informações em banco de dados, além das indicações de estratificação de risco invasivo ou não invasivo, tratamentos intra-hospitalares, e testes laboratoriais de rotina. Consentimento informado foi obtido por meio de termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa local em abril de 2019. O recrutamento dos pacientes ocorreu entre maio de 2019 e janeiro de 2020.

#### Crítérios de inclusão

- Idade  $\geq 18$  anos
- Hospitalizados na UCO
- Diagnóstico de SCASSST
- O diagnóstico de IAMSSST obedeceu a dois dos seguintes critérios:
  - Quadro clínico sugestivo de SCA;
  - ECG demonstrando depressão do segmento ST, inversão de ondas T ou achados inespecíficos.
  - Curva de troponina, ascendente e/ou descendente, com pelo menos um valor acima de 0,12 ng/mL (valor para diagnóstico de IAM no kit de troponina utilizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia).

O reinfarto foi definido conforme recomendações da 4ª definição universal de IAM, sendo suspeito na presença de sinais ou sintomas de infarto, necessitando de nova dosagem de troponina. Um aumento de 20% nos níveis de troponina em pacientes já com elevação de troponina, ou um novo aumento de troponina em pacientes com exame previamente normal, confirmam o diagnóstico.

- O diagnóstico de angina instável obedeceu a dois dos seguintes critérios:
  - Quadro clínico sugestivo de SCA;

- ECG demonstrando depressão do segmento ST, inversão de ondas T ou achados inespecíficos.

- Ausência de troponina com valores acima de 0,034 ng/mL (referências para diagnóstico de IAM foram a Definição Universal de IAM<sup>27</sup> e Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>28</sup>).

#### Critérios de exclusão

- Não consentimento para participação no estudo
- Pacientes transferidos para realização de estratégia invasiva após 48h de manejo do episódio inicial de SCA em outro hospital.

#### Variáveis analisadas

Foram avaliados dados demográficos, fatores de risco cardiovascular e comorbidades, medicações de uso prévio, parâmetros hemodinâmicos simples não invasivos, características da angiografia coronária (nos casos indicados para estratégia invasiva) e escores de risco GRACE e CRUSADE. Os testes laboratoriais, procedimentos e tratamentos na fase hospitalar seguiram protocolos da instituição.

#### Teste de troponina cardíaca

O kit usado para dosagem de troponina I foi o kit de reagente imunodiagnóstico VITROS® da *Ortho Clinical Diagnostics*, com valor de percentil 99 de 0,034 ng/mL, e ponto de corte para diagnóstico de IAM de 0,12 ng/mL, para sensibilidade de 95% e especificidade de 93% (Figura 1). O CV deste kit no percentil 99 foi <10%, respeitando as recomendações vigentes.<sup>20-22</sup> As coletas de sangue foram realizadas na admissão no setor de emergência e posteriormente na UCO.

#### Delineamento do estudo e análise estatística

Utilizamos os dados de mortalidade e IAM descritos na dissertação de mestrado (<https://doi.org/10.11606/D.98.2020.tde-27122019-080250>) de estudo conduzido na mesma UCO e estimamos uma diferença relativa de 50% na taxa de eventos entre os grupos com troponina negativa e troponina positiva. Adotando um poder de 90%, alfa de 5%, estimamos 273 casos como tamanho amostral mínimo para os objetivos, com testes de significância bilaterais. O nível de significância adotado foi bilateral < 0,05. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana com

intervalo interquartil, conforme normalidade da distribuição das variáveis, a qual foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As análises de comparações entre os grupos foram efetuadas por *one-way ANOVA* ou por método não paramétrico (teste de Kruskal-Wallis). As variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens, e comparadas por teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A análise dos desfechos foi conduzida conforme o tempo para ocorrência do primeiro evento a partir do início da SCASSST pelo método de Kaplan-Meier com teste de *log-rank* para significância estatística entre as curvas de distribuição de sobrevida para os eventos (óbito, infarto, e desfecho composto). Os programas estatísticos utilizados foram o sistema R e o SPSS Statistics versão 19.0.

## Resultados

#### Características dos pacientes e evolução clínica

Availamos 494 pacientes com diagnóstico de SCASSST. A tabela 1 apresenta resultados da análise descritiva dos grupos de pacientes. Pacientes com maiores níveis de troponina apresentaram maiores proporções de idosos, maior duração da dor torácica, escores de risco GRACE e CRUSADE mais elevados, menores valores de *clearance* de creatinina e de FEVE, e maior taxa de ocorrência de lesão renal aguda na fase hospitalar (Tabela 1).

#### Comparação das estratégias de manejo, desfechos clínicos e revascularização de acordo com os níveis de troponina

Os grupos referentes à troponina elevada tiveram menores proporções de realização de provas funcionais, estratégia invasiva e procedimentos de revascularização miocárdica. Todos os pacientes foram tratados com fármacos de benefício comprovado e recomendações por diretrizes (100% dos pacientes receberam ácido acetilsalicílico e estatinas) (Tabela 1).

A mortalidade global foi 3,4%, sem diferenças entre os grupos, mas a incidência de IAM (ou reinfarto) foi 2-4 vezes maior no grupo de maior elevação de troponina (Tabela 2). Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global, IAM e desfecho composto estão plotadas, respectivamente, nas Figuras 2, 3 e 4.

## Discussão

A DAC é uma das principais causas de óbito, principalmente quando analisamos o cenário clínico de SCA.<sup>29,30</sup> Apesar do avanço terapêutico, há elevada morbimortalidade na fase

|                                                                |                  | Horas após admissão |                 |                 |
|----------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
|                                                                |                  | 0-6 horas           | 6-12 horas      | 12-24 horas     |
| VITROS Troponin I<br>ES Assay<br>(AMI cutoff = 0.120<br>ng/mL) | % sensibilidade  | 70<br>(86/123)      | 89<br>(78/88)   | 90<br>(43/48)   |
|                                                                | % especificidade | 96<br>(683/711)     | 94<br>(420/447) | 94<br>(206/220) |

Figura 1 – Especificações do kit de troponina I. Fonte: TropI/ES\_GEM1309\_VW\_PT\_I\_10.pdf. Acessado em <http://www.OrthoClinicalDiagnostics.com>.

**Tabela 1 – Características clínicas, testes diagnósticos e eventos clínicos dos pacientes divididos em três grupos segundo níveis de troponina**

| Variável                            | Troponina      |                  |               | p-valor |
|-------------------------------------|----------------|------------------|---------------|---------|
|                                     | < 0,034 ng/mL  | 0,034-0,12 ng/mL | > 0,12 ng/mL  |         |
| População                           | 122 (24,6%)    | 63 (12,7%)       | 309 (62,4%)   | -       |
| Sexo masculino                      | 81 (66,4%)     | 47 (74,6%)       | 215 (69,6%)   | 0,47    |
| Idade                               | 63,5 (55-70)   | 64 (59-71)       | 66 (59-74)    | 0,003   |
| Peso                                | 78,5 (69-87,1) | 78 (68-87)       | 75 (66-85)    | 0,19    |
| Tempo de sintomas                   | 60 (10-292)    | 80 (15-741)      | 134 (30-489)  | 0,019   |
| GRACE na admissão                   | 99 (83-111)    | 102 (86-122)     | 120 (103-140) | <0,001  |
| GRACE na alta                       | 84 (70-97)     | 85 (70-108)      | 103 (88-120)  | <0,001  |
| CRUSADE                             | 26 (19-34)     | 24 (19-35)       | 29 (19-40)    | 0,033   |
| Clear. Creat. (mL/min)              | 77,5 (69-87)   | 77 (62-91)       | 72 (58-87)    | 0,024   |
| FEVE                                | 59 (50-62)     | 56 (45-63)       | 55 (41-60)    | 0,006   |
| <b>Antecedentes pessoais</b>        |                |                  |               |         |
| AVCi                                | 2 (1,6%)       | 0                | 4 (1,3%)      | 0,42    |
| AVCh                                | 1 (0,8%)       | 0                | 0             | 0,42    |
| CRM                                 | 14 (11,4%)     | 9 (14,2%)        | 66 (21,3%)    | 0,03    |
| Dislipidemia                        | 84 (68,8%)     | 49 (77,7%)       | 194 (62,7%)   | 0,05    |
| DAP                                 | 3 (2,4%)       | 4 (6,3%)         | 20 (6,5%)     | 0,20    |
| HAS                                 | 97 (79,5%)     | 55 (87,3%)       | 258 (83,5%)   | 0,33    |
| IRC                                 | 11 (9%)        | 12 (19%)         | 69 (22,3%)    | <0,01   |
| IAM                                 | 60 (49,2%)     | 28 (44,4%)       | 172 (55,7%)   | 0,16    |
| IC                                  | 14 (11,4%)     | 10 (15,8%)       | 45 (14,6%)    | 0,61    |
| ICP                                 | 43 (35,2%)     | 20 (31,7%)       | 103 (33,3%)   | 0,91    |
| Obesidade                           | 35 (28,6%)     | 15 (23,8%)       | 75 (24,3%)    | 0,65    |
| DM                                  | 63 (51,6%)     | 22 (34,9%)       | 142 (46%)     | 0,10    |
| Tabagista                           | 19 (15,5%)     | 14 (22,2%)       | 53 (17,2%)    | 0,71    |
| Ex-tabagista                        | 44 (36%)       | 24 (38,1%)       | 119 (38,5%)   | 0,71    |
| Atividade física                    | 16 (13,1%)     | 4 (6,3%)         | 29 (9,4%)     | 0,34    |
| <b>Medicações prévias</b>           |                |                  |               |         |
| AAS                                 | 96 (78,7%)     | 51 (80,9%)       | 218 (70,6%)   | 0,10    |
| Clopidogrel                         | 38 (31,1%)     | 12 (19%)         | 89 (28,8%)    | 0,20    |
| Amiodarona                          | 1 (0,8%)       | 4 (6,3%)         | 7 (2,3%)      | 0,07    |
| BCC                                 | 31 (25,4%)     | 15 (23,8%)       | 76 (24,6%)    | 0,98    |
| BRA                                 | 50 (40,9%)     | 28 (44,5%)       | 109 (35,3%)   | 0,29    |
| BB oral                             | 80 (65,5%)     | 40 (63,5%)       | 208 (67,3%)   | 0,77    |
| Diurético                           | 39 (31,9%)     | 26 (41,3%)       | 112 (36,2%)   | 0,40    |
| Estatina                            | 92 (75,4%)     | 48 (76,2%)       | 218 (70,6%)   | 0,55    |
| IECA                                | 33 (27%)       | 18 (28,6%)       | 111 (35,9%)   | 0,14    |
| Nitrato                             | 44 (36%)       | 17 (27%)         | 101 (32,7%)   | 0,49    |
| Varfarina                           | 1 (0,8%)       | 1 (1,6%)         | 10 (3,2%)     | 0,36    |
| ADO                                 | 53 (43,4%)     | 16 (25,4%)       | 120 (38,8%)   | 0,05    |
| Insulina                            | 22 (18%)       | 6 (9,5%)         | 49 (15,9%)    | 0,33    |
| <b>Medicações de uso hospitalar</b> |                |                  |               |         |
| AAS                                 | 122 (100%)     | 63 (100%)        | 309 (100%)    | 0,37    |
| Clopidogrel                         | 94 (77%)       | 50 (79,4%)       | 272 (88%)     | <0,01   |

|                                 |             |            |             |             |
|---------------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| IECA                            | 61 (50%)    | 28 (44,4%) | 177 (57,3%) | 0,09        |
| BRA                             | 49 (40,1%)  | 24 (38,1%) | 89 (28,8%)  | 0,05        |
| BB oral                         | 112 (91,8%) | 55 (87,3%) | 290 (93,9%) | 0,15        |
| Estatina                        | 122 (100%)  | 63 (100%)  | 309 (100%)  | 0,19        |
| <b>Classe de Killip-Kimball</b> |             |            |             | <b>0,08</b> |
| I                               | 117 (95,9%) | 60 (95,2%) | 265 (85,7%) |             |
| II                              | 5 (4,1%)    | 2 (3,2%)   | 32 (10,3%)  |             |
| III                             | 0           | 0          | 5 (1,6%)    |             |
| IV                              | 1 (0,8%)    | 1 (1,6%)   | 6 (1,9%)    |             |
| <b>Testes diagnósticos</b>      |             |            |             |             |
| RNM Miocárdica                  | 4 (3,2%)    | 2 (3,2%)   | 7 (2,3%)    | 0,70        |
| Angio TC coronárias             | 2 (1,6%)    | 2 (3,2%)   | 3 (1%)      | 0,25        |
| Ecocardiograma                  | 102 (83,6%) | 51 (81%)   | 262 (84,8%) | 0,61        |
| <b>Complicações</b>             |             |            |             |             |
| BAV 2° grau                     | 0           | 1 (1,6%)   | 2 (0,6%)    | 0,46        |
| Marcapasso                      | 0           | 2 (3,2%)   | 4 (1,3%)    | 0,14        |
| BIA                             | 2 (1,6%)    | 1 (1,6%)   | 4 (1,3%)    | 1,0         |
| Choque cardiogênico             | 2 (1,6%)    | 2 (3,2%)   | 10 (3,2%)   | 0,71        |
| LRA                             | 9 (7,4%)    | 6 (9,5%)   | 52 (16,8%)  | 0,01        |
| Hemodiálise                     | 1 (0,8%)    | 2 (3,2%)   | 4 (7,5%)    | 0,10        |
| EAP                             | 1 (0,8%)    | 0          | 8 (2,6%)    | 0,40        |
| FA                              | 6 (4,9%)    | 3 (4,7%)   | 20 (6,8%)   | 0,82        |
| PCR                             | 3 (2,4%)    | 1 (1,6%)   | 14 (4,5%)   | 0,51        |
| Reabordagem cirúrgica           | 0           | 0          | 2 (0,6%)    | 1,0         |
| Sepse                           | 2 (1,6%)    | 3 (4,7%)   | 18 (5,8%)   | 0,18        |
| TVS                             | 1 (0,8%)    | 1 (1,6%)   | 7 (2,3%)    | 0,78        |
| FV                              | 3 (2,4%)    | 1 (1,6%)   | 4 (1,3%)    | 0,66        |
| Sangramento no sítio de punção  | 7 (5,7%)    | 7 (11,2%)  | 40 (13%)    | 0,08        |

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; Clear: Creat: clearance de creatinina; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; AVCh: acidente vascular cerebral hemorrágico; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAP: doença arterial periférica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IRC: insuficiência renal crônica; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; ICP: Intervenção Coronária Percutânea; DM: diabetes mellitus; AAS: ácido acetilsalicílico; BCC: bloqueador de canais de cálcio; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; BB: betabloqueador; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ADO: antidiabéticos orais; RNM: ressonância nuclear magnética; AngioTC: angiotomografia de coronárias; BAV: bloqueio atrioventricular; BIA: balão intra-aórtico; LRA: lesão renal aguda; EAP: edema agudo pulmonar; FA: fibrilação atrial; PCR: parada cardiorrespiratória; TVS: taquicardia ventricular sustentada; FV: fibrilação ventricular.

precoce e após alta hospitalar, variando de 5-10% em 30 dias após o evento agudo até 20% em seis meses.<sup>31</sup> Nesse contexto, diretrizes recomendam a troponina como biomarcador ideal para a estratificação de risco.<sup>32,33</sup> Pacientes com maiores valores de troponina podem apresentar taxas de 20% de IAM e óbito em 30 dias, e de 25% em seis meses de evolução.<sup>34,35</sup> Entretanto, diagnóstico diferencial de troponina elevada é essencial e deve ser analisada em conjunto com dados clínicos e exames complementares.<sup>28</sup>

Neste estudo verificamos uma associação entre troponina minimamente elevada e maiores taxas de angiografia coronária e de procedimentos de revascularização. Isto pode ser justificado por esses pacientes apresentarem escores de risco mais elevados, o que aumenta a probabilidade de serem encaminhados para estratégia invasiva durante

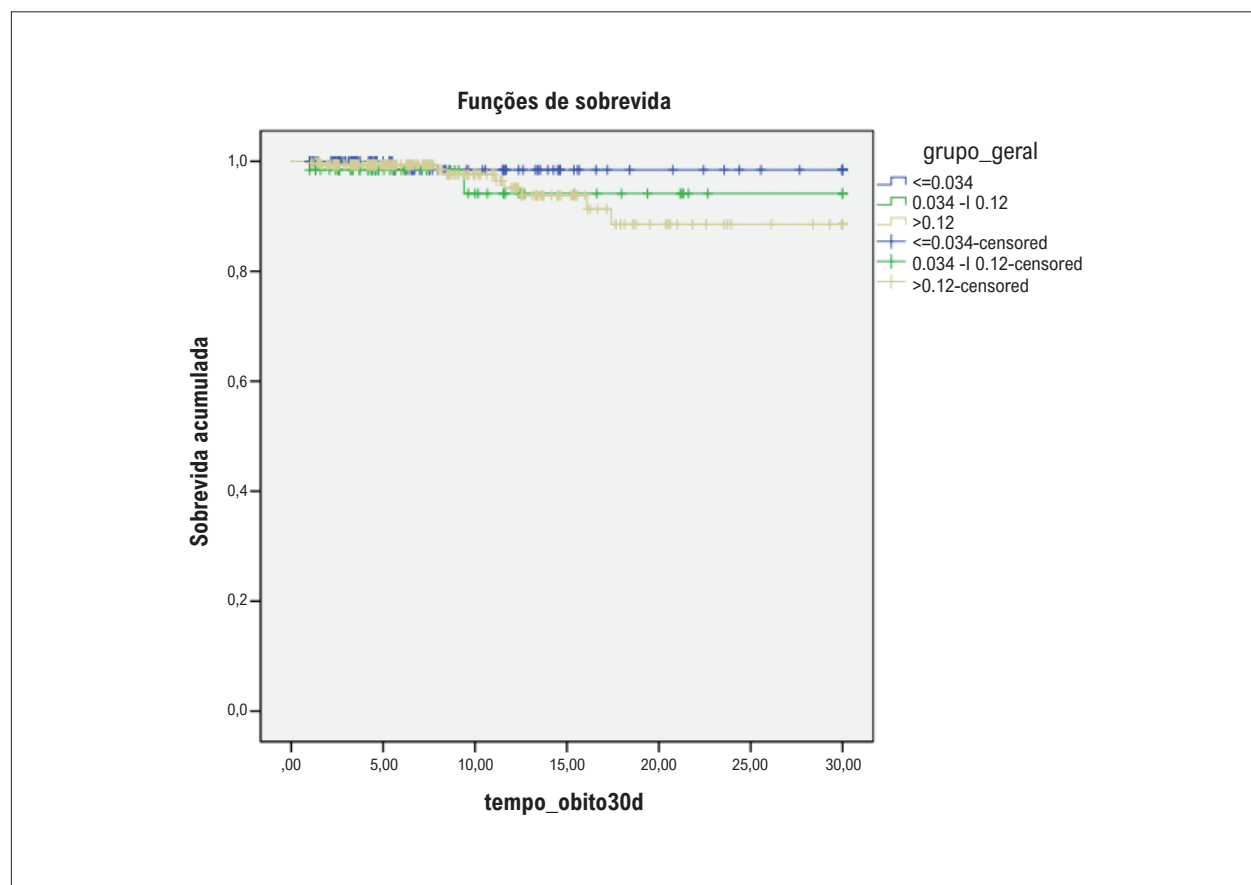
a hospitalização. Além disso, maiores taxas de IAM foram observadas entre os pacientes com níveis de troponina mais elevados. Este achado apresenta concordância com outros estudos nos quais foi demonstrada a associação do pico da troponina com maiores taxas de eventos adversos.<sup>10-13</sup> Vale ressaltar a diferença considerável, em número absoluto, de IAM nos pacientes com troponina  $\geq 0,12$  ng/mL, mesmo em comparação àqueles com troponina  $> 0,034$  ng/mL.

Em termos de mortalidade, apesar de não detectarmos diferença estatisticamente significativa, houve maior número de óbitos nos grupos com troponina elevada, corroborando dados de estudos que evidenciam a relação entre o valor pico da troponina e mortalidade em SCA.<sup>10</sup> Algumas observações podem explicar este achado. Primeiro, apesar do maior risco de óbito estimado pelo maior escore GRACE, elevação de

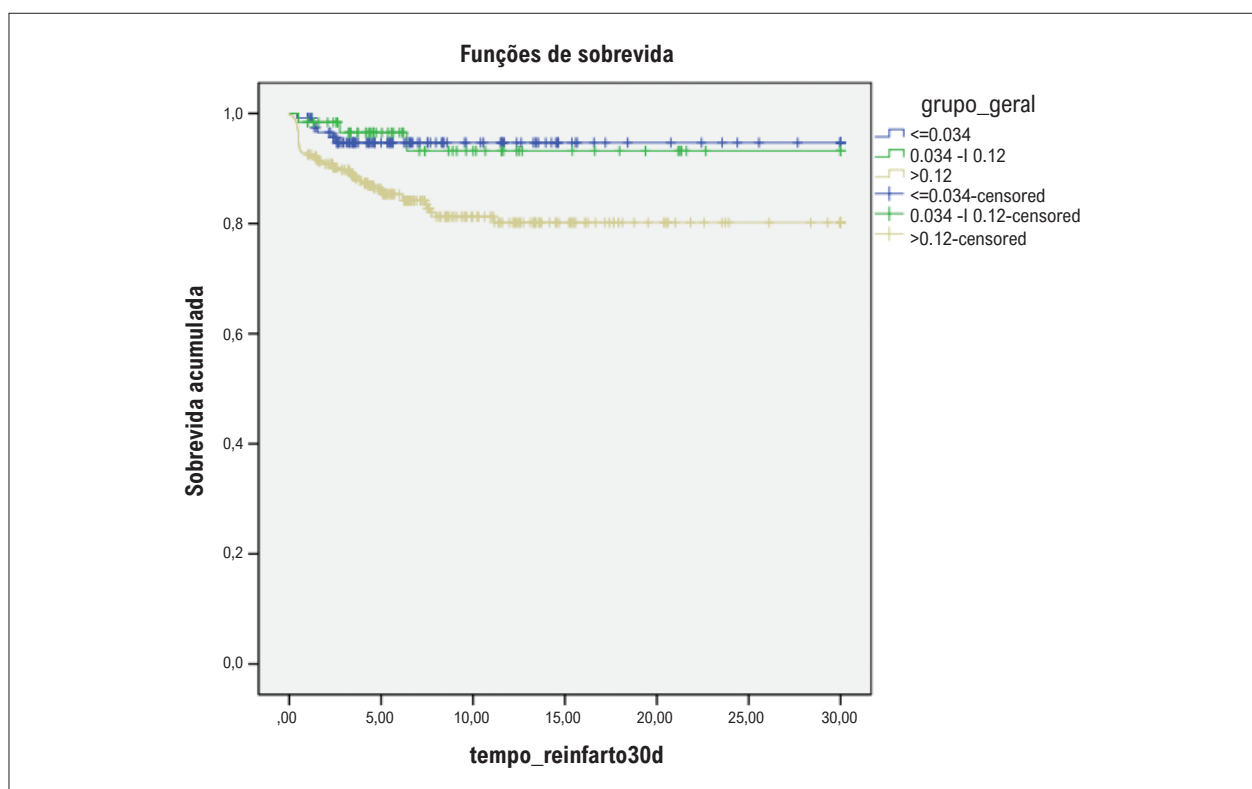
**Tabela 2 – Comparação de estratificação de risco adotada, procedimentos de revascularização e desfechos clínicos entre os grupos de pacientes segundo níveis de troponina**

| Variáveis                  | Troponina    |                 |             | p-valor |
|----------------------------|--------------|-----------------|-------------|---------|
|                            | < 0,034ng/mL | 0,034-0,12ng/mL | > 0,12ng/mL |         |
| População                  | 122 (24,6%)  | 63 (12,7%)      | 309 (62,4%) | -       |
| Cintilografia miocárdica   | 27 (22,1%)   | 8 (12,7%)       | 8 (2,6%)    | < 0,01  |
| Angiografia coronária      | 105 (86%)    | 58 (92,1%)      | 298 (96,4%) | < 0,01  |
| ICP                        | 35 (28,7%)   | 29 (46%)        | 180 (58,3%) | < 0,01  |
| CRM                        | 36 (29,5%)   | 20 (31,7%)      | 54 (17,5%)  | < 0,01  |
| Nº de enxertos coronários: |              |                 |             | < 0,01  |
| 1                          | 0            | 0               | 3 (1%)      |         |
| 2                          | 10 (8,2%)    | 6 (9,5%)        | 18 (5,8%)   |         |
| 3                          | 21 (17,2%)   | 14 (22,3%)      | 25 (8,1%)   |         |
| 4                          | 8 (6,5%)     | 0               | 8 (2,6%)    |         |
| Nº de stents:              |              |                 |             |         |
| 1 stent                    | 25 (20,5%)   | 25 (39,7%)      | 118 (38,1%) | 0,06    |
| Mais de 1 stent            | 10 (8,2%)    | 4 (6,3%)        | 61 (19,7%)  | 0,07    |
| Óbito                      | 3 (2,4%)     | 2 (3,2%)        | 12 (3,9%)   | 0,87    |
| IAM (ou Reinfarto)         | 7 (5,7%)     | 3 (4,8%)        | 50 (16,2%)  | <0,01   |

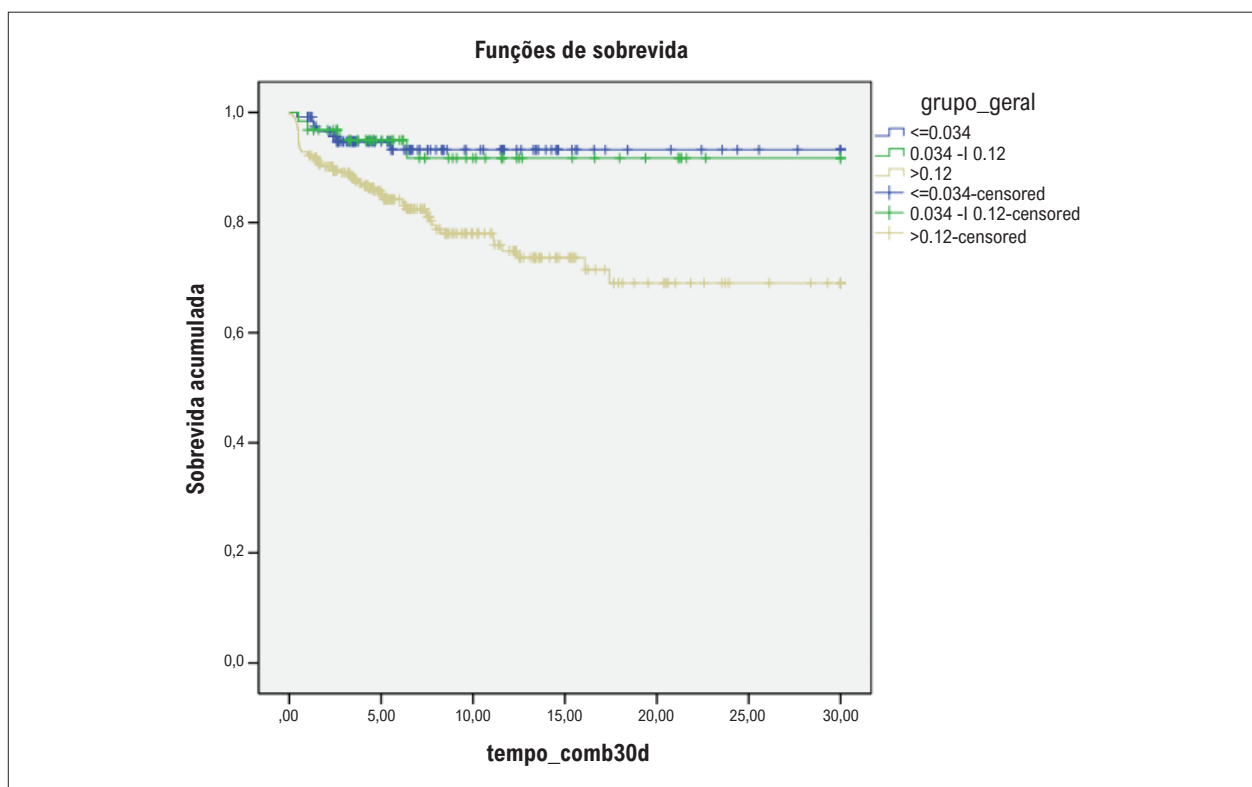
ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; IAM: infarto agudo do miocárdio.



**Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivida conforme os níveis de troponina (teste de log-rank,  $p=0,407$ ).**



**Figura 3** – Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de infarto agudo do miocárdio (ou reinfarto) conforme os níveis de troponina (teste de log-rank,  $p=0,002$ ).



**Figura 4** – Curvas de Kaplan-Meier para desfecho composto (óbito ou infarto agudo do miocárdio/reinfarto) conforme os níveis de troponina (teste de log-rank,  $p<0,001$ ).

## Artigo Original

troponina, gravidade anatômica coronária, e menor FEVE, a maioria dos pacientes dos três grupos foram encaminhados para estratificação invasiva. Assim, não houve associação linear isolada entre maior risco e maior nível de troponina, embora um maior número de pacientes com troponina elevada receberam tratamento de revascularização. Aliada aos fármacos de benefício comprovado na redução de eventos isquêmicos e óbito, essa abordagem mais “invasiva”, baseada não apenas em grandes elevações, mas também em pequenas elevações nos níveis de troponina, pode ter mitigado o desfecho composto que seria esperado pelo maior escore de risco na admissão hospitalar. Portanto, a estratégia invasiva foi relevante para a redução dos eventos cardiovasculares apesar do maior risco inicial. Isso é claramente corroborado pela redução da pontuação obtida no escore de risco GRACE entre a admissão e a alta hospitalar.

Outro dado relevante é a associação entre os dois grupos de troponina elevada, em comparação com pacientes com teste negativo quanto à revascularização miocárdica. De fato, maiores valores de troponina foram associados ao implante de múltiplos *stents* ou maior número de vasos tratados cirurgicamente, o que salienta a plausibilidade biológica entre o pico da troponina e a complexidade anatômica coronária.<sup>8,9</sup>

Por outro lado, embora a Definição Universal de IAM recomende a utilização do percentil 99 para diagnóstico de IAM, ainda há restrições à implementação desse critério pela variabilidade de kits e de valores de referência de troponina I entre os hospitais, podendo interferir na comparabilidade entre estudos clínicos e padronização de protocolos.<sup>25</sup>

Na comparação entre os grupos, embora o número de pacientes submetidos à angiografia coronária não ter sido diferente, a proporção foi significativamente maior conforme o nível de troponina detectado (86% vs 92% vs 96%, respectivamente;  $p < 0,01$ ). Como salientamos acima, a elevada proporção de diagnóstico anatômico realizado por angiografia pode ter influenciado na decisão de proceder à revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica, mesmo no grupo com mínima elevação da troponina, sem significância estatística em relação à mortalidade, apesar da diferença numérica de sobrevida.

Este estudo enfatiza a relevância da utilização do critério diagnóstico de IAM como proposto pela Definição Universal de IAM, especificamente em relação a três aspectos: predição de desfechos cardiovasculares maiores, indicação de estratégia invasiva e realização de procedimentos de revascularização miocárdica, ao compararmos pacientes com diferentes faixas de detecção de troponina I.

O racional da análise de pontos de corte de troponina ocorre devido à grande variabilidade entre hospitais com relação ao nível de troponina considerado para o diagnóstico de IAM, com cerca de 30% de laboratórios hospitalares seguindo as recomendações da Definição Universal de IAM.<sup>14</sup>

Neste estudo, não avaliamos o uso da troponina de alta sensibilidade, pois o objetivo não foi a avaliação da utilidade do biomarcador em protocolos de *rule-in* ou *rule-out* para IAM em sala de emergência, em casos de dor torácica, em pacientes com apresentação muito precoce. De modo oposto, porém complementar à utilidade clínica da troponina,

avaliamos o papel prognóstico e a possível influência do ponto de corte na tomada de decisão quanto às estratégias de manejo de SCASSST em unidade de terapia intensiva e o potencial efeito de atenuação do risco precoce estimado por escores, mesmo em casos sem elevação de troponina, em comparação aos pacientes com “mínima” elevação, em decorrência de estratificação invasiva “agressiva” e revascularização apropriada. De fato, nossos dados reforçam a proposição da definição universal de IAM para utilizar o percentil 99 da troponina, minimizando liberações inadvertidas de casos considerados sem elevação da troponina compatível com IAM ao utilizar o ponto de maior acurácia em vez do percentil 99.

### Limitações

O número de eventos observados pode ter reduzido o poder estatístico para detectar diferenças significantes em termos de mortalidade. Entretanto, o elevado índice de angiografia coronária, mesmo nos pacientes sem elevação ou com mínima elevação de troponina, e de subsequente revascularização coronária precoce pode ter reduzido o risco agudo estimado. Por isso, não se pode descartar a hipótese de que não tenha existido diferença na mortalidade pelo fato não ter sido ao acaso. Além disso, os dados foram derivados de único centro, refletindo a prática de uma instituição de ensino e pesquisa, com experiência histórica, alta disponibilidade de exames invasivos e não invasivos, indicadores de desempenho como prescrição de fármacos, *stents* coronários implantados (100% farmacológicos) e uso da artéria torácica interna esquerda, e volume expressivo de procedimentos de intervenção percutânea e revascularização cirúrgica. Tais aspectos poderiam explicar o baixo número de óbitos e IAM mesmo após procedimentos invasivos mais complexos, o que pode não ser aplicável a outros centros com características e infraestruturas diferentes. Ainda, esses fatores podem ter interferido na indicação de angiografia coronária na maioria dos pacientes, sem associação isolada e linear com os níveis de troponina e não necessariamente dependentes de escores de risco mais elevados. Portanto, a associação entre troponina e os desfechos, a estratificação de risco e a indicação de revascularização pode ser diferente em instituições sem disponibilidade de laboratórios de hemodinâmica ou cirurgia cardíaca. Em relação ao escopo do estudo, a grande variedade de kits de troponina I pode influenciar a tomada de decisão local e não ser concordante com nossos achados. Por fim, pela característica exploratória dos estudos observacionais, a variabilidade inerente à seleção de pacientes, e fatores de confusão não mensurados, salientamos que os resultados e conclusões devem ser considerados como indicativos, dando suporte à aplicabilidade clínica em coorte brasileira.

### Conclusões

Valores de troponina I acima do percentil 99 pela Definição Universal de IAM ou acima do ponto de corte de maior acurácia para o diagnóstico de IAM definido para o kit específico apresentam papel prognóstico em termos da ocorrência do desfecho composto de óbito e IAM até 30 dias da SCASSST. De modo mais relevante, níveis de troponina minimamente elevados agregam informação útil ao

diagnóstico clínico e escores de risco na tomada de decisão, pela identificação de pacientes com maior probabilidade de benefício com estratificação invasiva e procedimentos de revascularização coronária, o que poderia explicar a atenuação do risco precoce de óbito associado à elevação desse biomarcador.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Tapias Filho AH, Oliveira G; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tapias Filho AH, Oliveira G, Ramos RF; Análise estatística: França JID.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Referências

- Schmidt MJ, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic Non-communicable Diseases in Brazil: Burden and Current Challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60135-9.
- World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002.
- Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Gupta R, et al. Variations in Common Diseases, Hospital Admissions, and Deaths in Middle-aged Adults in 21 Countries from Five Continents (PURE): A Prospective Cohort Study. *Lancet*. 2020;395(10226):785-94. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0.
- Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Sabti Z, et al. Effect of Acute Coronary Syndrome Probability on Diagnostic and Prognostic Performance of High-Sensitivity Cardiac Troponin. *Clin Chem*. 2018;64(3):515-25. doi: 10.1373/clinchem.2017.279513.
- Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of Minor Elevations of Troponins I and T to Predict Benefit from an Early Invasive Strategy in Patients with Unstable Angina and non-ST Elevation Myocardial Infarction: Results from a Randomized Trial. *JAMA*. 2001;286(19):2405-12. doi: 10.1001/jama.286.19.2405.
- Rao AC, Collinson PO, Canepa-Anson R, Joseph SP. Troponin T Measurement After Myocardial Infarction can Identify Left Ventricular Ejection of Less Than 40%. *Heart*. 1998;80(3):223-5. doi: 10.1136/hrt.80.3.223.
- Sutton MJ, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, et al. Quantitative Two-dimensional Echocardiographic Measurements are Major Predictors of Adverse Cardiovascular Events After Acute Myocardial Infarction. The Protective Effects of Captopril. *Circulation*. 1994;89(1):68-75. doi: 10.1161/01.cir.89.1.68.
- Frey N, Dietz A, Kurowski V, Giannitsis E, Tölg R, Wiegand U, et al. Angiographic Correlates of a Positive Troponin T Test in Patients with Unstable Angina. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1130-6. doi: 10.1097/00003246-200106000-00006.
- Jurlander B, Farhi ER, Banas JJ Jr, Keany CM, Balu D, Grande P, et al. Coronary Angiographic Findings and Troponin T in Patients with Unstable Angina Pectoris. *Am J Cardiol*. 2000;85(7):810-4. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00872-3.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific Troponin I Levels to Predict the Risk of Mortality in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1342-9. doi: 10.1056/NEJM199610313351802.
- Chin CT, Wang TY, Li S, Wiviott SD, deLemos JA, Kontos MC, et al. Comparison of the Prognostic Value of Peak Creatine Kinase-MB and Troponin Levels among Patients with Acute Myocardial Infarction: A Report from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-get with the Guidelines. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):424-9. doi: 10.1002/clc.21980.
- Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, et al. Implication of Different Cardiac Troponin I Levels for Clinical Outcomes and Prognosis of Acute Chest Pain Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):958-65. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.036.
- Diderholm E, Andrén B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J*. 2002;143(5):760-7. doi: 10.1067/mhj.2002.121733.
- Bagai A, Huang Z, Lokhnygina Y, Harrington RA, Armstrong PW, Strony J, et al. Magnitude of Troponin Elevation and Long-term Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients Treated with and without Revascularization. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):e002314. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002314.
- Bhatt HA, Sanghani DR, Lee D, Julliard KN, Femia GA. Predictors of Peak Troponin Level in Acute Coronary Syndromes: Prior Aspirin Use and SYNTAX Score. *Int J Angiol*. 2016;25(1):54-63. doi: 10.1055/s-0035-1547396.
- Castro LT, Santos IS, Goulart AC, Pereira ADC, Staniak HL, Bittencourt MS, et al. Elevated High-Sensitivity Troponin I in the Stabilized Phase after an Acute Coronary Syndrome Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in a Highly Admixed Population: A 7-Year Cohort. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(3):230-7. doi: 10.5935/abc.20180268.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of Early Invasive and Conservative Strategies in Patients with Unstable Coronary Syndromes Treated with the glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1879-87. doi: 10.1056/NEJM200106213442501.
- Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, et al. Cardiac Troponin I Levels and Clinical Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndromes: The Potential Role of Early Percutaneous Revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1704-10. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00434-9.
- Romano ER. Elaboração de um Escore de Risco para Síndrome Coronária Aguda em Hospital Terciário Privado [dissertation]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2013.

20. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(13):352-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182881.
21. Apple FS. A New Season for Cardiac Troponin Assays: It's Time to Keep a Scorecard. *Clin Chem*. 2009;55(7):1303-6. doi: 10.1373/clinchem.2009.128363.
22. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AH, Jaffe AS. Validation of the 99th Percentile Cutoff Independent of Assay Imprecision (CV) for Cardiac Troponin Monitoring for Ruling out Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2005;51(11):2198-200. doi: 10.1373/clinchem.2005.052886.
23. Agirbasli M. Universal Definition of MI: Above 99 Percentile of Upper Reference Limit (URL) for hs-cTn: Yes, but Which URL? *Am J Emerg Med*. 2019;37(3):510. doi: 10.1016/j.ajem.2018.12.052.
24. Sandoval Y, Apple FS. The Global Need to Define Normality: The 99th Percentile Value of Cardiac Troponin. *Clin Chem*. 2014;60(3):455-62. doi: 10.1373/clinchem.2013.211706.
25. Bagai A, Alexander KP, Berger JS, Senior R, Sajeev C, Pracon R, et al. Use of Troponin Assay 99th Percentile as the Decision Level for Myocardial Infarction Diagnosis. *Am Heart J*. 2017;190:135-9. doi: 10.1016/j.ahj.2017.04.016.
26. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem*. 2017;63(1):73-81. doi: 10.1373/clinchem.2016.255109.
27. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187397.
28. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
29. Bassan R, Pimenta L, Leães PE, Timerman A, Volschan A, Polanczyk C, et al. I Diretriz de Dor Torácica na Sala de Emergência. *Arq. Bras. Cardiol*. 2002;79(Suppl 2):1-22. doi: 10.1590/S0066-782X2002001700001.
30. Tabnet. DataSUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Brasília: Ministério da Saúde; c2022 [cited 2022 Feb 02]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br.2004>.
31. Grech ED, Ramsdale DR. Acute Coronary Syndrome: Unstable Angina and non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *BMJ*. 2003;326(7401):1259-61. doi: 10.1136/bmj.326.7401.1259.
32. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's Time for a Change to a Troponin Standard. *Circulation*. 2000;102(11):1216-20. doi: 10.1161/01.cir.102.11.1216.
33. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac Troponin T Levels for Risk Stratification in Acute Myocardial Ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1333-41. doi: 10.1056/NEJM199610313351801.
34. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999;99(13):1671-7. doi: 10.1161/01.cir.99.13.1671.
35. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, et al. Cardiac Troponin I as a Predictor of Major Cardiac Events in Emergency Department Patients with Acute Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):8-14. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00176-4.



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

## Troponina – Use com Sabedoria. E como mais um Instrumento na Clínica

*Troponin – Use it wisely. And as Another Instrument in the Clinic*

Ricardo Wang<sup>1</sup>  e Estevão Lanna Figueiredo<sup>1</sup>

Instituto Orizonti Hospital das Clínicas da Universidade Federal e Minas Gerais,<sup>1</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Troponina I por Percentil 99 da Definição Universal de Infarto do Miocárdio versus Ponto de Corte de Melhor Acurácia em Síndromes Coronárias Agudas

O infarto agudo do miocárdio (IAM) junto com a doença coronariana crônica estável são as principais causas de mortalidade no Brasil.<sup>1</sup> Em 2019 foi responsável por mais de 170.000 óbitos no Brasil. Dado à sua gravidade, houve, na Cardiologia, grande empenho na melhoria constante das ferramentas para o diagnóstico correto, na tentativa de evitar a liberação de pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), e suas consequências clínicas e jurídicas. São considerados pilares para o diagnóstico, além de uma boa anamnese com a caracterização do tipo da dor, as alterações eletrocardiográficas e os biomarcadores (principalmente a troponina).

Os biomarcadores têm um papel importante no reconhecimento da SCA, e os algorítmicos de diagnóstico foram se adaptando à medida que evoluíram. No início, eram marcadores inespecíficos (p.e.: desidrogenase lática, transaminase oxalacética, creatinofosfoquinase total – CK). Depois evoluíram para um marcador um pouco mais específico (creatininofosfoquinase porção MB – e com ele seus difíceis critérios: p.e.: relações CK total/MB). Finalmente, temos um marcador extremamente específico da injúriamiocárdica como a troponina. A evolução dos biomarcadores permitiu a simplificação dos protocolos de dor torácica, e a redução de alta inapropriada de pacientes com SCA.<sup>2</sup> Devido à alta sensibilidade e especificidade da troponina, no quarto consenso sobre a definição universal de Infarto Miocárdico, se chegou à conclusão de que para estabelecer o diagnóstico clínico são necessários a elevação acima do percentil 99 deste biomarcador, associado a evidência clínica de isquemia miocárdica.<sup>3</sup> Dado ao baixo corte da troponina, neste consenso há dúvidas em relação à relevância clínica.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Tapas-Filho et al.,<sup>4</sup> comparam o nível de corte percentil 99 versus o corte da bula do fabricante da troponina. Eles

observaram que os valores utilizados de troponina elevados acima do percentil 99 pela 4ª Definição Universal de Infarto foram úteis em relação ao prognóstico, ou seja, foram capazes de prever o desfecho composto de óbito e reinfarto em até 30 dias. Uma observação adicional é que níveis de troponina minimamente elevados possibilitaram estratificar melhor os pacientes e identificar aqueles com maior probabilidade de se beneficiarem da estratégia invasiva precoce e de procedimentos de revascularização coronária.

Em relação ao trabalho publicado, apesar de dar suporte às recomendações, há algumas questões a se analisar. Primeiramente, trata-se de um registro de um único centro, com uma amostra limitada (494 pacientes), dentre os quais, os pacientes com troponina entre 0,034 e 0,12 ng/dL foram somente 39. Segundo, observamos que a mortalidade dos grupos é baixa (2,4% a 3,9%) no registro, o que pode ser explicado pela população de baixo risco (GRACE SCORE: 102 (trop > 0,034-0,12 ng/dL) x 120 (trop > 0,12 ng/dL)). Outra possível explicação para a baixa mortalidade mencionada pelos autores é a alta taxa de estratégia invasiva e revascularização coronária precoce. Os níveis mais elevados de troponina apresentaram maior incidência de reinfarto (16,2% versus 4,8%), e ocorreram principalmente nos primeiros 15 dias. No estudo não ficaram claras as causas desse aumento. Podemos especular: revascularização incompleta? Infarto relacionado a procedimento (IAM tipo IV ou V)? São questões a serem analisadas com cuidado.

Além da limitação quanto ao tamanho da amostra do estudo, outro ponto de atenção é o período de seguimento. Quando comparamos com o registro SWEDEHEART (com mais de 48.000 pacientes incluídos), e a análise deste subgrupo (9.800 pacientes), acompanhado por dez anos, observou-se aumento dos eventos cardiovasculares nesta população, na ordem de 15,4%.<sup>5</sup> Isto reforça a importância de pequenos aumentos da troponina como marcador de prognóstico a longo prazo.

Se por um lado, abaixar o ponto de corte dos biomarcadores é preditor de eventos, por outro lado há preocupação na redução da especificidade do teste, com aumento no número de falso positivos,<sup>6</sup> o que poderia levar a procedimentos desnecessários, e ao aumento, por exemplo, de coronariografias sem lesões coronarianas (os chamados “cates brancos”). O que pode estigmatizar o paciente e expor a complicações relacionados à assistência. No registro de Tapas-Filho,<sup>4</sup> observamos que em pacientes com níveis mais baixos de troponina, 92% foram submetidos a coronariografia e a taxa de revascularização foi de > 75% (semelhante ao grupo

### Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Biomarcadores; Troponina; Mortalidade; Epidemiologia; Isquemia Miocárdica; Revascularização Miocárdica; Síndrome Coronariana Aguda; Prognóstico

Correspondência: Ricardo Wang •

Rua José Patrocínio Pontes, 1355. CEP 30210-090, Belo Horizonte, MG – Brasil  
E-mail: rwang@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220353>

de troponina mais elevada). Mesmo assim, reforçamos que em geral 25% dos pacientes poderiam não ter sido submetidos a testes invasivos.

Sob nosso ponto de vista, o momento é de buscar marcadores, que evitem que pacientes sejam submetidos à estratégia invasiva desnecessariamente. Para termos a dimensão dos números, se considerarmos aproximadamente 110.000

revascularizações realizadas pelo sistema único de saúde (SUS) em 2019,<sup>1</sup> estaríamos falando aproximadamente de 35.000 pacientes submetidos a coronariografia desnecessariamente por ano! Avançamos muito com esses novos “super” marcadores, melhoramos nosso diagnóstico e capacidade de prever eventos, mas é a hora de saber a melhor maneira de utilizá-los na prática clínica e reduzir procedimentos desnecessários.

## Referências

1. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta AC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística cardiovascular – Brasil 2021. Arq Bras Cardiol. 2022;118:115-373. doi: 10.36660/abc.20211012.
2. Soeiro AM, Biselli B, Leal TCAT, Bossa AS, Serrano Jr CV, Jallad S, et al. Desempenho diagnóstico da angiotomografia computadorizada e da avaliação seriada de troponina cardíaca sensível em pacientes com dor torácica e risco intermediário para eventos cardiovasculares. Arq Bras Cardiol. 2022 Feb 07; S0066-782X2022005001216. Doi: 10.36660/abc.20210006.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ey462.
4. Tapias-Filho AH, Oliveira G, França JÍD, Ramos RF. Troponina I por percentil 99 da definição universal de infarto do Miocárdio versus ponto de corte de melhor acurácia em síndromes coronárias agudas. Arq Bras Cardiol. 2022; 118(6):1006-1015.
5. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac troponin elevation in patients without a specific diagnosis. J Am Coll Cardiol. 2019 Jan 8;73(1):1-9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.082.
6. Januzzi J L, McCarthy C P. Trivializing an elevated troponin. J Am Coll Cardiol. 2019;73(1):10-2. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.042



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

# Alcance das Metas de Colesterol LDL após Infarto Agudo do Miocárdio: Dados Reais do Sistema Público de Saúde da Cidade de Curitiba

*Achievement of LDL-Cholesterol Goals after Acute Myocardial Infarction: Real-World Data from the City of Curitiba Public Health System*

André Bernardi,<sup>1,2</sup> Marcia Olandoski,<sup>1</sup> Lucas Olandoski Ermano,<sup>1</sup> Luiz Cesar Guarita-Souza,<sup>1</sup> Cristina Pellegrino Baena,<sup>1</sup> José Rocha Faria-Neto<sup>1</sup>

Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná,<sup>1</sup> Curitiba, PR – Brasil

Hospital Universitário Evangélico Mackenzie,<sup>2</sup> Curitiba, PR – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A redução dos níveis de colesterol LDL é a pedra angular na redução de risco, mas muitos pacientes de alto risco não estão atingindo as metas lipídicas recomendadas, mesmo em países de alta renda.

**Objetivo:** Avaliar se os pacientes atendidos na rede pública de saúde da cidade de Curitiba estão atingindo as metas de colesterol LDL após infarto agudo do miocárdio (IAM).

**Métodos:** Esta coorte retrospectiva explorou os dados de pacientes internados com IAM entre 2008 e 2015 em hospitais públicos da cidade de Curitiba. Para avaliar o atingimento da meta de colesterol LDL, utilizamos o último valor registrado no banco de dados para cada paciente até o ano de 2016. Para aqueles que tinham pelo menos um valor de colesterol LDL registrado no ano anterior ao IAM, calculou-se o percentual de redução. O nível de significância adotado para a análise estatística foi  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Dos 7.066 pacientes internados por IAM, 1.451 foram acompanhados em ambiente ambulatorial e tiveram pelo menos uma avaliação de colesterol LDL. A média de idade foi  $60,8 \pm 11,4$  anos e 35,8%, 35,2%, 21,5% e 7,4% dos pacientes apresentavam níveis de colesterol LDL  $\geq 100$ , 70–99, 50–69 e  $< 50$  mg/dL, respectivamente. Destes, 377 pacientes também tiveram pelo menos uma avaliação de colesterol LDL antes do IAM. As concentrações médias de colesterol LDL foram 128,0 e 92,2 mg/dL antes e após o IAM, com redução média de 24,3% (35,7 mg/dL). Os níveis de colesterol LDL foram reduzidos em mais de 50% em apenas 18,3% dos casos.

**Conclusão:** Na cidade de Curitiba, pacientes do sistema público de saúde, após infarto do miocárdio, não estão atingindo níveis adequados de colesterol LDL após IAM.

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares; Infarto do Miocárdio; Dislipidemias; Prevenção Secundária; Diabetes Mellitus; Colesterol LDL; Epidemiologia; Prevenção e Controle; Fatores de Risco.

## Abstract

**Background:** Reduction of LDL-cholesterol (LDL-c) levels is the cornerstone in risk reduction, but many high-risk patients are not achieving the recommended lipid goals, even in high-income countries.

**Objective:** To evaluate whether patients seen in the city of Curitiba public health system are reaching LDL-c goals after an acute myocardial infarction (AMI).

**Methods:** This retrospective cohort explored the data of patients admitted with AMI between 2008 and 2015 in public hospitals from the city of Curitiba. In order to evaluate the attainment of the LDL-c target, we have used the last value registered in the database for each patient up to 2016. For those who had at least one LDL-c registered in the year before AMI, percentage of reduction was calculated. The level of significance adopted for statistical analysis was  $p < 0.05$ .

**Results:** Of 7,066 patients admitted for AMI, 1,451 were followed up in an out-patient setting and had at least one evaluation of LDL-c. Mean age was  $60.8 \pm 11.4$  years and 35.8%, 35.2%, 21.5%, and 7.4% of patients had LDL-c levels  $\geq 100$ , 70–99, 50–69 and  $< 50$  mg/dL, respectively. Of these, 377 patients also had at least one LDL-c evaluation before the AMI. Mean LDL-c concentrations were 128.0 and 92.2 mg/dL before and after AMI, with a mean reduction of 24.3% (35.7 mg/dL). LDL-c levels were reduced by more than 50% in only 18.3% of the cases.

**Conclusion:** In the city of Curitiba public health system patients, after myocardial infarction, are not achieving adequate LDL-c levels after AMI.

**Keywords:** Cardiovascular Diseases; Myocardial Infarction; Dyslipidemias; Secondary Prevention; Diabetes Mellitus; Cholesterol LDL; Epidemiology; Prevention and Control; Risk Factors.

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

Correspondência: André Bernardi •

Rua Eduardo Sprada, 630. CEP 81.220-000, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: bernardiandre@hotmail.com

Artigo recebido em 13/04/2021, revisado em 18/08/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210328>

## Artigo Original

### Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de óbito no Brasil e no mundo. Globalmente, reportou-se uma estimativa de cerca de 18 milhões de óbitos por DCV em 2017, 85% das quais foram atribuídas a doenças isquêmicas do coração e cerebrovasculares.<sup>1</sup> De acordo com as Estatísticas Cardiovasculares - Brasil, aproximadamente 388.268 pessoas morreram de DCV no país.<sup>2</sup> Embora a taxa de mortalidade por doença isquêmica do coração (DIC) tenha permanecido estável na década de 2000,<sup>3</sup> dados atuais mostram que a taxa de mortalidade por DIC padronizada por idade tem diminuído no Brasil.<sup>2</sup>

Níveis plasmáticos elevados de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) estão intimamente relacionados com o aumento do risco cardiovascular, independentemente da faixa etária.<sup>4</sup> Além disso, a redução do colesterol LDL está associada à redução do risco cardiovascular: uma redução de 39 mg/dL está associada a uma redução de aproximadamente 20% no risco de eventos cardiovasculares maiores,<sup>5</sup> um efeito semelhante entre os sexos.<sup>6</sup> Em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares, principalmente aqueles com doença coronariana estabelecida, grandes reduções no Colesterol LDL com maiores doses de estatinas têm mostrado resultados melhores do que aquelas com doses inferiores.<sup>7,8</sup> Da mesma forma, reduções adicionais no colesterol LDL, por meio do emprego de terapias adicionais combinadas com estatinas em pacientes de alto risco nas doses máximas otimizadas também estão associadas a reduções adicionais em novos eventos.<sup>9,10</sup>

Embora não se tenha identificado um nível mínimo ideal de colesterol LDL, sem risco de DCVs, os consensos e diretrizes atuais buscam estabelecer metas lipídicas para orientar o atendimento médico individualizado.<sup>11-13</sup> Essas metas podem ser expressas como valores-alvo absolutos de colesterol LDL ou como porcentagens mínimas de redução do colesterol LDL. No entanto, muitos pacientes de alto risco não estão atingindo as metas lipídicas recomendadas,<sup>14</sup> mesmo sob terapia hipolipemiante.<sup>15</sup> Este é um problema multifatorial que requer quantificação em contextos locais específicos para garantir a viabilidade local e a eficácia das soluções propostas.<sup>16</sup> No Brasil, embora a saúde seja considerada um dever do Estado, o acesso a estatinas mais potentes é limitado no Sistema Único de Saúde (SUS), sistema público de saúde brasileiro que atende mais de 70% da população.<sup>17</sup>

Até o momento, alguns estudos de mundo real foram conduzidos no Brasil, mostrando que pacientes com risco cardiovascular estão atingindo as metas lipídicas recomendadas.<sup>18,19</sup> O objetivo deste estudo foi determinar a porcentagem de pacientes no sistema público de saúde da cidade de Curitiba, Brasil, que atingiram as metas de colesterol LDL após internação por infarto agudo do miocárdio (IAM), incluindo tanto o alcance dos valores-alvo de colesterol LDL quanto o percentual de redução do colesterol LDL em relação aos níveis anteriores ao IAM.

### Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado no banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Curitiba, contendo todas as informações dos pacientes

internados na rede pública municipal de saúde, desde a entrada até a alta. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da SMS e pela instituição acadêmica envolvida.

A coorte de pacientes selecionada no banco de dados incluiu pacientes de ambos os sexos com 18 anos ou mais, internados em um hospital público da rede de saúde local com diagnóstico primário de IAM (código CID-I21) entre janeiro de 2008 e dezembro de 2015. Os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos a partir de um segundo banco de dados e as identidades dos pacientes foram verificadas minuciosamente para evitar duplicação e discrepâncias. Casos duplicados e casos com discrepâncias foram excluídos. Pacientes sem pelo menos um valor de colesterol LDL registrado no ano seguinte ao IAM também foram excluídos. Realizou-se uma busca no banco de dados do laboratório para encontrar os pacientes (entre os pacientes incluídos, ou seja, aqueles com pelo menos um exame após o IAM) que também haviam feito pelo menos um exame de colesterol LDL no ano anterior ao IAM para calcular o percentual de redução.

### Avaliação do colesterol LDL

Com base na fórmula de Friedewald, obteve-se o último valor de colesterol LDL, registrado na base de dados após o IAM, ou seja, o mais distante da data do IAM, exceto para pacientes com triglicerídeos acima de 400 mg/dL. Foram determinadas as porcentagens de pacientes que alcançaram níveis médios de colesterol LDL <50, 50-69, 70-99 ou ≥100 mg/dL.

Para determinar o percentual de redução alcançado, pesquisou-se o banco de dados em busca de pacientes com pelo menos um exame de colesterol LDL no ano anterior ao IAM. Nos casos de pacientes com mais de um exame, utilizou-se o valor de colesterol LDL mais próximo ao evento agudo. O valor de colesterol LDL mais próximo ao IAM no ano anterior ao evento foi comparado ao último valor obtido após o IAM. As porcentagens de pacientes que alcançaram reduções do colesterol LDL de 50-100% ou <50% ou aumentos <50% ou 50-100% também foram determinadas.

### Análise estatística

Realizou-se a análise estatística descritiva dos dados. Os resultados foram expressos como médias e desvios-padrão (variáveis quantitativas) ou como frequências e porcentagens (variáveis categóricas). Utilizou-se o teste t de Student pareado para comparar o colesterol LDL antes e depois do IAM. A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Definiu-se a significância estatística com  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

### Resultados

Do total de 7.066 pacientes internados por IAM entre janeiro de 2008 e dezembro de 2015, 61 foram excluídos devido a pelo menos um dos critérios de exclusão (duplicação ou discrepância entre as datas de internação). Dos 7.005 casos

restantes, 5.554 foram excluídos por falta de resultados do exame de colesterol LDL após o IAM. Portanto, avaliou-se o colesterol LDL após o IAM em 1.451 casos (Figura 1). Destes, 377 pacientes também realizaram pelo menos um exame no ano anterior ao IAM, o que permitiu o cálculo da variação percentual.

A média de idade dos 1.451 pacientes foi  $60,8 \pm 11,4$ . A Tabela 1 mostra a média e o desvio padrão (DP) do colesterol LDL entre os 1.451 casos após o IAM. O tempo médio até o último exame de colesterol LDL realizado após o IAM foi de 32,7 meses. A Figura 2 mostra as porcentagens dos níveis de colesterol LDL dos pacientes. Assim, apenas 28,9% dos pacientes apresentaram níveis de colesterol LDL  $<70$  mg/dL após IAM.

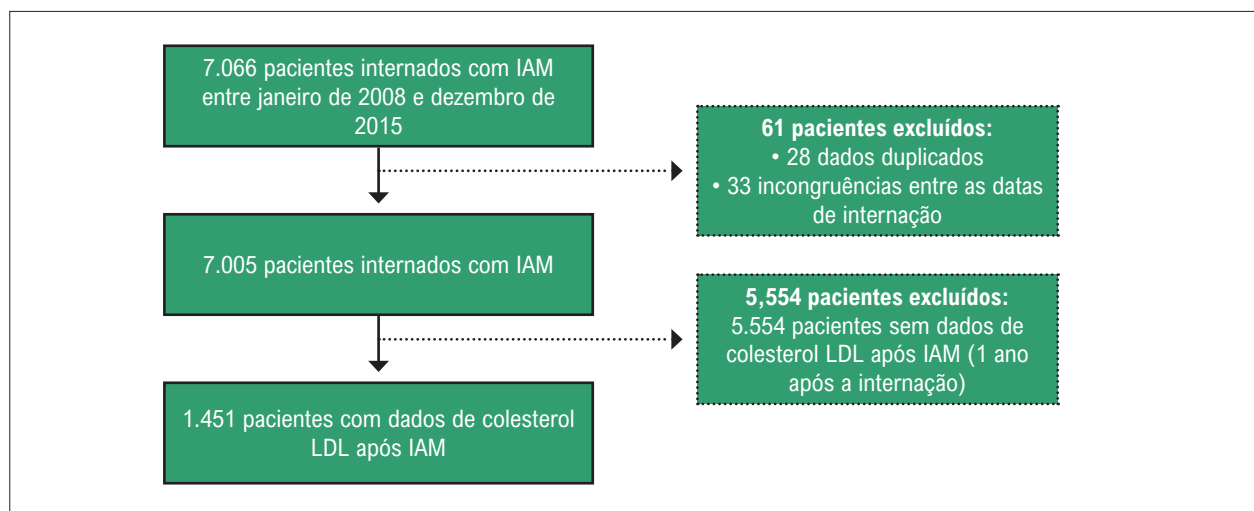
Os valores de colesterol LDL após IAM, entre os 377 pacientes com dados de colesterol LDL no ano anterior ao IAM e pelo menos um exame de colesterol LDL após o evento, foram os seguintes: na mesma faixa de antes (40,3%), em uma faixa menor do que antes (53,3%), e em uma faixa maior do que antes (6,4%) (Tabela 2). O tempo médio entre os exames de colesterol LDL antes e o mais próximo ao IAM e ao evento em si foi de 4,8 meses. As concentrações médias de colesterol LDL (Figura 3) foram 128,0 e 92,2 mg/dL antes e após o IAM, respectivamente (Tabela 3). A Figura 4 mostra que 19,3% dos pacientes tiveram uma redução de mais de 50% nos níveis de colesterol LDL após o IAM. Além disso,

aproximadamente 82% dos pacientes alcançaram algum grau de redução do colesterol LDL (Figura 4).

## Discussão

Apesar da eficácia da diminuição nas taxas de lipídios na redução de eventos cardiovasculares, muitos pacientes de alto risco não estão atingindo a meta lipídica recomendada. Este novo estudo realizado com dados de pacientes com IAM internados no sistema público de saúde de Curitiba constatou que aproximadamente 82% dos pacientes alcançaram algum grau de redução do colesterol LDL, com apenas aproximadamente 30% atingindo níveis médios  $<70$  mg/dL e aproximadamente 20% tendo uma redução  $>50\%$  em comparação com os níveis anteriores ao IAM.

Os resultados deste estudo são semelhantes aos conduzidos em contextos socioeconômicos muito diferentes. Dados recentes de 27 países europeus mostraram que, entre 8.261 pacientes coronarianos incluídos no estudo EUROASPIRE V, 80% estavam tomando estatinas e 71% tinham concentrações de colesterol LDL  $\geq 70$  mg/dL.<sup>15</sup> Em um estudo americano mais antigo, que também avaliou pacientes após síndrome coronariana aguda (SCA) por meio da avaliação do controle lipídico no primeiro ano após o evento, apenas 31% dos pacientes atingiram o nível alvo de colesterol LDL  $<70$  mg/dL.<sup>20</sup> Os dados obtidos neste estudo são alarmantes por se



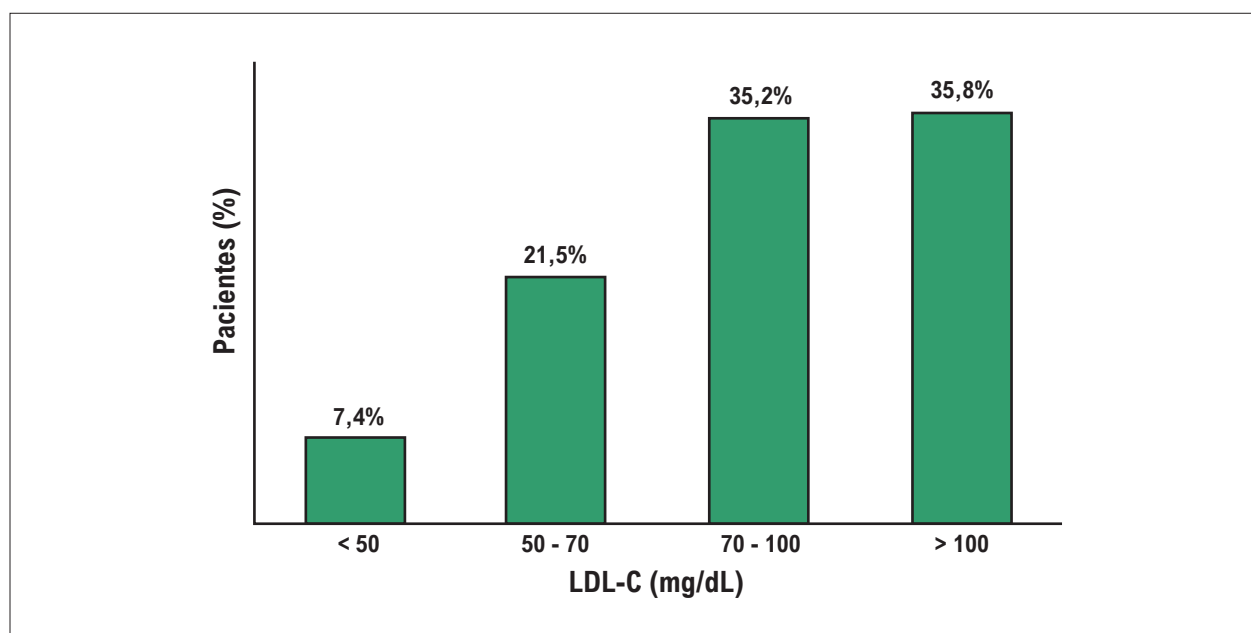
**Figura 1** – Fluxograma das características da amostra do estudo. IAM: Infarto agudo do miocárdio; colesterol LDL: Colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade).

**Tabela 1** – Média e desvio padrão do colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total e triglicerídeos entre os 1.451 casos após o infarto agudo do miocárdio

|                          | Média | DP   |
|--------------------------|-------|------|
| Colesterol LDL (mg/dL)   | 93,3  | 34,2 |
| Colesterol HDL (mg/dL)   | 42,9  | 11,6 |
| Colesterol total (mg/dL) | 168,1 | 39,8 |

LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; DP: desvio padrão.

## Artigo Original



**Figura 2** – Distribuição dos níveis de colesterol LDL (n=1.451). LDL-C: colesterol lipoproteína de baixa densidade.

**Tabela 2** – Distribuição dos níveis de colesterol LDL antes e depois do infarto agudo do miocárdio

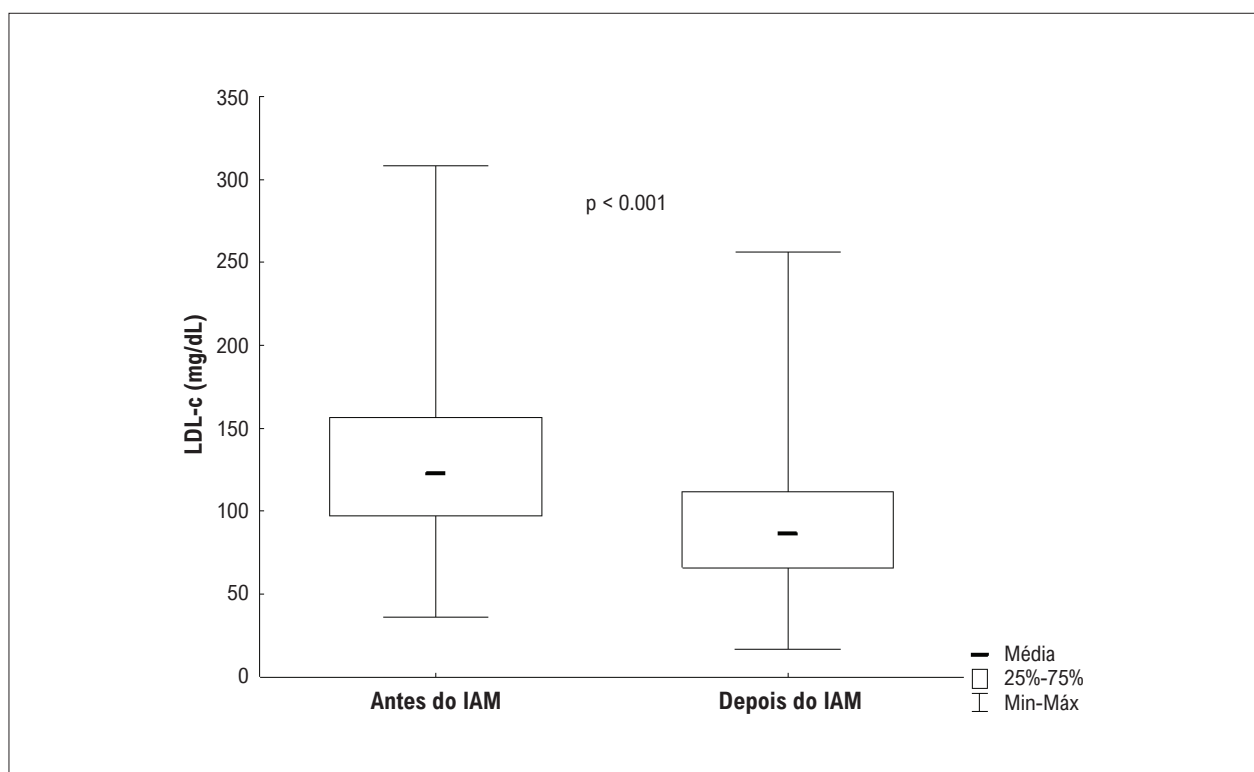
| Colesterol LDL após IAM (mg/dL) | Colesterol LDL antes do IAM (mg/dL) |       |       |       | Total |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
|                                 | <50                                 | 50–69 | 70–99 | ≥100  |       |
| <50                             | 1                                   | 6     | 8     | 11    | 26    |
|                                 | 0,3%                                | 1,6%  | 2,1%  | 2,9%  |       |
| 50–69                           | 2                                   | 6     | 29    | 56    | 93    |
|                                 | 0,5%                                | 1,6%  | 7,7%  | 14,6% |       |
| 70–99                           | 2                                   | 4     | 31    | 93    | 130   |
|                                 | 0,5%                                | 1,3%  | 8,2%  | 24,4% |       |
| ≥100                            | 0                                   | 0     | 13    | 115   | 128   |
|                                 | 0,0%                                | 0,0%  | 3,7%  | 30,2% |       |
| Total                           | 6                                   | 17    | 82    | 272   | 377   |

LDL: lipoproteína de baixa densidade; IAM: infarto agudo do miocárdio.

tratarem de pacientes com pós-SCA, uma população de alto risco para novos eventos cardiovasculares a curto e médio prazo. O registro GRACE mostrou que aproximadamente 10% dos pacientes que receberam alta após SCA sofrerão IAM não fatal ou morte relacionada ao sistema cardiovascular em seis meses.<sup>21</sup> Uma subanálise mais recente de pacientes com IAM prévio incluídos no estudo FOURIER demonstrou que um IAM mais recente apresenta maior risco de um novo evento cardiovascular do que um IAM mais distante (mais de dois anos) e esses pacientes são justamente aqueles que se beneficiam de uma redução lipídica mais agressiva.<sup>22</sup>

As metas propostas para os níveis de colesterol LDL foram extrapoladas a partir dos resultados de estudos com doses fixas de estatinas porque o primeiro estudo visando uma meta específica de colesterol LDL de 25–50 mg/dL

foi conduzido apenas recentemente.<sup>23</sup> Portanto, em 2013, a American Heart Association e o American College of Cardiology pararam de recomendar uma meta específica de colesterol LDL e propuseram o tratamento de pacientes de alto risco com altas doses de estatinas potentes capazes de reduzir o colesterol LDL em >50% com base nos resultados estudos intervencionais randomizados conduzidos nessas populações.<sup>24</sup> Um estudo clínico que comparou estratégias para reduzir o risco cardiovascular (nível atingido ou porcentagem de redução) para determinar qual é o mais eficaz ainda não foi realizado, mas uma análise de dados de 13.937 pacientes dos três estudos distintos sobre prevenção secundária com estatinas sugere que uma redução de >50% reduziria o risco incrementalmente, mesmo em pacientes com níveis de colesterol LDL <70 mg/dL.<sup>25</sup>



**Figura 3** – Box-plot do colesterol LDL antes e depois do infarto agudo do miocárdio. Teste t de Student:  $p < 0,05$ . IAM: Infarto agudo do miocárdio; colesterol LDL: Colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade).

**Tabela 3** – Média e diminuição do colesterol de lipoproteína de baixa densidade antes e depois do infarto agudo do miocárdio entre os 377 casos

| Variável                   | Média | DP    | p*     |
|----------------------------|-------|-------|--------|
| Antes do IAM (mg/dL)       | 128,0 | 42,7  | <0,001 |
| Após IAM (mg/dL)           | 92,2  | 36,9  |        |
| Redução (absoluta) (mg/dL) | 35,7  | 40,1  |        |
| Redução (relativa) (%)     | 24,3% | 28,4% |        |

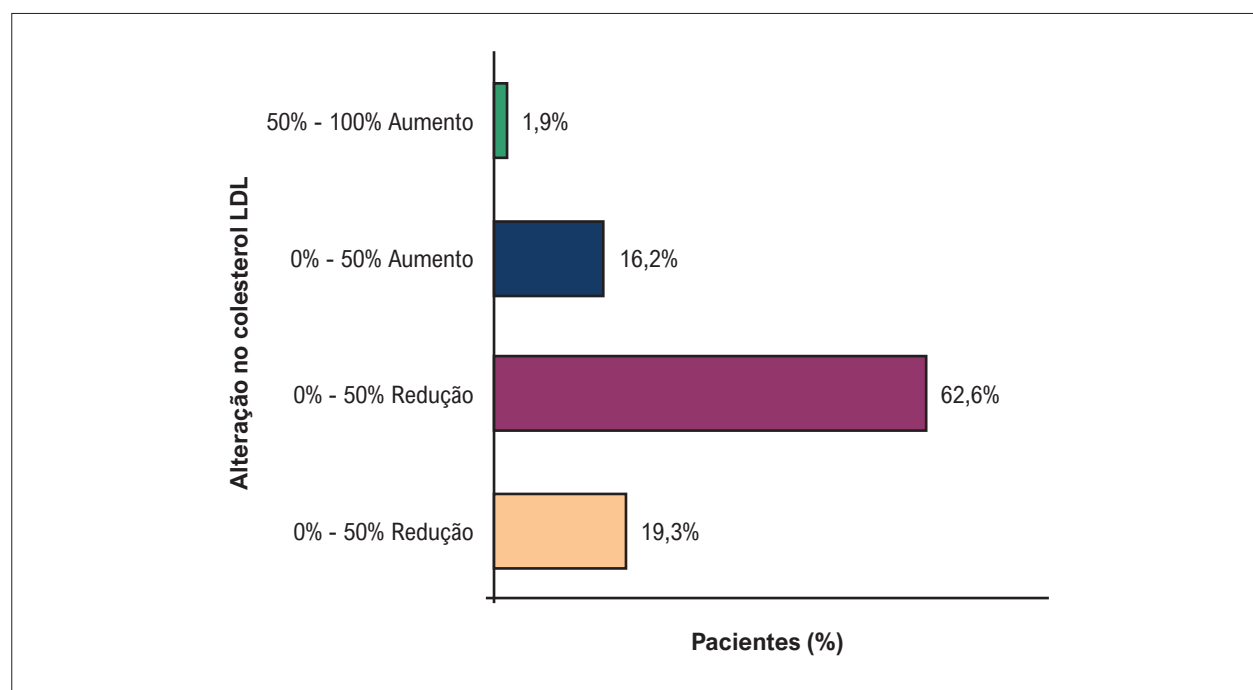
\*Teste t de Student pareado,  $p < 0,05$ . IAM: infarto agudo do miocárdio; DP: desvio padrão.

Na presente amostra, mais pacientes alcançaram níveis de colesterol LDL  $< 70$  mg/dL do que aqueles que alcançaram uma redução de  $> 50\%$ . Isso pode ser explicado pelo fato de o percentual de redução estar diretamente associado ao uso de altas doses de estatinas potentes. O acesso a esses medicamentos no sistema público de saúde brasileiro é restrito e a indisponibilidade desses medicamentos neste sistema é uma barreira reconhecida ao seu uso.<sup>26</sup> Há relatos de menor uso de medicamentos necessários para a prevenção secundária em países de baixa renda. Por exemplo, o estudo PURE relatou 66,5% e 3,3% do uso de estatinas para prevenção secundária em países de alta e baixa renda, respectivamente.<sup>27</sup>

Na época em que este estudo foi realizado, a 5ª Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose<sup>28</sup> recomendava metas de colesterol LDL abaixo de 70 mg/dL para pacientes com alto risco cardiovascular. Além disso, a

recomendação para reduzir o colesterol LDL em pelo menos 50% aparece apenas na diretriz brasileira de 2017.<sup>11</sup> As evidências atuais indicam que o benefício clínico não depende do tipo de estatina usada, mas sim da extensão da redução do colesterol LDL. Mais importante ainda é avaliar o risco cardiovascular do paciente e iniciar o tratamento visando a redução adequada do risco. Para pessoas de risco muito alto, uma meta de colesterol LDL de  $< 55$  mg/dL e uma redução de  $\geq 50\%$  do colesterol LDL basal deve ser alcançada.<sup>13</sup>

A American Association of Clinical Endocrinologists e o American College of Endocrinology propuseram uma meta de colesterol LDL de  $< 55$  mg/dL para uma nova categoria de risco denominada “risco extremo”.<sup>29</sup> Esta categoria se refere a pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica progressiva (DCAP), incluindo angina instável que persista mesmo após o alcance de um colesterol LDL de  $< 70$  mg/dL, ou DCAP



**Figura 4** – Distribuição dos pacientes de acordo com a alteração no colesterol LDL antes e depois do infarto agudo do miocárdio. LDL: Colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade).

cl clinicamente estável com diabetes, doença renal crônica estágio 3 ou 4 e/ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica, ou pacientes com histórico de DCAP prematura (<55 anos de idade para homens ou <65 anos de idade para mulheres). Neste estudo, apenas 7,4% dos pacientes atingiram níveis inferiores a 50 mg/dL após IAM.

Embora as diretrizes americanas recomendem a redução dos níveis de colesterol LDL em pelo menos 50% do nível basal em pacientes coronarianos,<sup>30</sup> as diretrizes europeias propõem uma meta de colesterol LDL de <55 mg/dL e uma redução mínima de 50% no colesterol LDL em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) documentada.<sup>13</sup> As diretrizes americanas e europeias recomendam o tratamento com uma combinação de medicamentos hipolipemiantes para atingir essas metas. No entanto, a diretriz americana concorda que o foco é a redução do colesterol LDL, principalmente com base em uma redução de >50% do valor basal, em vez de atingir os níveis-alvo específicos de colesterol LDL. No entanto, é importante destacar que os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) e a ezetimiba são aceitáveis em pacientes com IAM considerado de risco muito alto e com colesterol LDL ≥70 mg/dL em estatina com tolerância máxima.

Os resultados do estudo IMPROVE-IT mostraram que um número significativamente maior de pacientes com DAC tratados com estatina e ezetimiba alcançaram as metas de colesterol LDL em comparação com estatinas de maneira isolada.<sup>31</sup>

#### Limitações do Estudo

Esta análise tem várias limitações possíveis. Apenas uma minoria dos pacientes internados com IAM na rede pública de

saúde de Curitiba realizou exame de colesterol no ano seguinte ao IAM. Muitos pacientes que receberam tratamento em Curitiba provavelmente não eram da cidade. Portanto, a perda de seguimento ambulatorial foi significativa, pois esses pacientes retornaram às suas cidades de origem para acompanhamento médico e cuidados de prevenção secundária ou até mesmo interromperam o acompanhamento. Não foram obtidos dados sobre o colesterol LDL de pacientes que não receberam seguimento ambulatorial na rede pública de saúde de Curitiba. No entanto, a coorte de análise foi representativa de uma população real de Curitiba com infarto do miocárdio que sobreviveu à hospitalização. Por fim, a maior limitação deste estudo foi a ausência de dados sociodemográficos e medicamentosos, seja quanto ao uso (ou não) de estatinas, seja quanto às doses administradas antes e após o IAM.

#### Conclusão

Após o IAM, uma minoria de pacientes de alto risco cardiovascular atingiu as metas de colesterol LDL recomendadas nesta coorte de pacientes internados no sistema público de saúde da cidade de Curitiba. A semelhança entre os resultados deste estudo e os de estudos realizados em países com condições socioeconômicas muito diferentes sugere que outros fatores, provavelmente relacionados aos próprios médicos e pacientes, podem estar associados a esse cenário.

Concepção e desenho da pesquisa: Bernardi A, Urbano LO, Guarita-Souza LC, Baena CP, Faria-Neto JR; Obtenção de dados: Bernardi A, Urbano LO; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bernardi A,

Olandoski M, Guarita-Souza LC, Baena CP, Faria-Neto JR; Análise estatística: Olandoski M, Erbano LO, Faria-Neto JR; Redação do manuscrito: Bernardi A, Faria-Neto JR.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de André Bernardi pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba sob o número de protocolo 1.647.450. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

## Referências

1. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1736-88. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Sep;115(3):308-439. doi: 10.36660/abc.20200812.
3. Baena CP, Chowdhury R, Schio NA, Sabbag AE Jr, Guarita-Souza LS, Olandoski M, et al. Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections. *Heart* 2013;99:1359-64. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303617
4. Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Emberson J, Halsey J, et al. Prospective Studies C, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370(9602):1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
5. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
6. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa050461.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2004;350(14):1495-504.
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(15):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa040583.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
11. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
12. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, De Palma AS, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1785-822.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
14. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferrières J, Foody J, Wouter J, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 2009;120(1):28-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838466
15. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(8):824-35. doi: 10.1177/2047487318825350.
16. Murphy A, Faria-Neto JR, Al-Rasadi K, Blom D, Catapano A, Cuevas A, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap. *Glob Heart.* 2017;12(3):179-97 e5. doi: 10.1016/j.gheart.2017.03.002.
17. Massuda A, Hone T, Leles FAG, de Castro MC, Atun R. The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. *BMJ Glob Health* 2018;3(4):e000829. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000829.
18. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferrières J, Foody J, Jukema JW, Santos RD, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2 Investigators. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation.* 2009 Jul 7;120(1):28-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838466.
19. Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, Pereira AC, Mill JG, Alvim SM, Fonseca MJ, Almeida MC, Molina MC, Chor D, Schmidt MI, Ribeiro AL, Duncan BB, Bensenor IM. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol.* 2016 May-Jun;10(3):568-76. doi: 10.1016/j.jacl.2015.12.029.
20. Melloni C, Shah BR, Ou FS, Roe MT, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, et al. Lipid-lowering intensification and low-density lipoprotein cholesterol achievement from hospital admission to 1-year follow-up after an acute coronary syndrome event: results from the Medications Applied and Sustained Over Time (MAINTAIN) registry. *Am Heart J* 2010;160:1121-9, e1. doi: 10.1016/j.ahj.2010.09.008.
21. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Vander Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333(7578):1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.

22. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER. *Circulation* 2018;138(8):756-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309.
23. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168(5):682-9. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028.
24. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Baird Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
25. Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, Laskey R, Amarencu P, De Micco DA, et al. 2013 Cholesterol Guidelines Revisited: Percent LDL Cholesterol Reduction or Attained LDL Cholesterol Level or Both for Prognosis? *Am J Med* 2016;129(4):384-91. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.10.024
26. Banerjee A, Khandelwal S, Nambiar L, Saxena M, Peck V, Moniruzzaman M, et al. Health system barriers and facilitators to medication adherence for the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Open Heart* 2016;3(2):e000438. doi: 10.1136/openhrt-2016-000438.
27. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagheis G, Diaz R, et al. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *The Lancet* 2011;378(9798):1231-43. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
28. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013 101(4 Supl1):1-22. DOI: 10.5935/abc.2013S010
29. Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr* 2018;31(3):234-45. doi: 10.2337/ds18-0009.
30. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Bam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
31. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy AS, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132(13):1224-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381.



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

## Alcance de Metas de LDL-colesterol: Por que Falhamos e Como Podemos Melhorar?

*Achievement of LDL-cholesterol Targets: Why do We Fail, and How Can We Improve?*

Fernando Cesena<sup>1</sup> 

Cenocor,<sup>1</sup> Guarulhos, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Alcance das Metas de Colesterol LDL após Infarto Agudo do Miocárdio: Dados Reais do Sistema Público de Saúde da Cidade de Curitiba.

A doença aterosclerótica cardiovascular (DACV) continua sendo a primeira causa de morte no mundo e no Brasil.<sup>1,2</sup> Indivíduos com DACV prévia estão em maior risco de eventos subsequentes, e as diretrizes recomendam uma redução agressiva dos níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) para evitar desfechos ruins.<sup>3,4</sup>

No entanto, vários relatos de todo o mundo indicam uma lacuna entre as recomendações das diretrizes e a prática clínica, e grande parte da população, principalmente na prevenção secundária, vive com níveis de LDL-c acima dos considerados razoáveis para prevenir eventos.<sup>5-8</sup> De fato, a falta de adesão às terapias recomendadas pelas diretrizes foi independentemente associada a eventos cardiovasculares maiores em uma população brasileira após síndrome coronariana aguda.<sup>9</sup>

Nesse contexto, Bernardi et al. relatam os níveis de LDL-c após infarto do miocárdio na cidade de Curitiba-PR, Brasil. Os autores analisaram retrospectivamente pacientes admitidos por infarto do miocárdio em hospitais públicos entre 2008 e 2015. Entre 1.451 pacientes avaliados 33 meses em média após o evento, apenas 29% e 7% apresentaram nível de LDL-c <70 mg/dL e <50 mg/dL, respectivamente, enquanto o LDL-c foi  $\geq 100$  mg/dL em 36% da amostra.<sup>10</sup>

Essas valiosas informações lançam luz sobre um antigo debate: por que é tão difícil atingir as metas de LDL-c e como podemos melhorar? A resposta é nada menos que complexa e deve envolver várias partes.

Os médicos podem não conhecer as diretrizes, podem não concordar com elas ou podem temer níveis muito baixos de LDL-c. No entanto, a melhor evidência de ensaios clínicos randomizados apoia não apenas a eficácia, mas também a segurança da redução agressiva do LDL-c em pacientes de alto risco.<sup>4</sup> Alguns médicos são afetados pela inércia clínica. Outros podem achar que não há diferença substancial entre

manter o LDL-c <50, 70 ou 100 mg/dL. Vale lembrar que o impacto das estratégias preventivas na redução do risco absoluto aumenta com o tempo, diminuindo o número necessário para tratar (NNT) para prevenir um evento na perspectiva de longo prazo da DACV.

Por outro lado, os pacientes podem subestimar o risco e desconhecer as metas de LDL-c,<sup>11</sup> podem superestimar a eficácia de estratégias não farmacológicas e minimizar a necessidade de tratamento medicamentoso, podem não poder pagar os medicamentos ou simplesmente não aderir a eles por vários motivos, incluindo o desenvolvimento de sintomas musculares ou o medo exagerado de efeitos adversos. No entanto, é amplamente aceito que o efeito nocebo é altamente prevalente e uma verdadeira intolerância às estatinas é muito menos comum do que muitos podem pensar.<sup>4</sup>

Se o objetivo final é implementar terapias baseadas em evidências com sucesso, a educação médica continuada e campanhas públicas são essenciais, mas não suficientes. Medidas mais profundas, amplas e impactantes devem ser discutidas. Precisamos levar essa questão mais a sério.

Ações de valorização e resgate do método científico como motor central das decisões médicas seriam bem-vindas, servindo de contraponto às práticas alternativas e à pseudociência que têm conquistado a simpatia de tantas pessoas, inclusive médicos. As escolas médicas e os profissionais de saúde têm papel fundamental nesse processo.

É imperativo identificar corretamente as barreiras à implementação das diretrizes, que podem variar de acordo com a região, ambiente (prática pública versus privada, atenção primária versus especializada) ou condições socioeconômicas. Os fatores identificados devem ser alvos para programas de melhoria da qualidade. No Brasil, há bons exemplos a serem seguidos, como o programa Boas Práticas em Cardiologia adaptado do programa Get With The Guidelines da American Heart Association,<sup>12</sup> e intervenções de melhoria da qualidade testadas em ensaios randomizados por cluster.<sup>13, 14</sup>

No nível institucional, estabelecer métricas e metas de desempenho, auditorias independentes, programas de acreditação e modelos de pagamento baseados em valor são propostas que podem ser debatidas para melhorar a qualidade da assistência médica. Ao nível do médico, deve ser considerada a avaliação periódica da competência para exercer a Medicina.

### Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle; Infarto do Miocárdio; Hipercolesterolemia; Agentes Anticolesterolemiantes; Qualidade da Assistência à Saúde; Fatores de Risco

**Correspondência:** Fernando Cesena •

Cenocor. Rua Dr Ramos de Azevedo, 159, sala 1510. CEP 07012-020. Guarulhos, SP – Brasil  
E-mail: cesenaf@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20220288>

As tecnologias modernas precisam ser aproveitadas na busca pela melhoria da qualidade dos cuidados de saúde. É cada vez mais fácil identificar pacientes em risco que não atingem as metas de LDL-c ou não têm os lipídios plasmáticos dosados. Alertas automáticos por meio de telefones celulares ou e-mails incentivando esses indivíduos a procurar atendimento médico podem encontrar um lugar nesse contexto. Além disso, a telemedicina permite a integração entre a atenção básica e os centros especializados e pode ser útil para o manejo de casos mais complexos.

Por fim, todos os esforços mencionados acima são inúteis se o acesso ao tratamento farmacológico adequado permanecer restrito. No Brasil, a maioria dos indivíduos depende do sistema público de saúde e tem acesso apenas às

estatinas de menor potência.<sup>15</sup> Há uma necessidade urgente de facilitar a disponibilidade de atorvastatina, rosuvastatina e ezetimiba, pelo menos para aqueles que precisam delas para atingir as metas de LDL-c.

Em conclusão, o desenvolvimento de diretrizes é inútil se as recomendações não forem aplicadas à população. A implementação das melhores evidências científicas sobre a redução do LDL-c na prática clínica é um desafio. A educação médica e do paciente são os pilares para o sucesso, mas são necessárias atitudes mais abrangentes. Diferentes setores da sociedade, incluindo gestores de saúde, formuladores de políticas, sociedades médicas e conselhos de regulação profissional, devem assumir essa responsabilidade.

## Referências

1. 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.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
3. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune AN, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
5. Danchin N, Almahmeed W, Al-Rasadi K, Azuri J, Berrah A, Cuneo CA, et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(10):1087-94. doi: 10.1177/2047487318777079.
6. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1279-89. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
7. Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, Ballantyne CM, Liu Y, Gao Q, et al. Use of Lipid-Lowering Therapies Over 2 Years in GOULD, a Registry of Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the US. *JAMA Cardiol.* 2021;6(9):1-9. doi: 10.1001/jamacardio.2021.1810.
8. Silva PGMB, Berwanger O, Precoma DB, Cavalcante MA, Vilela-Martin JF, Figueiredo EL, et al. Evaluation of 1-Year Follow-up of Patients Included in the Registry of Clinical Practice in Patients at High Cardiovascular Risk (REACT). *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(1):108-16.
9. Silva P, Berwanger O, dos Santos ES, Sousa ACS, Cavalcante MA, de Andrade PB, et al. One year follow-up Assessment of Patients Included in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(6):995-1003. doi: 10.36660/abc.20190885.
10. Bernardi A, Olandoski M, Ermano LO, Guarita-Souza LC, Baena CP, Faria-Neto JR. Alcance das Metas de Colesterol LDL após Infarto Agudo do Miocárdio: Dados Reais do Sistema Público de Saúde da Cidade de Curitiba. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(6):1018-1025.
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):706-12. doi: 10.36660/abc.20190516.
12. Taniguchi FP, Bernardez-Pereira S, Silva SA, Ribeiro ALP, Morgan L, Curtis AB, et al. Implementation of a Best Practice in Cardiology (BPC) Program Adapted from Get With The Guidelines® in Brazilian Public Hospitals: Study Design and Rationale. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(1):92-9. doi: 10.36660/abc.20190393. Epub 2020
13. Machline-Carrion MJ, Soares RM, Damiani LP, Campos VB, Sampaio B, Fonseca FH, et al. Effect of a Multifaceted Quality Improvement Intervention on the Prescription of Evidence-Based Treatment in Patients at High Cardiovascular Risk in Brazil: The BRIDGE Cardiovascular Prevention Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(5):408-17. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0649.
14. Berwanger O, Guimarães HP, Laranjeira LN, Cavalcanti AB, Kodama AA, Zazula AD, et al. Effect of a multifaceted intervention on use of evidence-based therapies in patients with acute coronary syndromes in Brazil: the BRIDGE-ACS randomized trial. *JAMA.* 2012;307(19):2041-9. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0649.
15. Schmidt A, Moreira HT, Volpe GJ, Foschini VB, Lascala TF, Romano MMD, et al. Statins Prescriptions and Lipid Levels in a Tertiary Public Hospital. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(4):736-41. doi: 10.36660/abc.20190513.



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

# Carga de Doenças Cardiovasculares Atribuível aos Fatores de Risco nos Países de Língua Portuguesa: Dados do Estudo “Global Burden of Disease 2019”

*Burden of Cardiovascular Diseases Attributable to Risk Factors in Portuguese-Speaking Countries: Data from the “Global Burden of Disease 2019” Study*

Bruno Ramos Nascimento,<sup>1</sup> Luisa Campos Caldeira Brant,<sup>1</sup> André Dias Nassar Naback,<sup>1</sup> Guilherme Augusto Veloso,<sup>2</sup> Carisi Anne Polanczyk,<sup>3,4,5</sup> Antonio Luiz Pinho Ribeiro,<sup>1</sup> Deborah Carvalho Malta,<sup>6</sup> Albano Vicente Lopes Ferreira,<sup>7</sup> Gláucia Maria Moraes de Oliveira<sup>8</sup>

Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>1</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Estatística, Departamento de Estatística, Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>2</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Instituto Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde, IATS/CNPq,<sup>3</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>4</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,<sup>5</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>6</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Faculdade de Medicina, Universidade Katyavala Bwila,<sup>7</sup> Benguela – Angola

Universidade Federal do Rio de Janeiro,<sup>8</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** O impacto dos fatores de risco (FR) sobre a morbimortalidade por doença cardiovascular (DCV) na maioria dos países de língua portuguesa (PLP) é pouco conhecido.

**Objetivo:** Analisar a morbimortalidade por DCV atribuível aos FR e sua variação nos PLP de 1990 a 2019, a partir de estimativas do estudo Global Burden of Disease (GBD) 2019.

**Métodos:** Avaliamos as mudanças nos FR ocorridas no período, as taxas de mortalidade e os anos de vida perdidos por incapacidade (DALYs), padronizados por idade, entre 1990 e 2019. Realizou-se a correlação entre a variação percentual das taxas de mortalidade e o índice sociodemográfico (SDI) de cada PLP pelo método de Spearman. O valor  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** A pressão arterial sistólica (PAS) elevada foi o principal fator de risco para mortalidade e DALY por DCV para todos os PLP. A mortalidade por DCV mostrou uma tendência de redução em 2019, maior em Portugal (-66,6%, IC95% -71,0 - -61,2) e no Brasil (-49,8%, IC95% -52,5 - -47,1). Observou-se tendência à correlação inversa entre SDI e a variação percentual da mortalidade, que foi significativa para os riscos dietéticos ( $r = -0,70$ ,  $p = 0,036$ ), colesterol LDL elevado ( $r = -0,77$ ,  $p = 0,015$ ) e PAS elevada ( $r = -0,74$ ,  $p = 0,023$ ).

**Conclusões:** Além da PAS, os FR dietéticos e metabólicos justificaram uma maior variação da carga de DCV, correlacionada com o SDI nos PLP, sugerindo a necessidade de adoção de políticas de saúde adaptadas à realidade de cada país, visando a redução de seu impacto sobre a população.

**Palavras-chave:** Doença Cardiovascular; Fatores de Risco; Carga Global da Doença; Epidemiologia; Comunidade dos Países de Língua Portuguesa.

## Abstract

**Background:** The impact of risk factors (RF) on morbidity and mortality from cardiovascular disease (CVD) for most Portuguese-speaking countries (PSC) is little known.

**Objectives:** We aimed to analyze the morbidity and mortality from CVD attributable to RF and its variation, from 1990 to 2019, in PSC, based on estimates from the Global Burden of Disease (GBD) 2019 study.

**Correspondência:** Bruno Ramos Nascimento •

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - Rua Muzambinho 710/802.

CEP 30210-530, Serra, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: ramosnas@gmail.com

Artigo recebido em 17/08/2021, revisado em 19/10/2021, aceito em 08/12/2021

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210680>

**Methods:** We evaluated changes in cardiovascular RF, mortality rates and age-standardized disability-adjusted life years (DALYs) between 1990 and 2019. The correlation between percentage changes in mortality rates and the sociodemographic index (SDI) of each PSC was evaluated by the Spearman method. A  $p$ -value  $<0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** Elevated systolic blood pressure (SBP) was the main RF for mortality and DALYs for CVD for all PSC. Mortality from CVD showed a downward trend in 2019, more accentuated in Portugal (-66.6%, 95%CI -71.0 - -61.2) and in Brazil (-49.8%, 95%CI -52.5 - -47.1). There was a trend towards an inverse correlation between SDI and the percent change in mortality, which was significant for dietary risks ( $r=-0.70$ ,  $p=0.036$ ), high LDL cholesterol ( $r=-0.77$ ,  $p=0.015$ ) and high SBP ( $r=-0.74$ ,  $p=0.023$ ).

**Conclusions:** In addition to SBP, dietary and metabolic RF justified a greater variation in the burden of CVD correlated with SDI in the PSC, suggesting the need to adopt health policies adapted to the reality of each country, aiming to reduce their impact on population.

**Keywords:** Heart Defects, Congenital; Risk Factors; Global Burden of Disease; Epidemiology; Community of Portuguese-Speaking Countries.

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

## Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de morte no mundo, embora ainda não as sejam em muitos países de baixa e média renda, onde a transição epidemiológica ocorreu mais tardiamente.<sup>1</sup> No entanto, com o controle das doenças infecciosas e materno-infantis, além do aumento da expectativa de vida e da urbanização, a importância das DCVs tende a crescer nesses países, demandando uma adaptação dos sistemas de saúde. Em muitos países, já se evidencia um aumento da proporção das DCV no total de mortes por todas as causas.<sup>2,3</sup>

Além disso, as DCVs têm impactado significativamente na morbidade, sendo importantes causas de incapacidade e, conseqüentemente, de perda de anos de vida saudáveis.<sup>2,4</sup> Para se estabelecer estratégias de controle e prevenção das DCVs, é fundamental conhecer os principais fatores de risco (FR) cardiovasculares e suas prevalências. A hipertensão arterial e os fatores dietéticos continuam sendo os principais FR para DCV no mundo.<sup>4,5</sup> Entretanto, nos últimos anos, outros fatores vêm exercendo um papel progressivamente maior no desenvolvimento das DCVs, o índice de massa corporal (IMC) elevado, elevação na glicemia de jejum e níveis séricos de LDL- colesterol, consumo de álcool e disfunção renal.<sup>4</sup>

Os países de língua portuguesa (PLP) sofreram influências culturais de Portugal em diferentes intensidades, sendo o tipo de colonização e os modelos político-econômicos importantes determinantes de sua heterogeneidade.<sup>6</sup> Apesar de várias semelhanças socioculturais, são países com realidades socioeconômicas distintas, o que tem impacto direto sobre o padrão e as tendências temporais da carga de doenças. Dados apresentados em um estudo<sup>3</sup> de tendências na morbimortalidade por DCVs mostraram diferenças na importância relativa da carga de DCV nesses países. No entanto, os FR atribuíveis mais relevantes para as DCVs (hipertensão arterial e os fatores dietéticos) são comuns entre a maioria dos PLP.<sup>4</sup> A análise pormenorizada desses dados pode propiciar uma troca de informações entre os países no que concerne ações bem-sucedidas de enfrentamento às DCV, principalmente em relação ao controle dos principais FR e redução do seu impacto sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular.

O “Global Burden of Disease Study” (GBD) é um importante estudo epidemiológico observacional que utiliza métricas de

morbimortalidade relativas às principais doenças e fatores de risco em níveis global, nacional e regional. Um dos objetivos do GBD é compreender, por meio de avaliação de tendências, as mudanças no perfil das doenças que afetam as populações no século XXI, servindo também como um instrumento para tomada de decisão em políticas de saúde.<sup>4,7</sup> O objetivo do presente estudo foi analisar a tendência dos FR cardiovasculares e a carga das DCVs atribuível a esses FR entre 1990 e 2019, nos PLP, a partir de estimativas do estudo GBD 2019 do *Institute of Health Metrics and Evaluation* (IHME).<sup>8</sup>

## Métodos

### Países de língua portuguesa

Os PLP são os membros oficiais da Comunidade dos Países de Língua Portuguesa: Angola, Brasil, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Moçambique, Portugal e São Tomé e Príncipe, Timor-Leste e Guiné Equatorial.<sup>6</sup> A Guiné Equatorial, originalmente uma colônia portuguesa, tem três línguas oficiais (espanhola, francesa, e portuguesa) e é o membro mais recente da Comunidade, desde 2014. Considerando-se a influência portuguesa – em diferentes magnitudes – sobre traços socioculturais, hábitos e comportamentos em saúde, e sobre a organização dos sistemas de saúde, contrastando com a heterogeneidade no desenvolvimento socioeconômico, consideramos relevante o estudo dos FR cardiovasculares no grupo de PLP.

### Estimativas de Carga atribuível e Exposição aos Fatores de Risco

O GBD utiliza uma lista hierárquica de FR que são analisados em quatro níveis. O nível 1 estratifica os FR em três grupos: metabólicos, comportamentais e ambientais. Os FR do nível 1 são detalhados no nível 2, perfazendo 20 FR. Os níveis 3 e 4 avançam nesse detalhamento, sendo que ao todo, em 2019, o estudo GBD analisou no total 87 FR.<sup>4</sup> No estudo atual analisamos 12 FR, conforme Tabela 1. A opção por este grupo de FR deveu-se à sua associação epidemiológica mais robusta e bem estabelecida na literatura com a carga de doença e mortalidade por DCV, objetos deste estudo.

Particularmente para as estimativas do Brasil, mais de 200 fontes de dados foram incluídas, desde inquéritos nacionais, como a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito telefônico (VIGITEL), a Pesquisa Nacional por

Tabela 1 – Taxas de mortalidade padronizadas por idade

| Países | Mulheres                         |                       |                             | Homens                |                       |                          | Both                  |                       |
|--------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
|        | 1990                             | 2019                  | Variação percentual %       | 1990                  | 2019                  | Variação percentual %    | 1990                  | 2019                  |
| Angola | Fatores de risco                 |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | Todos os fatores de risco        |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 287,8 (201,2 ; 369,9)            | 246,7 (200,3 ; 300,0) | -14,6 (-37,4 ; 21,5)        | 338,1 (257,8 ; 411,9) | 274,3 (231,3 ; 327,8) | -18,9 (-37,2 ; 11,9)     | 314,4 (255,6 ; 375,7) | 260,2 (219,5 ; 310,4) |
|        | 94,2 (58,6 ; 133,9)              | 51,3 (35,5 ; 69,0)    | -45,5 (-63,0 ; -16,2)       | 122,0 (91,7 ; 156,3)  | 66,0 (49,5 ; 85,3)    | -45,9 (-60,8 ; -22,3)    | 108,4 (82,6 ; 140,8)  | 58,1 (43,1 ; 75,7)    |
|        | -0,1 ( -4,3 ; 4,2)               | 8,7 ( 2,4 ; 16,4)     | -11607,2 (-5407,9 ; 5127,9) | 4,5 ( -2,8 ; 13,0)    | 21,3 (12,4 ; 31,2)    | 367,8 (-3677,7 ; 4350,4) | 2,2 ( -2,5 ; 6,9)     | 14,1 ( 8,4 ; 21,3)    |
|        | 94,2 (59,0 ; 141,1)              | 74,6 (50,1 ; 112,6)   | -20,8 (-44,1 ; 16,8)        | 126,7 (91,0 ; 174,1)  | 92,8 (67,3 ; 131,2)   | -26,7 (-45,7 ; 3,1)      | 110,8 (81,0 ; 154,2)  | 83,2 (58,6 ; 120,5)   |
|        | Riscos dietéticos                |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 19,2 ( 4,1 ; 46,4)               | 40,1 ( 19,8 ; 64,9)   | 108,5 (17,6 ; 551,7)        | 19,2 ( 3,7 ; 48,5)    | 38,0 (17,7 ; 62,7)    | 97,8 (12,6 ; 533,9)      | 19,4 ( 4,0 ; 47,3)    | 39,5 (19,6 ; 63,8)    |
|        | Índice de massa corporal elevado |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 33,2 ( 17,6 ; 59,3)              | 42,4 (23,6 ; 70,1)    | 28,0 (-22,5 ; 116,4)        | 67,8 (41,9 ; 102,0)   | 79,6 (51,9 ; 115,9)   | 17,3 (-18,7 ; 85,7)      | 49,6 (32,2 ; 75,4)    | 58,4 (37,8 ; 87,3)    |
|        | Glicemia de jejum elevada        |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 40,9 (24,9 ; 63,3)               | 40,8 (25,0 ; 60,4)    | -0,2 (-32,5 ; 46,7)         | 51,8 (35,4 ; 73,3)    | 46,8 (31,4 ; 66,4)    | -9,7 (-34,4 ; 28,5)      | 46,8 (32,1 ; 66,3)    | 44,0 (28,6 ; 62,8)    |
|        | Colesterol LDL elevado           |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 216,1 (153,1 ; 284,2)            | 188,7 (148,2 ; 236,2) | -12,7 (-37,4 ; 27,4)        | 230,7 (171,4 ; 291,4) | 188,9 (154,6 ; 230,9) | -18,1 (-38,1 ; 15,3)     | 225,3 (178,2 ; 279,6) | 191,0 (156,9 ; 233,6) |
| Brasil | Fatores de risco                 |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | Todos os fatores de risco        |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 13,4 ( 8,2 ; 20,4)               | 15,0 (10,3 ; 20,8)    | 11,4 (-20,0 ; 64,3)         | 16,6 (11,2 ; 22,9)    | 16,7 (12,1 ; 22,3)    | 0,3 (-25,0 ; 39,7)       | 15,1 (10,4 ; 20,9)    | 15,9 (11,3 ; 21,6)    |
|        | 8,0 ( 3,1 ; 16,6)                | 9,0 ( 3,8 ; 18,0)     | 12,8 (-20,7 ; 67,8)         | 5,2 ( 1,4 ; 13,0)     | 5,7 ( 1,8 ; 14,1)     | 10,4 (-20,5 ; 64,7)      | 6,8 ( 2,6 ; 15,1)     | 7,8 ( 3,0 ; 16,4)     |
|        | 11,1 ( 5,3 ; 17,9)               | 8,8 ( 5,1 ; 13,4)     | -20,9 (-45,7 ; 31,0)        | 12,8 ( 6,8 ; 20,5)    | 9,5 ( 5,7 ; 14,9)     | -25,6 (-45,0 ; 10,4)     | 12,0 ( 6,2 ; 18,6)    | 9,2 ( 5,5 ; 14,1)     |
|        | Temperatura não ideal            |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 12,3 ( 4,7 ; 23,2)               | 11,6 ( 5,4 ; 19,7)    | -6,2 (-32,9 ; 45,1)         | 20,2 (10,9 ; 31,6)    | 17,2 (10,1 ; 25,6)    | -14,8 (-35,6 ; 19,2)     | 16,2 ( 8,1 ; 26,6)    | 14,0 ( 7,6 ; 21,8)    |
|        | Outros riscos ambientais         |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 13,1 ( 8,6 ; 18,3)               | 10,9 ( 7,9 ; 14,6)    | -16,4 (-44,1 ; 28,2)        | 58,3 (43,6 ; 73,5)    | 43,8 (34,9 ; 55,4)    | -24,9 (-45,5 ; 6,2)      | 35,4 (27,6 ; 43,9)    | 25,6 (20,2 ; 32,5)    |
|        | Tabagismo                        |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 259,5 (237,7 ; 274,8)            | 118,2 (103,9 ; 128,2) | -54,4 (-57,0 ; -52,2)       | 352,0 (318,1 ; 388,2) | 175,8 (161,3 ; 187,3) | -50,0 (-53,2 ; -47,4)    | 303,1 (282,6 ; 317,6) | 144,3 (130,8 ; 155,5) |
|        | 46,3 (34,4 ; 60,2)               | 10,8 ( 7,8 ; 13,9)    | -76,7 (-83,5 ; -67,8)       | 65,0 (46,7 ; 84,7)    | 16,6 (11,9 ; 21,8)    | -74,5 (-82,1 ; -64,2)    | 55,1 (40,4 ; 71,9)    | 13,4 ( 9,8 ; 17,6)    |
|        | -0,1 ( -1,7 ; 1,6)               | 0,2 ( -0,6 ; 1,2)     | -315,7 (-576,3 ; 511,4)     | 11,5 ( 5,8 ; 18,0)    | 6,5 ( 3,2 ; 9,9)      | -43,7 (-60,0 ; -19,6)    | 5,3 ( 2,4 ; 8,5)      | 3,0 ( 1,4 ; 4,8)      |
|        | Consumo de álcool                |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 95,1 (74,8 ; 121,0)              | 38,4 (29,3 ; 50,7)    | -59,6 (-63,8 ; -55,9)       | 144,9 (115,3 ; 181,6) | 65,7 (50,4 ; 84,1)    | -54,7 (-59,0 ; -50,5)    | 118,4 (94,6 ; 148,9)  | 50,7 (39,2 ; 65,7)    |
| Brasil | Fatores de risco                 |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | Todos os fatores de risco        |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 54,7 (32,2 ; 81,1)               | 36,2 (25,4 ; 48,4)    | -33,9 (-43,7 ; -16,7)       | 62,1 (32,4 ; 98,6)    | 47,9 (30,4 ; 66,8)    | -22,8 (-35,9 ; 6,2)      | 58,5 (32,7 ; 89,7)    | 41,8 (28,1 ; 56,8)    |
|        | Índice de massa corporal elevado |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 58,1 (38,4 ; 88,3)               | 27,2 (18,0 ; 41,6)    | -53,2 (-59,3 ; -46,1)       | 85,4 (58,1 ; 128,3)   | 47,1 (32,1 ; 68,6)    | -44,9 (-50,4 ; -37,8)    | 70,4 (47,4 ; 106,1)   | 35,9 (24,5 ; 53,0)    |
|        | Glicemia de jejum elevada        |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 72,9 (54,2 ; 97,8)               | 33,8 (25,0 ; 45,1)    | -53,7 (-56,9 ; -50,4)       | 105,7 (82,4 ; 133,6)  | 54,2 (42,3 ; 68,4)    | -48,8 (-52,1 ; -44,9)    | 88,6 (67,8 ; 114,8)   | 43,1 (33,4 ; 55,9)    |
|        | Colesterol LDL elevado           |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 161,6 (140,1 ; 182,2)            | 76,8 (64,8 ; 87,4)    | -52,5 (-56,0 ; -49,0)       | 212,6 (187,4 ; 236,0) | 113,0 (98,4 ; 126,1)  | -46,8 (-50,3 ; -43,3)    | 186,1 (163,8 ; 206,7) | 93,4 (80,2 ; 104,2)   |
|        | 21,9 (16,9 ; 27,2)               | 11,0 ( 8,6 ; 13,7)    | -49,7 (-53,4 ; -46,4)       | 29,3 (23,1 ; 35,8)    | 16,8 (13,2 ; 20,5)    | -42,9 (-47,0 ; -38,5)    | 25,5 (19,9 ; 31,3)    | 13,6 (10,8 ; 16,7)    |
|        | Distúrbio renal                  |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 25,1 (13,1 ; 38,0)               | 12,3 ( 7,4 ; 17,9)    | -50,9 (-56,7 ; -39,7)       | 27,0 (11,4 ; 46,7)    | 15,4 ( 7,9 ; 24,5)    | -42,9 (-50,3 ; -24,9)    | 26,1 (12,6 ; 41,4)    | 13,7 ( 7,6 ; 20,8)    |
|        | Baixo nível de atividade física  |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 8,7 ( 2,0 ; 13,7)                | 3,1 ( 0,9 ; 4,8)      | -64,0 (-78,6 ; -27,2)       | 11,0 ( 1,4 ; 17,5)    | 4,4 ( 0,9 ; 6,7)      | -60,3 (-83,9 ; -5,5)     | 9,8 ( 1,8 ; 15,4)     | 3,7 ( 0,8 ; 5,6)      |
|        | Temperatura não ideal            |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 8,7 ( 3,3 ; 14,5)                | 3,9 ( 1,5 ; 6,7)      | -55,7 (-59,4 ; -51,1)       | 17,5 ( 9,7 ; 25,5)    | 7,8 ( 4,1 ; 11,9)     | -55,3 (-60,2 ; -51,4)    | 12,7 ( 6,2 ; 19,5)    | 5,6 ( 2,6 ; 8,9)      |
|        | Outros riscos ambientais         |                       |                             |                       |                       |                          |                       |                       |
|        | 68,4 (60,9 ; 76,3)               | 19,9 (17,9 ; 22,1)    | -70,8 (-74,3 ; -67,1)       | 115,8 (108,7 ; 122,4) | 36,9 (33,8 ; 39,7)    | -68,1 (-70,7 ; -65,5)    | 90,6 (84,6 ; 96,5)    | 27,6 (25,5 ; 29,7)    |

|                  |                                    |                       |                       |                          |                       |                       |                       |                       |                       |                         |
|------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Cabo Verde       | Todos os fatores de risco          | 163,7 (142,5 ; 184,5) | 184,7 (152,9 ; 212,8) | 12,8 (-5,0 ; 33,2)       | 233,8 (204,9 ; 257,4) | 274,6 (245,8 ; 303,6) | 17,4 ( 3,5 ; 34,8)    | 192,1 (171,0 ; 209,8) | 222,6 (193,8 ; 247,8) | 15,9 ( 1,6 ; 32,0)      |
|                  | Polição do ar                      | 51,0 ( 41,4 ; 62,5)   | 44,5 ( 34,8 ; 55,0)   | -12,7 (-32,8 ; 13,7)     | 79,1 ( 66,8 ; 94,3)   | 75,6 (60,3 ; 90,9)    | -4,4 (-23,6 ; 16,4)   | 62,5 (52,7 ; 74,6)    | 57,8 (46,6 ; 69,3)    | -7,5 (-27,0 ; 15,3)     |
|                  | Consumo de álcool                  | 1,5 (-1,0 ; 4,5)      | 1,9 (-1,2 ; 5,5)      | 22,7 (-692,9 ; 1213,6)   | 6,2 ( -1,4 ; 11,2)    | 11,9 ( 5,4 ; 19,6)    | 93,5 (-1,3 ; 463,0)   | 3,5 ( 0,7 ; 6,5)      | 6,1 ( 2,1 ; 10,8)     | 75,1 (-33,1 ; 490,7)    |
|                  | Riscos dietéticos                  | 62,9 ( 48,6 ; 82,7)   | 64,1 ( 46,1 ; 89,3)   | 1,8 (-16,2 ; 22,4)       | 105,5 ( 82,9 ; 133,2) | 101,1 ( 76,7 ; 134,8) | -4,2 (-18,4 ; 13,1)   | 80,1 ( 63,1 ; 101,9)  | 79,7 ( 59,4 ; 108,0)  | -0,5 (-15,6 ; 15,9)     |
|                  | Índice de massa corporal elevado   | 24,3 ( 11,8 ; 39,0)   | 41,4 ( 26,5 ; 60,0)   | 70,3 ( 24,0 ; 174,8)     | 20,8 ( 7,1 ; 38,9)    | 53,3 ( 32,3 ; 79,4)   | 156,0 ( 80,8 ; 427,3) | 22,8 ( 9,8 ; 38,8)    | 47,1 ( 29,7 ; 68,4)   | 107,1 (55,0 ; 249,1)    |
|                  | Glicemia de jejum elevada          | 26,7 ( 15,4 ; 45,0)   | 59,1 ( 34,8 ; 92,6)   | 121,1 ( 57,8 ; 219,5)    | 41,5 ( 24,8 ; 69,3)   | 85,3 ( 54,4 ; 125,9)  | 105,5 ( 47,8 ; 189,0) | 32,6 ( 19,4 ; 53,9)   | 69,5 ( 43,1 ; 106,5)  | 113,3 ( 61,1 ; 187,2)   |
|                  | Colesterol LDL elevado             | 34,9 ( 23,2 ; 48,0)   | 43,4 ( 28,2 ; 61,3)   | 24,3 ( 2,9 ; 49,5)       | 56,5 ( 39,2 ; 76,3)   | 61,0 ( 41,8 ; 82,9)   | 8,0 (-7,1 ; 28,2)     | 43,5 ( 30,0 ; 59,2)   | 51,1 ( 34,7 ; 69,9)   | 17,4 ( 1,0 ; 35,2)      |
|                  | Pressão arterial sistólica elevada | 111,5 ( 90,3 ; 134,6) | 127,6 ( 98,1 ; 155,9) | 14,4 (-10,7 ; 44,5)      | 149,7 (123,5 ; 177,1) | 186,9 (156,5 ; 219,0) | 24,9 ( 5,9 ; 48,5)    | 127,0 (106,9 ; 148,8) | 153,2 (125,6 ; 179,6) | 20,7 ( 2,9 ; 41,8)      |
|                  | Disfunção renal                    | 11,2 ( 7,7 ; 15,1)    | 17,7 ( 12,3 ; 23,4)   | 58,4 (29,2 ; 96,6)       | 16,4 ( 10,9 ; 22,3)   | 24,4 ( 17,4 ; 31,7)   | 49,0 ( 26,4 ; 79,6)   | 13,3 ( 9,0 ; 17,9)    | 20,5 ( 14,7 ; 26,8)   | 54,6 ( 31,5 ; 85,0)     |
|                  | Baixo nível de atividade física    | 4,7 ( 1,7 ; 10,2)     | 6,7 ( 2,6 ; 14,1)     | 43,6 (16,1 ; 85,9)       | 5,5 ( 1,5 ; 14,5)     | 7,0 ( 2,1 ; 17,0)     | 26,3 (-1,4 ; 74,0)    | 5,0 ( 1,7 ; 11,8)     | 6,9 ( 2,5 ; 15,9)     | 37,5 ( 13,5 ; 77,5)     |
|                  | Temperatura não ideal              | 7,5 (-0,0 ; 15,6)     | 7,7 ( 2,0 ; 16,1)     | 2,3 (-33,1 ; 63,5)       | 11,0 ( 0,6 ; 22,5)    | 11,0 ( 2,5 ; 23,3)    | 0,0 (-39,7 ; 68,0)    | 8,9 ( 0,2 ; 18,3)     | 9,1 ( 2,2 ; 19,1)     | 1,9 (-31,6 ; 66,1)      |
|                  | Outros riscos ambientais           | 4,5 ( 1,1 ; 8,3)      | 4,8 ( 1,3 ; 8,7)      | 6,3 (-13,9 ; 42,5)       | 7,5 ( 2,6 ; 12,9)     | 8,0 ( 2,8 ; 14,0)     | 7,0 (-10,4 ; 27,1)    | 5,7 ( 1,7 ; 10,1)     | 6,1 ( 2,0 ; 10,9)     | 6,7 (-8,7 ; 27,0)       |
|                  | Tabagismo                          | 10,6 ( 8,3 ; 13,1)    | 7,8 ( 6,1 ; 9,7)      | -25,9 (-44,1 ; -2,7)     | 37,4 ( 32,5 ; 42,7)   | 28,9 (24,6 ; 33,5)    | -22,9 (-35,7 ; -7,0)  | 21,8 (19,1 ; 24,5)    | 16,9 (14,5 ; 19,8)    | -22,2 (-34,8 ; -6,2)    |
|                  | Todos os fatores de risco          | 312,2 (195,9 ; 439,0) | 231,1 (163,4 ; 304,0) | -26,0 (-55,7 ; 25,7)     | 401,8 (299,2 ; 494,7) | 211,0 (155,6 ; 269,7) | -47,5 (-61,9 ; -21,2) | 354,2 (266,7 ; 450,9) | 224,4 (171,1 ; 285,6) | -36,6 (-56,7 ; -10,7)   |
|                  | Polição do ar                      | 110,1 ( 61,0 ; 175,4) | 47,7 (28,7 ; 70,1)    | -56,7 (-77,8 ; -18,4)    | 155,9 (112,9 ; 206,2) | 49,0 ( 30,6 ; 70,4)   | -68,6 (-81,7 ; -48,4) | 130,9 (92,0 ; 181,6)  | 48,4 (30,5 ; 69,4)    | -63,0 (-79,1 ; -41,8)   |
| Guiné Equatorial | Consumo de álcool                  | 0,9 (-4,5 ; 7,1)      | 6,4 (-0,2 ; 15,1)     | 607,8 (-3342,7 ; 3175,8) | 7,6 (-3,2 ; 19,9)     | 13,7 ( 5,2 ; 23,5)    | 80,7 (-77,6 ; 147,9)  | 3,8 (-3,0 ; 11,4)     | 9,3 ( 2,6 ; 17,0)     | 148,5 (-240,6 ; 2496,0) |
|                  | Riscos dietéticos                  | 97,6 ( 54,9 ; 161,4)  | 65,3 ( 38,5 ; 104,8)  | -33,1 (-59,7 ; 15,0)     | 146,3 (100,8 ; 204,3) | 65,3 ( 42,2 ; 98,3)   | -55,4 (-69,0 ; -33,0) | 119,6 ( 82,7 ; 171,8) | 65,7 ( 41,8 ; 101,7)  | -45,0 (-62,8 ; -20,8)   |
|                  | Índice de massa corporal elevado   | 27,2 ( 7,2 ; 59,7)    | 68,2 ( 40,0 ; 104,7)  | 150,9 (20,1 ; 665,3)     | 24,2 ( 4,8 ; 59,4)    | 55,5 ( 31,8 ; 86,2)   | 128,9 ( 9,4 ; 813,1)  | 26,1 ( 6,3 ; 58,3)    | 63,5 (38,5 ; 97,1)    | 143,0 ( 18,3 ; 670,7)   |
|                  | Glicemia de jejum elevada          | 33,9 ( 17,0 ; 60,7)   | 44,1 ( 25,0 ; 74,9)   | 30,0 (-29,6 ; 140,1)     | 74,7 ( 44,3 ; 116,1)  | 63,3 ( 39,1 ; 97,4)   | -15,2 (-44,9 ; 36,4)  | 51,0 ( 32,5 ; 77,6)   | 51,8 ( 31,1 ; 80,7)   | 1,5 (-35,4 ; 50,4)      |
|                  | Colesterol LDL elevado             | 45,1 ( 23,6 ; 74,6)   | 39,9 ( 21,4 ; 61,7)   | -11,6 (-48,6 ; 55,4)     | 63,2 ( 42,2 ; 89,2)   | 36,1 ( 22,2 ; 54,1)   | -42,9 (-60,6 ; -11,8) | 53,8 ( 34,5 ; 78,9)   | 38,7 ( 22,3 ; 59,0)   | -28,0 (-54,0 ; 5,2)     |
|                  | Pressão arterial sistólica elevada | 232,7 (145,3 ; 329,7) | 179,8 (124,1 ; 241,0) | -22,7 (-55,2 ; 33,7)     | 273,3 (195,5 ; 347,1) | 149,3 (105,4 ; 194,7) | -45,4 (-61,3 ; -17,6) | 253,5 (187,1 ; 327,0) | 168,9 (124,5 ; 218,2) | -33,4 (-54,9 ; -3,9)    |
|                  | Disfunção renal                    | 14,7 ( 8,0 ; 23,8)    | 16,2 (10,0 ; 24,0)    | 10,2 (-35,3 ; 95,5)      | 20,0 ( 13,5 ; 27,8)   | 14,0 ( 9,3 ; 19,5)    | -30,3 (-50,9 ; 3,2)   | 17,2 (11,4 ; 24,7)    | 15,4 (10,1 ; 21,8)    | -10,3 (-40,9 ; 29,9)    |
|                  | Baixo nível de atividade física    | 8,6 ( 3,0 ; 19,0)     | 10,5 ( 4,4 ; 20,2)    | 21,1 (-27,8 ; 119,4)     | 6,1 ( 1,7 ; 15,4)     | 5,9 ( 1,9 ; 13,5)     | -3,8 (-39,6 ; 63,1)   | 7,8 ( 2,8 ; 16,9)     | 8,8 ( 3,5 ; 17,4)     | 12,0 (-28,4 ; 76,1)     |
|                  | Temperatura não ideal              | 7,4 (-1,1 ; 18,0)     | 4,0 ( 0,6 ; 9,8)      | -45,8 (-78,1 ; 9,3)      | 9,4 (-0,2 ; 22,5)     | 3,5 ( 0,5 ; 8,9)      | -62,6 (-95,2 ; -30,8) | 8,4 (-0,8 ; 19,5)     | 3,9 ( 0,6 ; 9,6)      | -54,0 (-78,8 ; -13,0)   |
|                  | Outros riscos ambientais           | 19,6 ( 9,4 ; 35,3)    | 12,8 ( 6,5 ; 21,1)    | -35,1 (-61,2 ; 8,7)      | 35,5 ( 21,3 ; 51,7)   | 15,2 ( 8,9 ; 22,8)    | -57,4 (-69,5 ; -38,5) | 26,6 (15,7 ; 40,7)    | 13,7 ( 7,7 ; 21,3)    | -48,4 (-64,0 ; -28,0)   |
|                  | Tabagismo                          | 10,3 ( 6,1 ; 16,0)    | 6,2 ( 3,9 ; 9,2)      | -40,0 (-65,6 ; 7,2)      | 66,3 ( 47,2 ; 86,9)   | 27,3 ( 18,5 ; 38,1)   | -58,9 (-72,9 ; -36,6) | 35,0 ( 25,9 ; 45,4)   | 14,9 (10,3 ; 20,7)    | -57,4 (-71,3 ; -36,8)   |

|              |                                    |                       |                       |                        |                       |                       |                           |                       |                       |                           |
|--------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| Guiné-Bissau | Todos os fatores de risco          | 284.9 (210.9 ; 356.1) | 300.9 (236.2 ; 378.4) | 5.6 (-22.2 ; 46.2)     | 377.0 (298.8 ; 461.9) | 341.4 (278.3 ; 408.3) | -9.5 (-30.7 ; 19.7)       | 329.8 (270.3 ; 392.1) | 320.6 (258.7 ; 396.1) | -2.8 (-24.5 ; 26.0)       |
|              | Polição do ar                      | 116.1 (78.7 ; 161.0)  | 103.8 (77.5 ; 134.4)  | -10.6 (-35.2 ; 27.9)   | 161.3 (116.7 ; 216.6) | 125.4 (98.1 ; 154.8)  | -22.3 (-42.2 ; 6.5)       | 138.2 (103.2 ; 182.1) | 114.0 (88.8 ; 142.8)  | -17.5 (-37.7 ; 11.4)      |
|              | Consumo de álcool                  | 2.6 (-1.4 ; 7.3)      | 2.1 (-1.8 ; 7.3)      | -17.6 (-567.9 ; 611.3) | 14.2 ( 5.2 ; 24.2)    | 11.8 ( 3.7 ; 21.9)    | -16.7 (-63.9 ; 85.5)      | 8.2 ( 2.7 ; 14.4)     | 6.4 ( 1.4 ; 12.7)     | -20.9 (-81.3 ; 97.5)      |
|              | Riscos dietéticos                  | 107.8 (71.4 ; 153.9)  | 111.0 (77.2 ; 162.2)  | 3.0 (-25.6 ; 45.6)     | 165.2 (118.0 ; 222.6) | 141.1 (103.9 ; 192.1) | -14.6 (-35.6 ; 15.1)      | 135.1 (98.5 ; 186.1)  | 124.6 (90.2 ; 173.8)  | -7.8 (-29.8 ; 21.3)       |
|              | Índice de massa corporal elevado   | 36.3 (14.0 ; 67.4)    | 58.1 (30.4 ; 92.6)    | 59.7 ( 7.6 ; 191.7)    | 27.2 ( 7.6 ; 59.8)    | 41.7 (16.3 ; 74.4)    | 53.5 (-0.2 ; 216.2)       | 32.0 (11.2 ; 62.9)    | 51.0 (25.4 ; 85.8)    | 59.3 (11.3 ; 181.6)       |
|              | Glicemia de jejum elevada          | 33.0 (19.5 ; 55.8)    | 68.8 (41.2 ; 109.3)   | 108.5 (33.7 ; 235.3)   | 51.1 (31.1 ; 84.5)    | 81.5 (48.9 ; 127.5)   | 59.5 ( 7.0 ; 145.4)       | 41.5 (26.5 ; 65.9)    | 74.0 (46.3 ; 114.7)   | 78.4 (25.1 ; 152.6)       |
|              | Colesterol LDL elevado             | 48.5 (30.5 ; 74.6)    | 58.8 (38.4 ; 84.2)    | 21.5 (-16.1 ; 76.4)    | 68.1 (45.1 ; 97.7)    | 69.3 (47.8 ; 94.4)    | 1.7 (-25.0 ; 41.2)        | 57.8 (39.1 ; 82.7)    | 63.9 (42.8 ; 88.4)    | 10.4 (-17.9 ; 50.7)       |
|              | Pressão arterial sistólica elevada | 194.4 (137.7 ; 255.5) | 212.7 (159.7 ; 275.9) | 9.4 (-21.2 ; 57.1)     | 233.4 (176.8 ; 295.8) | 225.7 (174.4 ; 280.9) | -3.3 (-28.5 ; 32.7)       | 214.0 (168.0 ; 264.6) | 220.4 (171.5 ; 277.2) | 3.0 (-22.5 ; 35.5)        |
|              | Disfunção renal                    | 19.2 (13.0 ; 26.7)    | 24.2 (17.2 ; 33.5)    | 26.2 (-8.1 ; 78.2)     | 24.4 (16.6 ; 33.8)    | 25.9 (18.2 ; 35.0)    | 6.2 (-19.7 ; 42.9)        | 21.7 (15.6 ; 29.0)    | 25.1 (18.3 ; 34.1)    | 15.5 (-11.5 ; 52.2)       |
|              | Baixo nível de atividade física    | 6.3 ( 2.3 ; 14.0)     | 7.5 ( 2.9 ; 16.4)     | 20.3 (-16.3 ; 73.0)    | 8.1 ( 2.2 ; 20.4)     | 7.8 ( 2.3 ; 19.1)     | -2.8 (-26.5 ; 35.7)       | 7.1 ( 2.4 ; 16.7)     | 7.7 ( 2.8 ; 17.5)     | 8.4 (-17.2 ; 44.5)        |
| Moçambique   | Temperatura não ideal              | 8.4 (-23.0 ; 18.2)    | 9.5 ( 2.5 ; 17.7)     | 13.1 (-159.3 ; 104.1)  | 11.5 (-34.1 ; 23.8)   | 10.8 ( 1.1 ; 18.2)    | -5.8 (-159.8 ; 47.8)      | 9.9 (-27.3 ; 20.4)    | 10.1 ( 1.7 ; 17.8)    | 2.4 (-163.6 ; 60.8)       |
|              | Outros riscos ambientais           | 12.5 ( 5.3 ; 21.2)    | 14.7 ( 7.2 ; 23.9)    | 17.3 (-14.5 ; 71.4)    | 23.1 (12.9 ; 35.0)    | 22.4 (13.6 ; 32.9)    | -2.8 (-27.3 ; 32.9)       | 17.6 ( 9.4 ; 26.9)    | 18.1 (10.0 ; 27.6)    | 3.0 (-21.8 ; 37.3)        |
|              | Tabagismo                          | 12.2 ( 8.6 ; 16.4)    | 10.9 ( 7.9 ; 14.5)    | -10.7 (-40.0 ; 29.7)   | 48.9 (36.7 ; 64.1)    | 32.8 (25.4 ; 40.7)    | -33.0 (-52.6 ; -5.2)      | 29.9 (23.1 ; 36.5)    | 20.9 (16.2 ; 26.4)    | -30.3 (-50.1 ; -4.3)      |
|              | Todos os fatores de risco          | 251.3 (203.0 ; 301.4) | 247.6 (192.6 ; 324.9) | -1.5 (-26.5 ; 31.6)    | 288.1 (234.5 ; 345.8) | 370.1 (311.7 ; 432.8) | 28.4 ( 2.6 ; 61.0)        | 270.8 (228.0 ; 315.3) | 304.8 (246.3 ; 373.7) | 12.6 (-11.7 ; 41.3)       |
|              | Polição do ar                      | 96.2 (68.5 ; 136.1)   | 79.0 (57.2 ; 109.2)   | -17.9 (-41.6 ; 17.1)   | 119.3 (88.9 ; 165.1)  | 134.1 (107.1 ; 163.5) | 12.4 (-16.9 ; 49.3)       | 107.7 (80.7 ; 146.4)  | 104.2 (80.7 ; 133.0)  | -3.3 (-28.7 ; 29.2)       |
|              | Consumo de álcool                  | -1.0 (-2.4 ; 0.5)     | -0.8 (-3.5 ; 2.0)     | -26.8 (-844.2 ; 623.6) | -0.8 (-5.3 ; 3.8)     | 3.4 (-6.0 ; 13.8)     | -507.8 (-3041.8 ; 2468.5) | -0.9 (-3.3 ; 1.5)     | 1.2 (-3.5 ; 6.3)      | -226.5 (-3065.6 ; 2361.7) |
|              | Riscos dietéticos                  | 94.9 (56.2 ; 147.7)   | 85.8 (48.2 ; 140.9)   | -9.6 (-35.2 ; 22.8)    | 123.1 (80.9 ; 180.3)  | 135.1 (91.4 ; 192.8)  | 9.8 (-18.0 ; 43.2)        | 108.7 (70.0 ; 161.6)  | 108.4 (68.2 ; 163.7)  | -0.3 (-23.8 ; 28.3)       |
|              | Índice de massa corporal elevado   | 17.8 ( 4.5 ; 40.2)    | 41.5 (20.3 ; 70.2)    | 132.9 (35.3 ; 494.2)   | 15.5 ( 3.0 ; 38.3)    | 49.7 (21.6 ; 84.9)    | 219.9 (89.5 ; 870.9)      | 16.9 ( 3.9 ; 39.9)    | 46.1 (21.2 ; 77.5)    | 172.9 (63.8 ; 609.2)      |
|              | Glicemia de jejum elevada          | 23.7 (14.2 ; 41.7)    | 34.7 (18.7 ; 61.9)    | 46.0 (-20.0 ; 145.4)   | 43.0 (25.6 ; 67.2)    | 89.3 (57.9 ; 132.1)   | 107.8 (45.6 ; 204.7)      | 32.2 (20.1 ; 50.4)    | 57.0 (36.5 ; 87.5)    | 76.9 (25.5 ; 151.2)       |
|              | Colesterol LDL elevado             | 30.0 (19.1 ; 45.8)    | 35.1 (20.1 ; 54.2)    | 16.9 (-18.9 ; 61.2)    | 41.1 (28.1 ; 61.4)    | 62.4 (43.1 ; 88.1)    | 52.0 (14.1 ; 104.3)       | 35.4 (24.3 ; 51.8)    | 47.4 (31.1 ; 69.0)    | 34.0 ( 2.8 ; 74.7)        |

|            |                                    |                       |                       |                        |                       |                       |                           |                       |                       |                           |
|------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| Moçambique | Pressão arterial sistólica elevada | 180.7 (139.6 ; 229.1) | 185.7 (138.5 ; 247.4) | 2.8 (-25.6 ; 42.5)     | 183.1 (149.7 ; 235.2) | 264.3 (213.7 ; 319.3) | 36.9 ( 5.2 ; 75.0)        | 188.8 (153.3 ; 228.7) | 224.1 (177.4 ; 281.8) | 18.7 (-9.1 ; 51.3)        |
|            | Disfunção renal                    | 11.8 ( 8.5 ; 16.3)    | 14.7 (10.1 ; 20.8)    | 24.3 (-10.0 ; 69.5)    | 14.8 (10.8 ; 20.1)    | 23.6 (17.7 ; 31.1)    | 59.8 (23.9 ; 103.7)       | 13.3 ( 9.8 ; 17.8)    | 18.8 (13.8 ; 25.3)    | 41.4 ( 8.8 ; 79.9)        |
|            | Baixo nível de atividade física    | 2.0 ( 0.7 ; 5.1)      | 2.4 ( 0.8 ; 6.2)      | 18.0 (-20.2 ; 70.2)    | 2.1 ( 0.7 ; 5.7)      | 3.2 ( 1.0 ; 8.7)      | 52.3 ( 9.0 ; 106.7)       | 2.1 ( 0.7 ; 5.4)      | 2.8 ( 1.0 ; 7.3)      | 33.0 (-2.5 ; 77.4)        |
|            | Temperatura não ideal              | 8.2 ( 3.9 ; 13.0)     | 7.6 ( 4.2 ; 12.1)     | -7.5 (-34.6 ; 39.0)    | 9.4 ( 4.7 ; 15.2)     | 11.1 ( 6.3 ; 17.5)    | 18.3 (-11.8 ; 70.2)       | 8.8 ( 4.3 ; 14.1)     | 9.2 ( 5.2 ; 14.7)     | 4.6 (-22.7 ; 52.5)        |
|            | Outros riscos ambientais           | 13.7 ( 6.6 ; 23.4)    | 14.3 ( 7.7 ; 23.9)    | 5.0 (-21.6 ; 43.2)     | 32.9 (22.7 ; 46.2)    | 36.4 (25.1 ; 49.3)    | 10.6 (-12.4 ; 38.7)       | 22.5 (14.4 ; 33.7)    | 23.4 (14.8 ; 34.6)    | 4.0 (-18.1 ; 30.6)        |
|            | Tabagismo                          | 11.4 ( 8.3 ; 15.5)    | 10.6 ( 7.3 ; 14.8)    | -7.7 (-40.2 ; 38.0)    | 43.8 (33.7 ; 55.6)    | 50.6 (39.6 ; 63.5)    | 15.4 (-13.7 ; 55.1)       | 26.7 (21.3 ; 32.6)    | 28.2 (21.9 ; 35.4)    | 5.4 (-21.1 ; 41.0)        |
|            | Todos os fatores de risco          | 251.3 (203.0 ; 301.4) | 247.6 (192.6 ; 324.9) | -1.5 (-26.5 ; 31.6)    | 288.1 (234.5 ; 345.8) | 370.1 (311.7 ; 432.8) | 28.4 ( 2.6 ; 61.0)        | 270.8 (228.0 ; 315.3) | 304.8 (246.3 ; 373.7) | 12.6 (-11.7 ; 41.3)       |
|            | Polição do ar                      | 96.2 (68.5 ; 136.1)   | 79.0 (57.2 ; 109.2)   | -17.9 (-41.6 ; 17.1)   | 119.3 (88.9 ; 165.1)  | 134.1 (107.1 ; 163.5) | 12.4 (-16.9 ; 49.3)       | 107.7 (80.7 ; 146.4)  | 104.2 (80.7 ; 133.0)  | -3.3 (-28.7 ; 29.2)       |
|            | Consumo de álcool                  | -1.0 (-2.4 ; 0.5)     | -0.8 (-3.5 ; 2.0)     | -26.8 (-844.2 ; 623.6) | -0.8 (-5.3 ; 3.8)     | 3.4 (-6.0 ; 13.8)     | -507.8 (-3041.8 ; 2468.5) | -0.9 (-3.3 ; 1.5)     | 1.2 (-3.5 ; 6.3)      | -226.5 (-3065.6 ; 2361.7) |
|            | Riscos dietéticos                  | 94.9 (56.2 ; 147.7)   | 85.8 (48.2 ; 140.9)   | -9.6 (-35.2 ; 22.8)    | 123.1 (80.9 ; 180.3)  | 135.1 (91.4 ; 192.8)  | 9.8 (-18.0 ; 43.2)        | 108.7 (70.0 ; 161.6)  | 108.4 (68.2 ; 163.7)  | -0.3 (-23.8 ; 28.3)       |

Artigo Original

|                     |                                    |                       |                       |                         |                       |                       |                       |                       |                       |                       |
|---------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Portugal            | Todos os fatores de risco          | 255,9 (229,2 ; 276,1) | 83,8 ( 71,0 ; 93,8)   | -67,3 (-70,3 ; -64,6)   | 358,4 (336,7 ; 378,3) | 124,2 (112,3 ; 133,7) | -65,3 (-67,6 ; -63,2) | 299,9 (275,5 ; 319,2) | 102,0 (89,8 ; 111,5)  | -66,0 (-68,3 ; -63,9) |
|                     | Polição do ar                      | 21,3 ( 7,7 ; 38,2)    | 3,1 ( 1,8 ; 4,6)      | -85,3 (-92,6 ; -64,5)   | 30,6 ( 10,1 ; 55,6)   | 5,2 ( 3,0 ; 7,6)      | -82,9 (-91,5 ; -56,4) | 25,4 ( 8,8 ; 46,0)    | 4,1 ( 2,4 ; 5,9)      | -83,9 (-91,9 ; -60,0) |
|                     | Consumo de álcool                  | 7,4 ( 1,9 ; 13,3)     | 1,7 ( 0,4 ; 3,3)      | -76,7 (-90,7 ; -55,8)   | 42,1 ( 26,6 ; 57,0)   | 12,1 ( 7,4 ; 16,9)    | -71,3 (-77,0 ; -65,3) | 20,7 ( 14,0 ; 27,6)   | 5,9 ( 3,8 ; 8,2)      | -71,4 (-77,9 ; -64,1) |
|                     | Riscos dietéticos                  | 81,0 ( 66,4 ; 97,7)   | 26,4 ( 20,8 ; 33,1)   | -67,5 (-70,7 ; -63,7)   | 123,9 (102,0 ; 150,3) | 45,5 (36,5 ; 56,7)    | -63,3 (-66,5 ; -59,8) | 99,7 ( 82,6 ; 120,2)  | 34,9 (28,2 ; 43,5)    | -65,0 (-67,7 ; -61,7) |
|                     | Índice de massa corporal elevado   | 38,0 ( 20,3 ; 58,4)   | 15,8 ( 9,3 ; 23,6)    | -58,5 (-65,5 ; -45,3)   | 47,7 ( 21,5 ; 78,0)   | 22,1 (11,5 ; 34,2)    | -53,6 (-60,3 ; -38,4) | 42,8 (21,6 ; 67,6)    | 18,9 ( 10,6 ; 28,7)   | -55,9 (-61,9 ; -42,4) |
|                     | Glicemia de jejum elevada          | 57,2 ( 34,6 ; 99,7)   | 26,7 ( 16,3 ; 43,3)   | -53,3 (-68,0 ; -34,2)   | 72,3 ( 47,1 ; 118,4)  | 40,5 (27,1 ; 60,9)    | -44,0 (-59,2 ; -25,7) | 64,0 ( 40,9 ; 103,3)  | 32,7 (21,3 ; 51,3)    | -48,9 (-61,3 ; -33,1) |
|                     | Colesterol LDL elevado             | 76,8 ( 48,5 ; 118,7)  | 23,8 ( 14,8 ; 36,1)   | -69,0 (-72,4 ; -65,3)   | 112,6 ( 79,6 ; 160,9) | 38,1 ( 27,7 ; 51,6)   | -66,2 (-69,6 ; -62,6) | 92,5 ( 62,4 ; 137,0)  | 30,3 ( 20,8 ; 43,1)   | -67,2 (-70,3 ; -63,8) |
|                     | Pressão arterial sistólica elevada | 152,8 (116,8 ; 187,4) | 48,7 ( 37,7 ; 59,6)   | -68,2 (-74,7 ; -60,0)   | 212,5 (177,4 ; 248,0) | 73,0 ( 61,9 ; 85,3)   | -65,7 (-70,3 ; -60,7) | 179,0 (147,4 ; 210,6) | 59,8 ( 49,6 ; 70,1)   | -66,6 (-71,0 ; -61,2) |
|                     | Disfunção renal                    | 23,7 ( 16,9 ; 30,3)   | 8,2 ( 5,7 ; 10,6)     | -65,6 (-69,3 ; -61,9)   | 28,9 ( 22,0 ; 35,8)   | 10,2 ( 7,7 ; 12,8)    | -64,6 (-67,6 ; -61,4) | 26,1 ( 19,3 ; 32,8)   | 9,1 ( 6,7 ; 11,6)     | -65,0 (-68,1 ; -61,8) |
|                     | Baixo nível de atividade física    | 20,0 ( 8,2 ; 36,7)    | 6,8 ( 2,9 ; 11,9)     | -66,2 (-72,1 ; -57,6)   | 20,0 ( 6,2 ; 41,6)    | 7,2 ( 2,4 ; 13,7)     | -64,2 (-71,1 ; -52,8) | 20,4 ( 7,8 ; 38,8)    | 7,1 ( 2,8 ; 12,7)     | -65,4 (-70,9 ; -57,5) |
|                     | Temperatura não ideal              | 29,1 ( 23,8 ; 34,7)   | 8,9 ( 7,1 ; 10,8)     | -69,4 (-72,1 ; -67,3)   | 38,5 ( 31,6 ; 45,9)   | 12,3 (10,0 ; 14,8)    | -68,1 (-70,1 ; -66,1) | 33,1 ( 27,2 ; 39,5)   | 10,4 ( 8,4 ; 12,5)    | -68,5 (-70,6 ; -66,6) |
|                     | Outros riscos ambientais           | 10,4 ( 5,0 ; 16,0)    | 3,4 ( 1,6 ; 5,4)      | -67,5 (-72,3 ; -62,0)   | 23,6 ( 15,4 ; 32,3)   | 7,4 ( 4,6 ; 10,5)     | -68,5 (-72,4 ; -65,1) | 15,7 ( 9,3 ; 22,3)    | 5,0 ( 2,9 ; 7,4)      | -68,0 (-71,7 ; -64,3) |
|                     | Tabagismo                          | 26,6 ( 23,2 ; 30,4)   | 6,0 ( 5,2 ; 6,8)      | -77,6 (-80,8 ; -74,1)   | 87,2 ( 81,5 ; 93,1)   | 24,0 (22,2 ; 25,9)    | -72,5 (-74,8 ; -70,2) | 52,2 ( 48,6 ; 55,6)   | 14,0 (12,9 ; 15,1)    | -73,2 (-75,4 ; -70,8) |
|                     | Todos os fatores de risco          | 240,9 (206,0 ; 272,8) | 272,0 (212,5 ; 326,4) | 12,9 (-8,6 ; 39,1)      | 224,4 (186,5 ; 263,0) | 260,1 (217,3 ; 295,7) | 15,9 (-5,5 ; 41,8)    | 230,6 (197,7 ; 262,7) | 267,1 (219,4 ; 304,8) | 15,8 (-3,4 ; 38,6)    |
| São Tomé e Príncipe | Polição do ar                      | 87,9 ( 72,5 ; 107,3)  | 73,5 ( 54,9 ; 93,9)   | -16,4 (-36,4 ; 10,2)    | 80,8 ( 64,8 ; 100,3)  | 72,4 ( 55,4 ; 88,2)   | -10,4 (-31,9 ; 16,1)  | 84,0 ( 69,4 ; 101,7)  | 73,1 ( 56,3 ; 89,5)   | -12,9 (-32,1 ; 11,2)  |
|                     | Consumo de álcool                  | 1,3 (-2,5 ; 5,7)      | 3,9 ( -1,4 ; 10,3)    | 214,7 (-269,7 ; 2301,0) | 6,6 ( 1,5 ; 12,5)     | 11,9 ( 4,9 ; 20,1)    | 79,8 (-16,3 ; 525,4)  | 3,7 ( 0,0 ; 8,0)      | 7,7 ( 2,7 ; 13,8)     | 106,1 (-92,6 ; 987,4) |
|                     | Riscos dietéticos                  | 82,0 ( 61,8 ; 114,3)  | 91,7 ( 62,9 ; 132,3)  | 11,8 (-11,2 ; 36,8)     | 88,5 ( 66,0 ; 119,8)  | 98,3 ( 71,9 ; 133,7)  | 11,0 (-9,5 ; 37,2)    | 83,4 ( 63,4 ; 114,3)  | 94,9 ( 68,3 ; 130,9)  | 13,8 (-6,5 ; 37,5)    |
|                     | Índice de massa corporal elevado   | 40,8 ( 21,0 ; 65,1)   | 64,8 ( 40,1 ; 96,1)   | 59,1 ( 14,3 ; 142,9)    | 21,5 ( 7,3 ; 42,0)    | 50,7 ( 29,9 ; 79,0)   | 135,6 ( 58,2 ; 376,5) | 31,6 ( 14,9 ; 52,7)   | 58,2 ( 36,2 ; 86,4)   | 84,2 ( 35,0 ; 190,2)  |
|                     | Glicemia de jejum elevada          | 42,7 ( 25,3 ; 71,2)   | 73,4 ( 43,0 ; 115,0)  | 71,8 ( 21,1 ; 152,3)    | 47,7 ( 25,7 ; 82,7)   | 78,2 ( 47,0 ; 119,5)  | 64,0 ( 18,5 ; 146,4)  | 43,8 ( 25,8 ; 72,4)   | 75,6 ( 46,5 ; 116,9)  | 72,8 ( 31,4 ; 133,4)  |
|                     | Colesterol LDL elevado             | 44,1 ( 29,9 ; 61,5)   | 59,2 ( 37,4 ; 83,0)   | 34,5 ( 6,5 ; 67,7)      | 43,7 ( 27,9 ; 63,6)   | 58,9 ( 39,4 ; 80,6)   | 34,9 ( 7,2 ; 68,4)    | 43,3 ( 28,8 ; 61,0)   | 59,3 ( 39,6 ; 81,4)   | 36,9 ( 12,1 ; 66,6)   |
|                     | Pressão arterial sistólica elevada | 166,4 (132,1 ; 200,7) | 183,5 (142,8 ; 241,7) | 16,3 (-11,9 ; 50,3)     | 143,7 (111,1 ; 179,0) | 176,4 (139,9 ; 210,6) | 22,8 (-2,3 ; 56,2)    | 154,9 (125,9 ; 183,4) | 186,1 (144,7 ; 223,2) | 20,1 (-3,6 ; 48,6)    |
|                     | Disfunção renal                    | 20,0 ( 15,0 ; 25,0)   | 30,4 ( 22,3 ; 38,7)   | 52,2 (23,1 ; 90,2)      | 15,5 ( 10,9 ; 20,9)   | 23,7 ( 17,1 ; 30,6)   | 53,0 ( 24,6 ; 90,1)   | 17,8 ( 13,0 ; 22,7)   | 27,3 ( 20,3 ; 35,1)   | 53,8 ( 28,1 ; 87,3)   |
|                     | Baixo nível de atividade física    | 6,4 ( 2,6 ; 13,3)     | 9,0 ( 3,7 ; 18,3)     | 41,3 ( 8,6 ; 82,0)      | 5,5 ( 1,6 ; 13,1)     | 7,1 ( 2,1 ; 16,8)     | 29,1 ( 0,6 ; 67,7)    | 5,9 ( 2,2 ; 13,2)     | 8,2 ( 3,0 ; 17,3)     | 37,7 ( 12,3 ; 70,2)   |
|                     | Temperatura não ideal              | 0,9 (-3,0 ; 4,6)      | 1,3 (-0,7 ; 4,8)      | 40,9 (-303,6 ; 394,2)   | 0,9 (-2,7 ; 4,4)      | 1,2 (-0,8 ; 4,7)      | 43,8 (-316,7 ; 362,9) | 0,9 (-2,8 ; 4,4)      | 1,2 (-0,7 ; 4,7)      | 44,4 (-370,9 ; 366,8) |
|                     | Outros riscos ambientais           | 7,7 ( 2,4 ; 13,3)     | 8,8 ( 3,1 ; 15,2)     | 14,6 (-8,7 ; 52,3)      | 9,7 ( 4,7 ; 15,9)     | 11,3 ( 5,8 ; 17,6)    | 16,7 (-6,3 ; 46,6)    | 8,4 ( 3,4 ; 14,0)     | 10,0 ( 4,4 ; 15,9)    | 18,3 (-1,9 ; 47,9)    |
|                     | Tabagismo                          | 6,1 ( 4,7 ; 7,8)      | 7,0 ( 5,1 ; 9,1)      | 14,8 (-17,7 ; 62,0)     | 17,7 ( 13,7 ; 22,3)   | 23,4 (18,1 ; 28,6)    | 32,3 (-0,5 ; 79,4)    | 11,5 ( 9,1 ; 14,0)    | 14,9 (11,6 ; 18,2)    | 29,4 ( 0,1 ; 72,0)    |

|                                    |                       |                       |                           |                       |                       |                            |                       |                       |                           |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| Todos os fatores de risco          | 255,1 (202,6 ; 310,9) | 298,2 (246,9 ; 347,9) | 16,9 (-9,0 ; 49,2)        | 237,9 (182,3 ; 321,3) | 346,6 (263,2 ; 447,6) | 45,7 ( 9,6 ; 82,9)         | 247,0 (202,6 ; 304,4) | 322,3 (260,4 ; 389,9) | 30,5 ( 2,5 ; 60,2)        |
| Polição do ar                      | 98,5 (73,5 ; 129,6)   | 89,6 (71,5 ; 106,6)   | -9,0 (-33,0 ; 22,3)       | 88,4 (63,6 ; 123,7)   | 102,6 (71,9 ; 141,3)  | 16,1 (-16,8 ; 51,6)        | 93,6 (71,2 ; 121,9)   | 96,1 (73,8 ; 120,9)   | 2,6 (-23,0 ; 31,3)        |
| Consumo de álcool                  | -0,2 (-0,7 ; 0,3)     | 0,3 (-0,9 ; 1,9)      | -233,5 (-2319,5 ; 2717,1) | 0,9 (-2,5 ; 5,0)      | 10,2 ( 0,6 ; 21,6)    | 1094,3 (-8391,8 ; 11248,0) | 0,4 (-1,4 ; 2,5)      | 5,2 ( 0,1 ; 11,6)     | 1361,0 (-5698,7 ; 5258,1) |
| Riscos dietéticos                  | 110,6 (75,5 ; 154,4)  | 121,1 (85,6 ; 164,7)  | 9,5 (-16,5 ; 42,3)        | 115,9 (78,9 ; 164,4)  | 158,6 (107,4 ; 222,2) | 36,9 ( 2,2 ; 75,5)         | 113,3 (80,3 ; 155,5)  | 139,7 (96,5 ; 190,0)  | 23,3 (-5,1 ; 52,1)        |
| Índice de massa corporal elevado   | 13,1 ( 3,0 ; 30,6)    | 20,5 ( 6,7 ; 42,0)    | 56,4 ( 4,4 ; 109,8)       | 8,7 ( -1,4 ; 23,7)    | 22,8 ( 7,1 ; 47,2)    | 163,1 (61,7 ; 605,6)       | 10,9 ( 2,3 ; 26,8)    | 21,7 ( 7,1 ; 44,2)    | 99,5 (36,3 ; 306,3)       |
| Glicemia de jejum elevada          | 30,1 ( 18,5 ; 49,0)   | 89,0 (57,0 ; 136,3)   | 196,0 (101,9 ; 326,6)     | 34,4 ( 18,9 ; 59,9)   | 103,4 (63,7 ; 163,1)  | 200,7 (99,0 ; 358,7)       | 32,0 ( 19,6 ; 52,7)   | 96,0 (61,3 ; 148,9)   | 199,7 (117,9 ; 316,8)     |
| Colesterol LDL elevado             | 48,3 (32,7 ; 68,4)    | 61,7 (39,9 ; 87,0)    | 27,9 (-2,7 ; 65,4)        | 42,3 (27,0 ; 63,8)    | 65,3 (39,4 ; 97,4)    | 54,4 (12,5 ; 98,9)         | 45,6 (30,5 ; 64,0)    | 63,6 (41,2 ; 89,3)    | 39,6 ( 7,3 ; 75,0)        |
| Pressão arterial sistólica elevada | 168,4 (127,6 ; 214,7) | 190,1 (148,9 ; 236,4) | 12,9 (-15,1 ; 51,4)       | 149,2 (109,9 ; 204,3) | 230,8 (169,5 ; 308,2) | 54,7 ( 14,2 ; 101,2)       | 159,4 (125,0 ; 204,5) | 210,4 (163,4 ; 263,8) | 32,0 ( 1,0 ; 67,3)        |
| Distúncão renal                    | 23,4 ( 16,6 ; 31,2)   | 35,2 (25,8 ; 46,0)    | 50,7 ( 15,7 ; 95,4)       | 19,5 ( 12,7 ; 28,7)   | 35,5 (23,4 ; 50,7)    | 82,2 (36,7 ; 134,1)        | 21,5 ( 15,5 ; 29,4)   | 35,4 (25,2 ; 47,6)    | 64,5 (28,1 ; 103,7)       |
| Baixo nível de atividade física    | 5,7 ( 2,0 ; 13,0)     | 7,6 ( 2,6 ; 16,6)     | 32,5 (-3,5 ; 78,3)        | 6,2 ( 1,8 ; 13,9)     | 9,7 ( 3,0 ; 22,2)     | 56,8 (16,5 ; 103,8)        | 6,0 ( 2,1 ; 13,3)     | 8,6 ( 2,8 ; 19,5)     | 44,9 (13,0 ; 81,2)        |
| Temperatura não ideal              | 4,2 ( 0,7 ; 7,9)      | 4,3 ( 1,4 ; 8,2)      | 2,5 (-47,5 ; 103,8)       | 3,9 ( 0,7 ; 7,5)      | 4,9 ( 1,6 ; 9,7)      | 26,9 (-34,7 ; 154,0)       | 4,0 ( 0,7 ; 7,6)      | 4,6 ( 1,5 ; 9,0)      | 14,0 (-40,0 ; 126,9)      |
| Outros riscos ambientais           | 8,5 ( 2,6 ; 15,7)     | 10,9 ( 4,3 ; 18,8)    | 27,9 (-1,2 ; 83,5)        | 12,7 ( 6,4 ; 20,9)    | 19,2 (10,6 ; 30,2)    | 50,8 (11,8 ; 98,9)         | 10,6 ( 4,6 ; 17,9)    | 15,0 ( 7,7 ; 23,4)    | 41,9 ( 9,3 ; 83,4)        |
| Tabagismo                          | 25,3 (18,6 ; 33,4)    | 23,5 (17,9 ; 30,3)    | -7,0 (-32,4 ; 27,8)       | 69,6 (51,3 ; 96,4)    | 93,3 (66,3 ; 126,1)   | 33,9 (-5,2 ; 76,5)         | 47,6 (36,7 ; 62,5)    | 58,2 (42,8 ; 76,5)    | 22,5 (-10,5 ; 59,1)       |

LDL: colesterol lipoproteína de baixa densidade.

Amostra de Domicílios, até a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar e estudos de coorte.<sup>9-16</sup> Diferentes fontes de dados foram empregadas de acordo com as particularidades de cada PLP.<sup>2,4</sup>

Para estimar a carga de doença atribuível aos FR, o GBD segue a estrutura estabelecida para avaliação comparada de risco (*Comparative Risk Assessment* (CRA)). Sumariamente, a CRA processa-se através de 5 passos: 1) estimar o nível de exposição a partir de fontes disponíveis, como inquéritos domiciliares, dados administrativos, censos, registros vitais e medidas ambientais. Após a identificação dos dados, são feitas padronizações das diferentes definições, além de ajustes por sexo e grupos etários padronizados – etapa chamada de *Crosswalking*. Em seguida, realiza-se análises de suavização espaço-temporal para estimar dados no tempo, grupo etário e área e, por fim, os intervalos de confiança a 95% (IC 95%) das estimativas são calculados; 2) identificar pares de risco-desfecho, conforme evidências disponíveis; 3) calcular o risco relativo (RR), identificado por meio dos estudos de coorte publicados, sintetizados por métodos de meta-análise e meta-regressão. Os RR utilizados pelo GBD são universais, os mesmos para morbidade e mortalidade, e aplicados para homens e mulheres e para todos os países e regiões geográficas; 4) estimar o nível mínimo teórico de exposição ao risco [*Theoretical Minimum Risk Exposure Level* (TMREL)], definido como o nível mínimo de exposição para cada FR que resultaria na menor probabilidade possível de determinado evento clínico ser a ele atribuído. O TMREL é utilizado para o cálculo da fração atribuível populacional (PAF, *population attributable factor*) para diferentes causas de morte, doenças ou incapacidades; 5) calcular a fração atribuível populacional, definida como a proporção do número de casos que pode ser independentemente atribuída a uma determinada exposição.<sup>4,15</sup>

De acordo com o estudo GBD 2019, o TMREL estimado para os FR avaliados no presente estudo são: 1) Pressão Arterial Sistólica (PAS): 110 a 115 mm Hg; 2) Glicemia de jejum: 85 a 99 mg/dL; 3) Colesterol LDL: entre 27 e 50 mg/dL; 4) IMC: 20 a 25 kg/m<sup>2</sup> para adultos; 5) função renal: relação albumina/creatinina <30 mg/g ou taxa de filtração glomerular >60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>; 6) poluição do ar ambiental: 2,4 a 5,9 µg/m<sup>3</sup>; 7) tabagismo: nenhuma exposição, incluindo fumo passivo; 8) hábitos dietéticos, incluindo consumo de 1 a 5 g de sal e 200 a 400 g de frutas e vegetais diariamente, entre outros; 9) atividade física: 8000 METs ao dia; 10) uso de álcool: nenhum consumo; 11) temperatura ideal: 25,6°C. Neste estudo, também foi considerado o 12º grupo de outros fatores de risco ambientais, que não inclui a poluição do ar, a temperatura ambiente e a exposição à fumaça do cigarro.<sup>4</sup>

Para a estimativa da exposição aos fatores de risco, o GBD utiliza a medida síntese de exposição de risco [*Summary Exposure Value* (SEV)], que representa a prevalência ponderada pelo risco. A escala para o SEV varia de 0 a 100%, sendo que 0% reflete nenhuma exposição ao risco e 100% indica exposição máxima. O declínio no SEV indica uma exposição reduzida, e o aumento no SEV, o oposto. A SEV é estimada para cada idade, sexo, localização e ano. A metodologia detalhada para estimação do SEV foi previamente publicada.<sup>4,15,6</sup>

## Artigo Original

### Definições das doenças cardiovasculares

Definições padronizadas para as DCVs foram usadas no estudo.<sup>2</sup> Doenças isquêmicas do coração incluem infarto agudo do miocárdio,<sup>17</sup> angina estável (definida pelo *Rose Angina Questionnaire*), doença isquêmica do coração crônica e insuficiência cardíaca secundária à isquemia. Para acidente vascular cerebral (AVC), foram considerados sinais clínicos agudos e persistentes de disfunção cerebral que duraram mais de 24 horas ou causaram óbito (Organização Mundial da Saúde). Doença arterial periférica dos membros inferiores foi definida como índice tornozelo-braquial  $<0,9$ , e para o aneurisma de aorta, considerou-se a presença de aneurismas torácicos e abdominais. Fibrilação e *flutter* atriais foram diagnosticados por eletrocardiograma. Para a doença cardíaca hipertensiva, considerou-se insuficiência cardíaca sintomática devido aos efeitos diretos e indiretos a longo prazo atribuíveis à hipertensão arterial sistêmica. A miocardiopatia foi definida como insuficiência cardíaca sintomática causada por doença primária do miocárdio ou exposição a toxinas, enquanto a miocardite aguda foi definida como uma condição aguda e autolimitada secundária à inflamação. Para endocardite e doença cardíaca reumática, utilizou-se o diagnóstico clínico, sendo que estimativas para doença cardíaca reumática incluíram casos identificados pela história clínica, exame físico ou critérios ecocardiográficos padronizados para doença definitiva (inclusive em caso de doença subclínica). Para as doenças valvares não reumáticas, foram consideradas calcificação da valva aórtica, doença degenerativa da válvula mitral, entre outras.<sup>2,8</sup>

### Análise estatística

Foram empregados os modelos estatísticos do estudo GBD 2019 (Suplemento 1: Métodos Suplementares).<sup>2,4,7</sup> As fontes de dados para modelos estão disponíveis online na página do Global Health Data Exchange (<http://ghdx.healthdata.org/>).<sup>8</sup>

### Métricas

No presente estudo, as métricas utilizadas para estimativa da carga de doença atribuível aos FR foram mortalidade e anos de vida ajustados por incapacidade – *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) – de 1990 a 2019.

Para o Brasil, as estimativas para mortalidade do GBD têm algumas particularidades. A mortalidade foi estimada utilizando dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) codificado de acordo com a Classificação Internacional de Doenças.<sup>18</sup> Para ajustes de qualidade dos registros das causas de morte, foram feitas correções para sub-registro dos óbitos e para causas consideradas pouco úteis para a saúde pública, denominadas *garbage codes*, ou causas inespecíficas. Algoritmos de redistribuição dos *garbage codes* foram desenvolvidos pelo estudo GBD, considerando-se evidências de várias fontes, tais como literatura médica, opinião de especialistas e técnicas estatísticas.<sup>7</sup>

Para cálculo dos DALYs, somam-se os anos de vida perdidos por morte prematura (*Years of Life Lost*, YLLs), tendo como referência a expectativa de vida máxima observada, aos anos vividos com incapacidade (*Years Lived with Disability*, YLD). Os YLD representam a carga de doença não fatal e são determinados pela prevalência da condição multiplicada

pelo grau de incapacidade (*disability weight*) causado pela condição. As prevalências das condições foram estimadas por meio de dados representativos de populações, incluindo estudos de coortes, registros, inquéritos populacionais e dados administrativos, utilizando métodos estatísticos que ajustam para diferenças nas definições e métodos dos estudos. *Disability weights* refletem a gravidade de diferentes condições e foram desenvolvidos por meio de entrevistas com o público geral, previamente validadas.<sup>8</sup>

Nas comparações no tempo e entre os PLP, consideraram-se as taxas padronizadas por idade por meio do método direto, utilizando a composição etária global do GBD 2019. Para as outras análises, foram apresentadas as taxas não padronizadas. Para cada um dos FR analisados, foi estimada a carga atribuível para DCVs total e para cada doença separadamente, quando aplicável. Construiu-se o *ranking* dos FR para avaliação das mudanças ocorridas entre 1990 e 2019, segundo sexo, bem como o *ranking* dos FR para cada um dos PLP em 2019. O II 95% foi calculado e descrito cada estimativa, conforme previamente descrito na metodologia do GBD.<sup>2</sup>

### Índice sociodemográfico

O índice sociodemográfico (*Sociodemographic Index*, SDI) é utilizado pelo GBD como estimativa do nível socioeconômico de cada país para avaliação de sua associação com as métricas de fatores de risco e carga de DCV, como uma função da transição epidemiológica global.<sup>4,7</sup> O SDI foi calculado para cada país ou território de 1990 a 2019 e representa a média geométrica ponderada da renda *per capita*, nível de escolaridade e taxa de fecundidade total, permitindo comparar o desempenho de cada país com o de outros com nível socioeconômico semelhante.

Adicionalmente, foi utilizado o software SPSS versão 23.0 para Mac OSX (SPSS Inc., Chicago, Illinois) para realização de correlação (método de *Spearman*) entre a variação percentual das taxas de mortalidade e SEV padronizadas por idade entre 1990 e 2019 e o SDI de cada PLP em 2019. Um valor  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

### Resultados

As características geográficas e sociodemográficas de cada um dos PLP podem ser vistas na Tabela S1.

A contribuição percentual das DCVs atribuíveis aos FR para a mortalidade em 2019 nos diferentes PLP foi heterogênea, variando de 32,1%, 31,7%, 30,7% e 28,2% em Portugal, Timor Leste, Cabo Verde e Brasil, respectivamente, até índices baixos como 12% a 13,9% nos demais países (Figura S1). O percentual atribuível aos FR é elevado ( $>75\%$ ) em todos os PLP, sendo mais baixo em Portugal (78,8%) e Brasil (82,6%). A Tabela S2 apresenta as taxas de SEV padronizadas por idade para cada FR cardiovascular, com II95%, segundo sexo, para 1990 e 2019, e o percentual de mudança no período. Foi observado aumento expressivo dos SEV relacionados a consumo de álcool e IMC elevado em todos os países. Para PAS elevada, foi observada redução significativa em Portugal e uma tendência à estabilidade no Brasil e Timor Leste, contrastando com tendência à elevação nos demais países, especialmente Guiné Equatorial (Tabela S2).

A Figura 1 mostra o *ranking* das taxas de mortalidade por DCV padronizadas por idade atribuíveis aos FR nos PLP, segundo sexo, em 1990 e 2019. Observa-se que a PAS elevada manteve-se em todos os países como principal fator de risco para DCV no período. Houve um aumento da importância da glicemia de jejum elevada – exceto no Brasil – e este fator ocupou entre a 3ª e a 4ª posição em todos os PLP em 2019. Por outro lado, o tabagismo caiu no ranking de mortalidade atribuível em todos os países, exceto São Tomé e Príncipe (onde se manteve na 8ª posição). Houve uma redução mais expressiva no Brasil (3º para 6º) e Guiné Equatorial (6ª para 8ª). Colesterol LDL elevado apresentou padrão estável ou de redução em todos os países, exceto em Portugal e Brasil. A Figura S2 mostra padrão semelhante para as taxas de DALYs atribuíveis aos FR cardiovasculares.

A Figura S3 mostra as taxas de mortalidade e DALYs por DCVs brutos e padronizados por idade atribuíveis aos FR selecionados entre 1990 e 2019. Verifica-se aumento nos números absolutos de óbitos e DALYs por DCVs atribuíveis a todos os FR, exceto para algumas tendências em Portugal, com um declínio para fatores dietéticos, colesterol LDL elevado e PAS elevada, e estabilidade para IMC elevado e glicemia de jejum elevada. Por outro lado, ao analisar as taxas de mortalidade e DALYs padronizadas por idade, observa-se um contraste entre Brasil e Portugal – que apresentaram declínio para todos os FR – e os demais PLP, que apresentaram uma tendência de estabilidade ou aumento. A exceção foi o tabagismo, que apresentou declínio em todos os PLP, exceto em Moçambique, São Tomé e Príncipe e Timor Leste (Figura S3, Tabelas 1 e 2, Tabelas Suplementares 3 e 4).

A Figura 2 apresenta o percentual das mortes por DCVs atribuíveis a cada FR cardiovascular, por país, em 1990 e 2019. A PAS elevada permaneceu com o maior percentual, inclusive com aumento em todos os PLP, exceto Portugal. Observa-se ainda um aumento global da contribuição dos riscos dietéticos entre 1990 e 2019 (do 3º para o 2º lugar), assim como do consumo de álcool, da glicemia de jejum alterada e do IMC elevado. Por outro lado, houve uma redução percentual do colesterol LDL elevado e principalmente do tabagismo, apesar deste último ainda ter contribuição mais expressiva em Portugal, Brasil e Timor Leste.

Na análise da taxa de mortalidade por DCVs atribuíveis aos FR selecionados, por PLP (Figura 3), observou-se que a PAS elevada ocupou o primeiro lugar em todos os PLP em 1990 e em 2019. Em 1990, as taxas de mortalidade por DCVs por 100 000 habitantes atribuída a PAS foram mais altas em Guiné Equatorial (253.5), Angola (225.3) e Guiné Bissau (214.0), enquanto em 2019, essas taxas foram mais altas em Moçambique (224.1), Guiné Bissau (220.4) e Timor Leste (210.4), sendo que as reduções mais expressivas foram observadas em Portugal (-66.6%, II 95% -71.0 - -61.2) e Brasil (-49.8%, II 95% -52.5 - -47.1). Riscos dietéticos, glicemia de jejum elevada, LDL-colesterol elevado e poluição do ar estiveram entre os cinco FR mais importantes na maioria dos PLP em 1990 e em 2019, com exceção às taxas atribuíveis à poluição do ar marcadamente menores no Brasil e em Portugal tanto em 1990 quanto em 2019, com redução mais expressiva nesses países no período. Salienta-se ainda o aumento das taxas de mortalidade atribuíveis ao consumo de álcool em

praticamente todos os PLP, exceto Brasil e Portugal, e a redução do tabagismo (também notadamente no Brasil (-69.5%) e Portugal (-73.2%)), apesar das taxas ainda relativamente mais altas em 2019 nesses dois países e no Timor Leste (Figura 3, Tabela 1). A Tabela 2 mostra padrões semelhantes para as taxas de DALYs atribuíveis aos FR para os PLP.

Avaliando as taxas de mortalidade e DALYs por DCV atribuíveis aos FR cardiovasculares agrupados, na Figura 4, observa-se uma tendência à estabilidade para as taxas brutas entre 1990 e 2019 na maioria dos PLP, com uma tendência decrescente em Portugal e Guiné Equatorial, e ascendente no Timor Leste. Já para as taxas ajustadas por idade, Portugal e Brasil apresentaram forte tendência à redução, contrastando com os demais países, que demonstraram um padrão de relativa estabilidade, ou aumento no caso de Moçambique e Timor Leste (PLP nos limites inferiores do SDI).

A Figura 5 apresenta o percentual de mudança na taxa de mortalidade atribuível a FR selecionados segundo o SDI em 2019 de cada PLP. Para todos os FR, houve uma tendência à correlação inversa entre SDI e o percentual de mudança, com significância estatística para os riscos dietéticos, LDL colesterol elevado e PAS elevados. Nos três PLP com maiores SDI (Portugal, Guiné Equatorial e Brasil), observou-se redução considerável da mortalidade atribuível a todos os FR, exceto para glicemia de jejum elevada e IMC elevado, que tiveram tendência, respectivamente de estabilidade e aumento apenas na Guiné Equatorial. Para as taxas de SEV padronizadas por idade (Figura S4) o padrão observado foi diferente, com uma tendência à correlação negativa entre variação percentual de taxas de SEV atribuíveis ao tabagismo e SDI, com correlação positiva significativa observada apenas para os fatores dietéticos.

## Discussão

Os PLP partilham laços socioculturais derivados da colonização portuguesa em comum, embora em diferentes graus, e muitas vezes coexistindo com traços de outras culturas participantes do processo de colonização e composição populacional. Existem aproximadamente 280 milhões de falantes da língua portuguesa no mundo (aproximadamente 216 milhões no Brasil), sendo a quinta língua mais falada no mundo, e a mais falada no hemisfério sul.<sup>3</sup> Os PLP têm realidades socioeconômicas diferentes, desigualdades nos sistemas de saúde, mas etnias semelhantes, os quais são fatores determinantes para as DCVs.<sup>3,6,7</sup> Nossa análise de FR cardiovasculares nos PLP reforça essa heterogeneidade, demonstrando uma redução mais expressiva das DCVs atribuíveis aos FR em países com sistemas de saúde mais estruturados, e uma estreita relação entre as tendências de mortalidade e SDI, especialmente para os fatores dietéticos, colesterol LDL elevado e PAS elevada.

Um estudo transversal retrospectivo de pacientes nascidos em Portugal, Brasil e África, entre outros, atendidos em clínicas gerais em Lambeth, no sul de Londres, observou que falantes de português (o maior grupo de indivíduos cuja língua de preferência era outro senão inglês) tinham maior probabilidade de apresentar hipertensão (OR=1,43, IC 95% 1,30 - 1,57); diabetes melitus (OR=1,74, IC 95% = 1,50 -

# Artigo Original



**Figura 1** – Ranking das taxas de mortalidade (/100 000 habitantes) por doenças cardiovasculares padronizadas por idade atribuíveis aos fatores de risco nos países de língua portuguesa em 1990 e 2019.

Tabela 2 – Anos de vida perdidos por incapacidade (DALYs, Disability-Adjusted Life Years) padronizadas por idade, por 100 000 habitantes

| Países | Mulheres                           |  |                           | Homens                   |                          |                         | Both                     |                       |
|--------|------------------------------------|--|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|
|        | Fatores de risco                   |  | Porcentagem de variação % | 1990                     | 2019                     | Percent Change %        | 1990                     | Percent Change %      |
| Angola | Todos os fatores de risco          |  | -21,9 (-42,3 ; 9,6)       | 7806,8 (607,19 ; 9648,6) | 5927,2 (4931,1 ; 7775,3) | -24,1 (-42,7 ; 4,1)     | 6929,8 (5616,7 ; 8339,7) | -23,9 (-40,1 ; -0,7)  |
|        | Poluição do ar                     |  | -47,5 (-63,4 ; -22,7)     | 3009,4 (227,14 ; 3794,0) | 1590,1 (1196,9 ; 2089,5) | -47,2 (-62,6 ; -24,9)   | 2577,7 (1987,6 ; 3287,7) | -48,2 (-62,4 ; -28,8) |
|        | Consumo de álcool                  |  | 1202,9 (-1035,7 ; 5853,2) | 134,6 (-44,1 ; 339,4)    | 503,4 (303,3 ; 728,6)    | 273,9 (2894,5 ; 3150,6) | 74,5 (-35,3 ; 183,4)     | 335,1 (209,2 ; 483,8) |
|        | Riscos dietéticos                  |  | -29,2 (-49,7 ; 2,1)       | 3077,2 (2228,5 ; 4197,0) | 2070,4 (1501,1 ; 2877,1) | -32,7 (-50,8 ; -4,7)    | 2558,4 (1894,9 ; 3488,2) | -32,5 (-49,2 ; -8,7)  |
|        | Índice de massa corporal elevado   |  | 104,0 (12,2 ; 528,9)      | 551,6 (108,5 ; 1342,1)   | 1084,7 (505,3 ; 1729,3)  | 93,0 ( 8,1 ; 500,2)     | 532,7 (113,3 ; 1263,7)   | 98,1 (13,9 ; 486,0)   |
|        | Glicemia de jejum elevada          |  | 18,8 (-23,8 ; 92,8)       | 1328,9 (862,0 ; 2000,9)  | 1562,0 (1032,1 ; 2231,3) | 17,5 (-21,1 ; 83,9)     | 963,5 (652,6 ; 1428,2)   | 14,3 (-18,0 ; 66,0)   |
|        | Colesterol LDL elevado             |  | -8,3 (-37,2 ; 33,9)       | 1329,1 (921,5 ; 1815,8)  | 1108,4 (789,7 ; 1522,1)  | -16,6 (-41,3 ; 20,7)    | 1105,2 (792,6 ; 1493,0)  | -14,6 (-37,7 ; 17,8)  |
|        | Pressão arterial sistólica elevada |  | -20,2 (-41,9 ; 14,2)      | 5449,8 (4097,4 ; 6949,2) | 4190,3 (3338,0 ; 5147,4) | -23,1 (-43,4 ; 8,2)     | 5025,9 (3962,3 ; 6245,9) | -22,2 (-40,0 ; 2,6)   |
|        | Distúrbio renal                    |  | -2,1 (-28,8 ; 39,4)       | 399,0 (275,5 ; 537,0)    | 384,0 (270,1 ; 491,8)    | -8,8 (-32,1 ; 27,1)     | 346,4 (248,9 ; 471,7)    | -6,9 (-28,4 ; 22,6)   |
|        | Baixo nível de atividade física    |  | 4,2 (-26,1 ; 48,7)        | 99,7 (26,1 ; 252,5)      | 100,8 (29,7 ; 250,9)     | 1,1 (-26,5 ; 47,9)      | 117,8 (40,1 ; 286,5)     | 4,4 (-23,3 ; 41,0)    |
|        | Temperatura não ideal              |  | -28,7 (-50,8 ; 17,6)      | 281,9 (149,3 ; 452,1)    | 192,5 (112,2 ; 302,1)    | -31,7 (-51,8 ; 2,2)     | 249,8 (134,5 ; 392,5)    | -31,1 (-49,4 ; 2,4)   |
|        | Outros riscos ambientais           |  | -21,7 (-42,7 ; 17,1)      | 485,8 (257,2 ; 760,0)    | 354,1 (196,6 ; 537,9)    | -27,1 (-46,1 ; 1,6)     | 377,5 (184,9 ; 618,3)    | -27,1 (-43,4 ; -3,3)  |
|        | Tabagismo                          |  | -21,2 (-47,4 ; 20,3)      | 1602,4 (1203,8 ; 2044,9) | 1163,6 (921,0 ; 1489,6)  | -27,4 (-47,9 ; 4,4)     | 977,9 (757,7 ; 1229,1)   | -30,6 (-49,5 ; -2,7)  |
|        | Todos os fatores de risco          |  | -53,7 (-55,9 ; -51,4)     | 7756,5 (7453,1 ; 8034,5) | 3888,3 (3646,9 ; 4112,3) | -48,9 (-52,8 ; -47,3)   | 6385,9 (6112,9 ; 6619,3) | -51,8 (-53,9 ; -50,0) |
|        | Poluição do ar                     |  | -75,6 (-82,6 ; -66,5)     | 1617,5 (1168,8 ; 2094,1) | 421,0 (304,6 ; 550,7)    | -74,0 (-81,6 ; -63,1)   | 1333,9 (972,1 ; 1717,8)  | -74,8 (-82,3 ; -65,2) |
| Brasil | Consumo de álcool                  |  | -40,2 (-202,7 ; 184,0)    | 369,0 (227,5 ; 534,8)    | 183,5 (103,5 ; 267,1)    | -50,3 (-62,5 ; -35,6)   | 189,0 (114,0 ; 272,5)    | -51,0 (-64,3 ; -34,6) |
|        | Riscos dietéticos                  |  | -58,0 (-62,0 ; -54,2)     | 3373,7 (2700,5 ; 4120,9) | 1546,0 (1214,4 ; 1948,9) | -54,2 (-58,3 ; -50,0)   | 2641,3 (2140,9 ; 3252,7) | -56,1 (-59,5 ; -52,8) |
|        | Índice de massa corporal elevado   |  | -36,8 (-45,0 ; -22,2)     | 1768,1 (955,9 ; 2704,4)  | 1315,5 (882,4 ; 1774,0)  | -25,6 (-37,9 ; 2,2)     | 1611,6 (936,5 ; 2376,0)  | -31,2 (-40,5 ; -12,4) |
|        | Glicemia de jejum elevada          |  | -52,0 (-58,5 ; -44,5)     | 1593,2 (1141,6 ; 2253,9) | 906,1 (635,8 ; 1274,9)   | -43,1 (-49,4 ; -35,1)   | 1279,7 (922,2 ; 1800,5)  | -47,4 (-52,2 ; -41,9) |
|        | Colesterol LDL elevado             |  | -51,5 (-54,8 ; -47,9)     | 2496,0 (2090,2 ; 2980,2) | 1310,6 (1097,4 ; 1543,0) | -47,5 (-50,9 ; -43,8)   | 1940,1 (1614,4 ; 2322,9) | -49,4 (-52,0 ; -46,8) |
|        | Pressão arterial sistólica elevada |  | -52,5 (-55,6 ; -49,0)     | 4825,1 (4330,2 ; 5295,9) | 2560,7 (2294,0 ; 2810,7) | -46,9 (-50,3 ; -43,5)   | 4011,3 (3600,8 ; 4407,4) | -49,7 (-52,0 ; -47,1) |
|        | Distúrbio renal                    |  | -49,6 (-53,4 ; -46,4)     | 625,9 (507,2 ; 754,1)    | 351,7 (284,7 ; 423,0)    | -43,8 (-47,6 ; -39,9)   | 510,8 (414,8 ; 611,6)    | -46,7 (-49,5 ; -43,9) |
|        | Baixo nível de atividade física    |  | -49,1 (-54,9 ; -38,3)     | 483,4 (191,0 ; 878,6)    | 275,7 (127,9 ; 478,4)    | -43,0 (-49,8 ; -27,6)   | 434,5 (193,2 ; 747,3)    | -46,4 (-52,1 ; -34,5) |
|        | Temperatura não ideal              |  | -65,7 (-81,5 ; -34,3)     | 233,7 (53,3 ; 364,4)     | 87,6 (15,8 ; 135,2)      | -62,5 (-86,1 ; -17,9)   | 195,7 (47,7 ; 304,9)     | -64,2 (-84,6 ; -30,1) |
|        | Outros riscos ambientais           |  | -61,9 (-66,9 ; -58,2)     | 387,6 (201,3 ; 572,2)    | 150,1 (70,8 ; 237,3)     | -61,3 (-67,0 ; -57,0)   | 277,4 (127,9 ; 428,4)    | -62,1 (-67,2 ; -58,3) |
|        | Tabagismo                          |  | -69,5 (-72,8 ; -66,1)     | 3008,3 (2835,8 ; 3176,8) | 972,3 (899,1 ; 1048,2)   | -67,7 (-70,1 ; -65,1)   | 2332,2 (2200,7 ; 2463,5) | -68,6 (-70,9 ; -66,4) |
|        | Todos os fatores de risco          |  | -53,7 (-55,9 ; -51,4)     | 7756,5 (7453,1 ; 8034,5) | 3888,3 (3646,9 ; 4112,3) | -48,9 (-52,8 ; -47,3)   | 6385,9 (6112,9 ; 6619,3) | -51,8 (-53,9 ; -50,0) |
|        | Poluição do ar                     |  | -75,6 (-82,6 ; -66,5)     | 1617,5 (1168,8 ; 2094,1) | 421,0 (304,6 ; 550,7)    | -74,0 (-81,6 ; -63,1)   | 1333,9 (972,1 ; 1717,8)  | -74,8 (-82,3 ; -65,2) |
|        | Consumo de álcool                  |  | -40,2 (-202,7 ; 184,0)    | 369,0 (227,5 ; 534,8)    | 183,5 (103,5 ; 267,1)    | -50,3 (-62,5 ; -35,6)   | 189,0 (114,0 ; 272,5)    | -51,0 (-64,3 ; -34,6) |
|        | Riscos dietéticos                  |  | -58,0 (-62,0 ; -54,2)     | 3373,7 (2700,5 ; 4120,9) | 1546,0 (1214,4 ; 1948,9) | -54,2 (-58,3 ; -50,0)   | 2641,3 (2140,9 ; 3252,7) | -56,1 (-59,5 ; -52,8) |
|        | Índice de massa corporal elevado   |  | -36,8 (-45,0 ; -22,2)     | 1768,1 (955,9 ; 2704,4)  | 1315,5 (882,4 ; 1774,0)  | -25,6 (-37,9 ; 2,2)     | 1611,6 (936,5 ; 2376,0)  | -31,2 (-40,5 ; -12,4) |

# Artigo Original

|                 |                                    |                          |                          |                         |                           |                          |                       |                          |                          |                        |
|-----------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| Cabo Verde      | Todos os fatores de risco          | 3232,1 (2881,9 ; 3588,7) | 3229,7 (2736,6 ; 3742,1) | -0,1 (-16,2 ; 19,6)     | 4980,5 (4462,4 ; 5466,7)  | 5375,2 (4739,6 ; 6059,0) | 7,9 (-6,4 ; 24,7)     | 3949,1 (3575,7 ; 4282,9) | 4178,4 (3663,4 ; 4722,8) | 5,8 (-8,7 ; 22,2)      |
|                 | Polição do ar                      | 1085,5 (916,9 ; 1284,9)  | 873,8 (686,1 ; 1074,6)   | -19,5 (-37,3 ; 3,1)     | 1872,6 (1601,9 ; 2162,1)  | 1641,8 (1300,4 ; 2001,5) | -12,3 (-30,3 ; 7,9)   | 1408,1 (1221,4 ; 1628,4) | 1218,3 (971,7 ; 1472,0)  | -13,5 (-31,5 ; 6,8)    |
|                 | Consumo de álcool                  | 56,4 ( 1,2 ; 123,5)      | 53,8 (-5,9 ; 122,8)      | -4,5 (-146,8 ; 342,6)   | 209,7 (95,7 ; 329,3)      | 296,6 (160,6 ; 461,8)    | 41,5 (-14,5 ; 145,4)  | 120,1 (54,2 ; 195,2)     | 161,2 (78,9 ; 260,9)     | 34,2 (-30,0 ; 138,2)   |
|                 | Riscos dietéticos                  | 1200,0 (929,4 ; 1610,7)  | 1100,3 (800,4 ; 1528,9)  | -8,3 (-25,5 ; 10,9)     | 2226,2 (1763,9 ; 2828,4)  | 1984,2 (1477,5 ; 2687,2) | -10,9 (-26,2 ; 6,6)   | 1620,7 (1283,0 ; 2065,9) | 1494,1 (1100,1 ; 2041,3) | -7,8 (-23,1 ; 8,9)     |
|                 | Índice de massa corporal elevado   | 667,6 (350,3 ; 1006,8)   | 996,0 (686,6 ; 1370,1)   | 49,2 ( 10,9 ; 132,8)    | 634,4 (231,2 ; 1133,9)    | 1415,4 (895,0 ; 2019,2)  | 123,1 (55,0 ; 364,7)  | 651,1 (305,9 ; 1050,2)   | 1197,0 (801,8 ; 1682,0)  | 83,8 (35,4 ; 201,0)    |
|                 | Glicemia de jejum elevada          | 424,0 (272,3 ; 638,9)    | 891,1 (569,5 ; 1292,8)   | 110,2 (53,8 ; 192,3)    | 709,3 (474,4 ; 1049,6)    | 1390,1 (950,8 ; 1954,4)  | 96,0 (47,5 ; 165,4)   | 540,6 (356,6 ; 799,3)    | 1100,1 (744,7 ; 1552,5)  | 103,5 (58,5 ; 165,0)   |
|                 | Colesterol LDL elevado             | 641,5 (478,6 ; 832,2)    | 754,7 (542,3 ; 988,2)    | 17,6 (-4,5 ; 41,4)      | 1211,2 (921,3 ; 1525,0)   | 1227,4 (907,3 ; 1582,9)  | 1,3 (-15,5 ; 20,9)    | 872,9 (669,5 ; 1097,6)   | 971,8 (717,6 ; 1245,1)   | 11,3 (-4,9 ; 31,5)     |
|                 | Pressão arterial sistólica elevada | 2304,0 (1921,5 ; 2702,3) | 2322,6 (1862,6 ; 2791,3) | 0,8 (-20,1 ; 25,0)      | 3430,1 (2927,3 ; 3948,6)  | 3862,3 (3257,9 ; 4532,1) | 12,6 (-5,7 ; 34,3)    | 2764,5 (2413,2 ; 3140,2) | 3014,4 (2510,3 ; 3542,8) | 9,0 (-7,2 ; 26,5)      |
|                 | Disfunção renal                    | 204,5 (150,6 ; 268,1)    | 286,8 (208,8 ; 371,1)    | 40,2 ( 15,4 ; 72,9)     | 322,2 (228,8 ; 420,9)     | 445,8 (330,5 ; 564,7)    | 38,4 ( 16,5 ; 63,7)   | 252,7 (185,4 ; 328,1)    | 356,8 (267,5 ; 455,0)    | 41,2 (21,0 ; 67,0)     |
|                 | Baixo nível de atividade física    | 66,9 ( 25,1 ; 147,8)     | 90,3 ( 35,4 ; 195,0)     | 35,0 ( 9,3 ; 70,9)      | 85,2 (23,4 ; 234,3)       | 107,9 ( 30,4 ; 270,0)    | 26,6 ( 1,0 ; 64,6)    | 74,3 ( 23,7 ; 184,2)     | 98,6 (34,5 ; 227,6)      | 32,6 (10,5 ; 63,0)     |
| Giné Equatorial | Temperatura não ideal              | 130,6 (-1,5 ; 271,7)     | 119,7 ( 31,3 ; 249,1)    | -8,4 (-44,8 ; 44,2)     | 209,7 (14,1 ; 434,8)      | 197,0 ( 43,0 ; 415,5)    | -6,1 (-40,8 ; 38,0)   | 163,1 (11,3 ; 338,4)     | 153,8 (37,2 ; 320,2)     | -5,7 (-37,9 ; 45,2)    |
|                 | Outros riscos ambientais           | 89,7 ( 16,5 ; 174,7)     | 75,0 ( 15,3 ; 145,3)     | -16,4 (-33,1 ; 9,6)     | 162,8 (49,3 ; 289,0)      | 142,2 ( 40,7 ; 261,4)    | -12,6 (-30,3 ; 3,3)   | 119,8 (29,9 ; 216,5)     | 103,6 (26,8 ; 192,6)     | -13,5 (-29,3 ; 0,0)    |
|                 | Tabagismo                          | 255,0 (200,8 ; 309,6)    | 177,5 (140,3 ; 219,7)    | -30,4 (-47,4 ; -8,8)    | 1025,1 (887,5 ; 1168,5)   | 730,9 (610,8 ; 861,7)    | -28,7 (-41,4 ; -13,2) | 573,3 (506,5 ; 645,6)    | 427,3 (360,6 ; 500,8)    | -25,5 (-38,1 ; -8,9)   |
|                 | Todos os fatores de risco          | 6569,8 (4287,1 ; 9089,7) | 4163,8 (2926,5 ; 5799,9) | -36,6 (-60,5 ; 4,9)     | 9527,0 (7147,6 ; 11927,0) | 4260,3 (3067,7 ; 5613,6) | -55,3 (-68,4 ; -33,0) | 7918,4 (5983,2 ; 9983,4) | 4227,0 (3165,8 ; 5693,3) | -46,6 (-62,5 ; -23,9)  |
|                 | Polição do ar                      | 2482,8 (1481,8 ; 3765,3) | 982,2 (596,0 ; 1473,7)   | -60,4 (-79,0 ; -27,6)   | 3909,8 (2833,2 ; 5128,4)  | 1101,5 (689,6 ; 1597,4)  | -71,8 (-83,0 ; -54,0) | 3128,9 (2266,2 ; 4171,6) | 1036,8 (645,1 ; 1528,6)  | -66,9 (-80,4 ; -48,9)  |
|                 | Consumo de álcool                  | 40,9 (-78,3 ; 193,9)     | 141,0 ( 13,8 ; 305,7)    | 244,4 (-309,0 ; 2575,4) | 216,4 (-57,0 ; 539,2)     | 307,6 (129,9 ; 516,4)    | 42,1 (-112,9 ; 127,4) | 118,2 (-46,4 ; 314,2)    | 210,5 (79,5 ; 381,6)     | 78,1 (-152,1 ; 1339,9) |
|                 | Riscos dietéticos                  | 2125,4 (1242,0 ; 3354,3) | 1184,7 (689,2 ; 1888,4)  | -44,3 (-67,0 ; -7,2)    | 3671,8 (2554,0 ; 5092,8)  | 1360,5 (874,5 ; 2048,1)  | -62,9 (-74,7 ; -43,6) | 2823,4 (1987,6 ; 3980,8) | 1266,3 (821,3 ; 1949,9)  | -55,2 (-69,8 ; -34,4)  |
|                 | Índice de massa corporal elevado   | 732,6 (198,2 ; 1561,9)   | 1507,2 (908,0 ; 2310,4)  | 105,7 (-0,1 ; 524,7)    | 705,4 (137,8 ; 1707,1)    | 1398,5 (815,0 ; 2158,8)  | 98,3 (-8,0 ; 714,5)   | 723,5 (187,0 ; 1594,7)   | 1471,1 (904,3 ; 2214,8)  | 103,3 (-1,7 ; 549,0)   |
|                 | Glicemia de jejum elevada          | 658,2 (357,3 ; 1088,6)   | 744,7 (434,3 ; 1193,3)   | 13,1 (-36,4 ; 99,5)     | 1553,6 (975,5 ; 2331,5)   | 1175,5 (754,0 ; 1744,0)  | -24,3 (-50,4 ; 20,2)  | 1046,1 (698,0 ; 1551,0)  | 921,0 (596,3 ; 1372,7)   | -12,0 (-42,2 ; 31,2)   |
|                 | Colesterol LDL elevado             | 972,1 (552,2 ; 1559,5)   | 722,0 (428,7 ; 1124,7)   | -25,7 (-57,0 ; 26,1)    | 1683,6 (1153,8 ; 2312,9)  | 782,6 (492,7 ; 1176,6)   | -53,5 (-68,8 ; -26,2) | 1298,4 (875,7 ; 1817,4)  | 754,8 (478,0 ; 1133,3)   | -41,9 (-61,9 ; -13,4)  |
| Cabo Verde      | Pressão arterial sistólica elevada | 4934,3 (3200,0 ; 6958,9) | 3270,3 (2258,5 ; 4577,1) | -33,7 (-59,8 ; 11,2)    | 6611,8 (4760,9 ; 8476,4)  | 3093,9 (2140,7 ; 4141,8) | -53,2 (-67,7 ; -29,1) | 5714,8 (4252,3 ; 7288,3) | 3218,6 (2341,0 ; 4384,1) | -43,7 (-61,2 ; -18,4)  |
|                 | Disfunção renal                    | 321,0 (187,7 ; 508,2)    | 286,4 (183,8 ; 427,6)    | -10,8 (-46,3 ; 51,5)    | 493,2 (334,7 ; 677,9)     | 281,3 (190,3 ; 403,4)    | -43,0 (-59,7 ; -15,8) | 399,3 (278,4 ; 561,6)    | 286,1 (190,9 ; 411,9)    | -28,4 (-51,0 ; 2,9)    |
|                 | Baixo nível de atividade física    | 143,2 (49,4 ; 319,9)     | 152,2 ( 62,1 ; 308,1)    | 6,2 (-36,3 ; 82,9)      | 122,1 ( 32,9 ; 318,6)     | 97,6 (28,6 ; 233,5)      | -20,1 (-50,0 ; 33,6)  | 136,9 (46,4 ; 310,4)     | 131,4 ( 50,6 ; 274,1)    | -4,0 (-37,4 ; 50,0)    |
|                 | Temperatura não ideal              | 145,8 (-15,2 ; 347,3)    | 65,4 ( 9,8 ; 163,8)      | -55,1 (-82,2 ; -10,3)   | 215,1 (-4,8 ; 506,9)      | 65,3 ( 8,9 ; 169,8)      | -69,7 (-95,6 ; -42,1) | 177,5 (-11,7 ; 418,0)    | 65,9 ( 9,9 ; 164,6)      | -62,9 (-85,6 ; -30,0)  |
|                 | Outros riscos ambientais           | 435,3 (213,2 ; 748,2)    | 212,3 (102,9 ; 355,0)    | -51,2 (-70,5 ; -21,8)   | 879,4 (538,8 ; 1293,4)    | 280,7 (154,4 ; 437,1)    | -68,1 (-78,2 ; -53,3) | 633,6 (374,6 ; 952,0)    | 240,9 (126,7 ; 382,1)    | -62,0 (-73,4 ; -46,5)  |
|                 | Tabagismo                          | 263,5 (160,7 ; 408,5)    | 138,5 ( 84,6 ; 219,1)    | -47,4 (-70,5 ; -5,7)    | 1885,9 (1341,1 ; 2486,9)  | 702,2 (473,2 ; 1003,9)   | -62,8 (-75,6 ; -41,8) | 990,3 (726,1 ; 1299,4)   | 377,1 (258,1 ; 542,7)    | -61,9 (-74,9 ; -42,9)  |

|                           |                                    |                          |                          |                        |                           |                           |                            |                          |                          |                           |
|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Todos os fatores de risco |                                    | 6230.3 (4693.3 ; 7828.9) | 6284.9 (4934.5 ; 7962.6) | 0.9 (-26.3 ; 39.6)     | 8677.3 (6803.9 ; 10844.6) | 7626.5 (6117.8 ; 9356.4)  | -12.1 (-34.9 ; 19.9)       | 7415.5 (5951.3 ; 9059.8) | 6919.5 (5515.9 ; 8586.3) | -6.7 (-29.8 ; 23.5)       |
|                           | Polição do ar                      | 2680.9 (1920.2 ; 3605.5) | 2375.9 (1785.9 ; 3066.2) | -11.4 (-36.9 ; 24.9)   | 3918.3 (2878.4 ; 5226.8)  | 3047.4 (2349.2 ; 3813.7)  | -22.2 (-43.8 ; 9.1)        | 3279.7 (2470.8 ; 4272.8) | 2692.3 (2078.8 ; 3414.8) | -17.9 (-39.5 ; 11.6)      |
|                           | Consumo de álcool                  | 90.3 (-11.3 ; 210.3)     | 76.1 (-23.7 ; 209.3)     | -15.6 (-242.3 ; 303.3) | 431.4 (195.9 ; 707.7)     | 350.1 (140.1 ; 607.3)     | -18.8 (-62.9 ; 60.8)       | 254.1 (109.4 ; 424.2)    | 202.5 (68.1 ; 373.0)     | -20.3 (-69.4 ; 68.7)      |
|                           | Riscos dietéticos                  | 2447.2 (1684.4 ; 3503.7) | 2406.1 (1665.2 ; 3521.1) | -1.7 (-30.0 ; 38.5)    | 3923.7 (2770.2 ; 5444.2)  | 3266.2 (2369.6 ; 4473.7)  | -16.8 (-40.0 ; 15.6)       | 3155.9 (2275.0 ; 4403.3) | 2804.6 (1995.1 ; 3895.0) | -11.1 (-34.2 ; 20.6)      |
|                           | Índice de massa corporal elevado   | 1065.0 (416.6 ; 1923.0)  | 1665.5 (942.3 ; 2572.9)  | 56.4 ( 2.1 ; 186.9)    | 824.4 (233.4 ; 1772.1)    | 1257.4 (510.7 ; 2209.9)   | 52.5 (-1.7 ; 212.7)        | 950.3 (330.9 ; 1810.6)   | 1480.4 (763.7 ; 2401.0)  | 55.8 ( 6.2 ; 186.6)       |
|                           | Glicemia de jejum elevada          | 609.5 (387.3 ; 951.1)    | 1235.5 (745.1 ; 1946.8)  | 102.7 ( 31.1 ; 221.6)  | 969.6 (628.3 ; 1475.4)    | 1460.9 (933.3 ; 2188.9)   | 50.7 ( 0.5 ; 132.0)        | 782.3 (518.7 ; 1164.3)   | 1332.4 (863.9 ; 2007.8)  | 70.3 ( 18.8 ; 144.0)      |
|                           | Colesterol LDL elevado             | 1079.7 (717.8 ; 1574.2)  | 1276.2 (872.9 ; 1764.5)  | 18.2 (-20.2 ; 72.0)    | 1665.4 (1122.7 ; 2384.7)  | 1657.0 (1154.2 ; 2188.0)  | -0.5 (-30.4 ; 41.9)        | 1358.3 (940.5 ; 1914.3)  | 1456.2 (1018.8 ; 1943.0) | 7.2 (-23.2 ; 51.4)        |
|                           | Pressão arterial sistólica elevada | 4332.4 (3146.7 ; 5614.9) | 4529.6 (3409.1 ; 5890.7) | 4.6 (-25.3 ; 47.8)     | 5534.3 (4184.5 ; 7156.4)  | 5216.6 (3984.4 ; 6616.8)  | -5.7 (-32.5 ; 31.7)        | 4916.5 (3848.8 ; 6174.5) | 4866.1 (3790.0 ; 6146.4) | -1.0 (-26.6 ; 32.7)       |
|                           | Disfunção renal                    | 414.3 (293.9 ; 562.3)    | 490.9 (352.1 ; 667.9)    | 18.5 (-15.8 ; 65.4)    | 549.5 (381.0 ; 759.5)     | 558.5 (400.8 ; 742.1)     | 1.6 (-25.7 ; 37.9)         | 479.7 (349.3 ; 634.7)    | 523.4 (379.7 ; 701.7)    | 9.1 (-18.4 ; 46.1)        |
|                           | Baixo nível de atividade física    | 102.1 ( 35.2 ; 236.2)    | 118.9 ( 42.5 ; 276.8)    | 16.5 (-17.9 ; 66.6)    | 145.9 ( 39.6 ; 377.6)     | 137.4 ( 40.0 ; 350.7)     | -5.8 (-31.5 ; 32.2)        | 123.4 ( 38.7 ; 302.8)    | 128.1 ( 42.0 ; 307.6)    | 3.9 (-20.9 ; 40.1)        |
| Guiné-Bissau              | Temperatura não ideal              | 174.0 (-486.0 ; 390.6)   | 185.3 ( 28.6 ; 332.2)    | 6.5 (-163.7 ; 90.3)    | 253.7 (-731.3 ; 532.3)    | 227.8 ( 12.2 ; 389.2)     | -10.2 (-157.2 ; 40.9)      | 212.6 (-593.7 ; 433.0)   | 205.4 ( 35.6 ; 361.4)    | -3.4 (-168.6 ; 52.4)      |
|                           | Outros riscos ambientais           | 286.6 (115.1 ; 489.2)    | 292.8 (126.2 ; 483.2)    | 2.2 (-26.4 ; 49.3)     | 559.3 (303.4 ; 866.5)     | 484.1 (277.2 ; 732.4)     | -13.4 (-37.2 ; 21.5)       | 417.5 (208.7 ; 652.4)    | 379.9 (197.8 ; 600.9)    | -9.0 (-33.8 ; 22.7)       |
|                           | Tabagismo                          | 328.4 (227.6 ; 452.0)    | 287.5 (204.4 ; 385.8)    | -12.4 (-42.4 ; 28.9)   | 1388.6 (1014.8 ; 1840.9)  | 918.1 (700.6 ; 1162.9)    | -33.9 (-54.5 ; -4.6)       | 837.9 (637.7 ; 1089.7)   | 580.5 (446.5 ; 734.0)    | -30.7 (-51.5 ; -3.9)      |
|                           | Todos os fatores de risco          | 4984.7 (4089.4 ; 5939.3) | 4771.3 (3678.2 ; 6235.3) | -4.3 (-29.1 ; 28.7)    | 6407.0 (5228.9 ; 7754.2)  | 8455.5 (6898.2 ; 10077.4) | 32.0 ( 3.3 ; 67.2)         | 5688.1 (4798.3 ; 6665.6) | 6479.1 (5168.2 ; 8024.3) | 13.9 (-11.7 ; 44.9)       |
|                           | Polição do ar                      | 2035.6 (1527.2 ; 2728.0) | 1691.8 (1227.1 ; 2338.9) | -16.9 (-40.8 ; 16.5)   | 2776.1 (2089.8 ; 3714.1)  | 3312.6 (2608.0 ; 4064.1)  | 19.3 (-11.4 ; 59.6)        | 2397.5 (1852.1 ; 3150.0) | 2440.8 (1876.1 ; 3110.1) | 1.8 (-24.4 ; 36.3)        |
|                           | Consumo de álcool                  | -20.9 (-52.7 ; 14.1)     | -10.9 (-69.6 ; 54.9)     | -47.6 (-935.3 ; 889.0) | -7.5 (-117.8 ; 110.2)     | 118.4 (-120.0 ; 365.4)    | -1688.0 (-4458.0 ; 4236.8) | -14.2 (-73.8 ; 48.0)     | 49.0 (-69.1 ; 186.7)     | -444.1 (-2464.3 ; 3711.1) |
|                           | Riscos dietéticos                  | 1965.6 (1178.6 ; 3032.0) | 1714.4 (977.2 ; 2743.3)  | -12.8 (-37.5 ; 20.2)   | 2806.2 (1846.8 ; 4085.1)  | 3164.3 (2127.9 ; 4520.4)  | 12.8 (-16.0 ; 51.4)        | 2373.1 (1546.7 ; 3505.3) | 2383.0 (1518.4 ; 3527.0) | 0.4 (-23.6 ; 32.4)        |
|                           | Índice de massa corporal elevado   | 470.9 (131.6 ; 997.6)    | 1098.0 (579.1 ; 1761.4)  | 133.2 ( 32.4 ; 484.0)  | 437.0 ( 89.7 ; 1040.9)    | 1477.1 (679.9 ; 2463.0)   | 238.0 ( 98.9 ; 908.9)      | 457.0 (115.5 ; 1038.7)   | 1283.8 (634.4 ; 2077.3)  | 180.9 ( 67.8 ; 605.3)     |
|                           | Glicemia de jejum elevada          | 415.2 (266.7 ; 674.7)    | 611.2 (351.5 ; 1029.6)   | 47.2 (-14.4 ; 136.1)   | 755.9 (475.7 ; 1128.2)    | 1745.4 (1139.4 ; 2522.4)  | 130.9 ( 61.8 ; 241.8)      | 571.2 (381.3 ; 824.4)    | 1101.3 (720.8 ; 1622.2)  | 92.8 ( 37.9 ; 173.5)      |
|                           | Colesterol LDL elevado             | 616.5 (432.7 ; 878.1)    | 694.6 (447.4 ; 1017.6)   | 12.7 (-20.9 ; 56.5)    | 949.1 (676.3 ; 1329.1)    | 1496.6 (1065.4 ; 2013.3)  | 57.7 ( 17.1 ; 116.3)       | 777.2 (566.7 ; 1090.9)   | 1062.9 (745.3 ; 1448.8)  | 36.7 ( 2.9 ; 82.7)        |
| Moçambique                | Pressão arterial sistólica elevada | 3718.3 (2937.6 ; 4645.2) | 3666.6 (2693.3 ; 4911.8) | -1.3 (-28.8 ; 37.3)    | 4566.7 (3562.9 ; 5600.0)  | 6288.4 (5000.2 ; 7703.7)  | 37.7 ( 6.4 ; 78.1)         | 4147.7 (3396.3 ; 5038.5) | 4901.3 (3813.0 ; 6156.2) | 18.2 (-9.7 ; 52.3)        |
|                           | Disfunção renal                    | 246.8 (184.3 ; 333.0)    | 290.4 (200.8 ; 408.5)    | 17.7 (-14.5 ; 61.2)    | 339.5 (250.3 ; 455.6)     | 547.5 (407.3 ; 713.9)     | 61.3 ( 23.7 ; 108.8)       | 292.0 (221.2 ; 384.1)    | 408.8 (302.2 ; 543.5)    | 40.0 ( 7.2 ; 78.8)        |
|                           | Baixo nível de atividade física    | 31.2 (10.9 ; 96.8)       | 35.6 ( 12.3 ; 95.7)      | 14.0 (-19.7 ; 59.8)    | 38.3 ( 11.9 ; 109.6)      | 59.7 ( 18.2 ; 168.5)      | 55.9 ( 13.5 ; 107.4)       | 34.9 ( 11.8 ; 96.3)      | 46.8 ( 15.5 ; 130.9)     | 34.0 ( 0.9 ; 75.9)        |
|                           | Temperatura não ideal              | 149.8 (70.6 ; 247.3)     | 132.2 ( 71.2 ; 216.2)    | -11.8 (-39.2 ; 35.3)   | 194.7 ( 95.0 ; 318.5)     | 237.2 (131.7 ; 383.7)     | 21.9 (-10.6 ; 77.9)        | 171.9 ( 84.7 ; 278.4)    | 180.8 ( 98.6 ; 290.4)    | 5.2 (-23.0 ; 56.2)        |
|                           | Outros riscos ambientais           | 261.7 (121.8 ; 446.7)    | 250.6 (125.9 ; 417.4)    | -4.2 (-29.7 ; 32.6)    | 718.6 (493.5 ; 992.0)     | 755.6 (486.2 ; 1051.0)    | 5.1 (-19.0 ; 35.2)         | 478.1 (302.8 ; 698.4)    | 472.2 (285.2 ; 698.0)    | -1.2 (-24.1 ; 26.3)       |
|                           | Tabagismo                          | 281.5 (206.0 ; 381.2)    | 259.9 (176.3 ; 362.1)    | -7.7 (-39.2 ; 35.4)    | 1144.0 (886.4 ; 1461.9)   | 1362.9 (1056.3 ; 1739.2)  | 19.1 (-11.8 ; 59.9)        | 693.8 (552.7 ; 858.8)    | 761.4 (587.0 ; 988.6)    | 9.7 (-18.3 ; 46.7)        |
|                           | Todos os fatores de risco          | 4984.7 (4089.4 ; 5939.3) | 4771.3 (3678.2 ; 6235.3) | -4.3 (-29.1 ; 28.7)    | 6407.0 (5228.9 ; 7754.2)  | 8455.5 (6898.2 ; 10077.4) | 32.0 ( 3.3 ; 67.2)         | 5688.1 (4798.3 ; 6665.6) | 6479.1 (5168.2 ; 8024.3) | 13.9 (-11.7 ; 44.9)       |
|                           | Polição do ar                      | 2035.6 (1527.2 ; 2728.0) | 1691.8 (1227.1 ; 2338.9) | -16.9 (-40.8 ; 16.5)   | 2776.1 (2089.8 ; 3714.1)  | 3312.6 (2608.0 ; 4064.1)  | 19.3 (-11.4 ; 59.6)        | 2397.5 (1852.1 ; 3150.0) | 2440.8 (1876.1 ; 3110.1) | 1.8 (-24.4 ; 36.3)        |
|                           | Consumo de álcool                  | -20.9 (-52.7 ; 14.1)     | -10.9 (-69.6 ; 54.9)     | -47.6 (-935.3 ; 889.0) | -7.5 (-117.8 ; 110.2)     | 118.4 (-120.0 ; 365.4)    | -1688.0 (-4458.0 ; 4236.8) | -14.2 (-73.8 ; 48.0)     | 49.0 (-69.1 ; 186.7)     | -444.1 (-2464.3 ; 3711.1) |
|                           | Riscos dietéticos                  | 1965.6 (1178.6 ; 3032.0) | 1714.4 (977.2 ; 2743.3)  | -12.8 (-37.5 ; 20.2)   | 2806.2 (1846.8 ; 4085.1)  | 3164.3 (2127.9 ; 4520.4)  | 12.8 (-16.0 ; 51.4)        | 2373.1 (1546.7 ; 3505.3) | 2383.0 (1518.4 ; 3527.0) | 0.4 (-23.6 ; 32.4)        |

## Artigo Original

|                     |                                    |                          |                          |                         |                          |                          |                       |                          |                          |                       |
|---------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Portugal            | Todos os fatores de risco          | 3975,2 (3678,9 ; 4220,2) | 1259,7 (1125,8 ; 1379,5) | -68,3 (-70,5 ; -66,0)   | 6467,6 (6198,8 ; 6737,6) | 2307,9 (2164,6 ; 2458,8) | -64,3 (-66,1 ; -62,4) | 5089,2 (4813,4 ; 5329,9) | 1742,1 (1601,3 ; 1867,5) | -65,8 (-67,4 ; -63,9) |
|                     | Polição do ar                      | 383,5 (140,9 ; 684,6)    | 58,6 (34,2 ; 84,3)       | -84,7 (-92,1 ; -63,2)   | 635,5 (214,7 ; 1135,0)   | 115,6 (67,1 ; 168,5)     | -81,8 (-90,8 ; -53,6) | 498,6 (173,3 ; 889,3)    | 85,1 ( 49,3 ; 123,3)     | -82,9 (-91,3 ; -58,4) |
|                     | Consumo de álcool                  | 156,7 (65,6 ; 250,4)     | 34,5 (11,6 ; 59,6)       | -78,0 (-87,6 ; -66,2)   | 817,7 (545,1 ; 1084,0)   | 244,2 (159,3 ; 335,1)    | -70,1 (-75,0 ; -65,3) | 434,4 (315,3 ; 557,0)    | 126,3 (85,6 ; 172,2)     | -70,9 (-76,6 ; -65,2) |
|                     | Riscos dietéticos                  | 1284,8 (1060,2 ; 1551,1) | 421,2 (341,8 ; 527,1)    | -67,2 (-69,9 ; -63,8)   | 2418,6 (1986,6 ; 2921,4) | 928,3 (751,5 ; 1140,0)   | -61,6 (-64,6 ; -58,1) | 1799,3 (1477,3 ; 2165,0) | 655,6 (535,7 ; 806,8)    | -63,6 (-66,1 ; -60,4) |
|                     | Índice de massa corporal elevado   | 826,0 (466,4 ; 1206,6)   | 327,5 (206,2 ; 459,9)    | -60,4 (-65,1 ; -51,2)   | 1186,0 (563,5 ; 1876,8)  | 554,2 (305,8 ; 830,1)    | -53,3 (-59,7 ; -39,5) | 997,8 (527,0 ; 1519,4)   | 435,5 (255,2 ; 633,1)    | -56,4 (-61,4 ; -45,4) |
|                     | Glicemia de jejum elevada          | 835,3 (539,4 ; 1328,9)   | 370,1 (253,2 ; 541,8)    | -55,7 (-69,3 ; -37,9)   | 1211,2 (832,5 ; 1630,0)  | 684,7 (475,1 ; 935,0)    | -45,1 (-59,1 ; -28,6) | 1005,5 (887,6 ; 1530,6)  | 503,2 (364,3 ; 711,2)    | -50,0 (-61,6 ; -36,2) |
|                     | Colesterol LDL elevado             | 1128,6 (811,9 ; 1602,0)  | 346,0 (247,0 ; 476,9)    | -69,3 (-72,0 ; -66,3)   | 2115,0 (1689,9 ; 2725,8) | 750,7 (613,5 ; 924,6)    | -64,5 (-67,6 ; -61,4) | 1579,1 (1216,6 ; 2105,8) | 534,5 (422,8 ; 687,7)    | -66,1 (-68,9 ; -63,2) |
|                     | Pressão arterial sistólica elevada | 2545,2 (2121,7 ; 2988,7) | 755,9 (614,3 ; 894,2)    | -70,3 (-75,6 ; -64,2)   | 4088,5 (3569,3 ; 4595,6) | 1437,8 (1255,6 ; 1611,7) | -64,8 (-68,7 ; -60,6) | 3243,3 (2797,8 ; 3673,3) | 1072,5 (938,7 ; 1209,2)  | -66,9 (-70,3 ; -62,8) |
|                     | Disfunção renal                    | 331,4 (255,8 ; 406,1)    | 107,3 (81,9 ; 134,3)     | -67,6 (-70,4 ; -64,7)   | 472,2 (378,5 ; 570,1)    | 163,3 (129,3 ; 199,9)    | -65,4 (-67,8 ; -62,6) | 395,9 (312,8 ; 478,4)    | 133,4 (105,0 ; 162,6)    | -66,3 (-68,6 ; -64,0) |
|                     | Baixo nível de atividade física    | 241,0 (96,4 ; 454,2)     | 79,2 ( 34,1 ; 143,3)     | -67,2 (-71,9 ; -59,5)   | 287,0 (86,6 ; 611,0)     | 105,6 ( 34,2 ; 210,8)    | -63,2 (-70,7 ; -52,7) | 265,6 (98,9 ; 524,9)     | 92,4 ( 35,7 ; 173,5)     | -65,2 (-70,6 ; -58,3) |
| São Tomé e Príncipe | Temperatura não ideal              | 402,4 (331,0 ; 480,2)    | 111,3 ( 89,0 ; 133,4)    | -72,3 (-74,4 ; -70,3)   | 629,7 (517,6 ; 747,5)    | 195,3 (158,8 ; 235,2)    | -69,0 (-70,9 ; -66,8) | 504,2 (414,7 ; 600,5)    | 150,0 (121,7 ; 179,8)    | -70,2 (-72,0 ; -68,3) |
|                     | Outros riscos ambientais           | 163,0 (77,1 ; 253,2)     | 44,3 ( 18,6 ; 72,6)      | -72,8 (-77,5 ; -69,2)   | 439,9 (284,8 ; 596,2)    | 119,0 ( 67,6 ; 171,9)    | -72,9 (-77,6 ; -69,6) | 282,9 (169,0 ; 388,2)    | 76,9 ( 39,9 ; 115,5)     | -72,8 (-77,1 ; -69,7) |
|                     | Tabagismo                          | 644,0 (564,1 ; 726,7)    | 167,6 (147,9 ; 188,1)    | -74,0 (-77,6 ; -70,0)   | 2087,3 (1971,8 ; 2207,3) | 638,6 (591,6 ; 686,4)    | -69,4 (-71,8 ; -67,0) | 1285,1 (1206,3 ; 1361,9) | 384,2 (355,8 ; 414,3)    | -70,1 (-72,5 ; -67,6) |
|                     | Todos os fatores de risco          | 4903,8 (4146,2 ; 5592,8) | 5285,6 (4171,6 ; 6407,3) | 7,8 (-14,3 ; 34,7)      | 4424,0 (3548,5 ; 5303,5) | 5220,0 (4291,5 ; 6097,6) | 18,0 (-7,1 ; 49,6)    | 4655,3 (3913,5 ; 5399,0) | 5262,6 (4320,2 ; 6132,4) | 13,0 (-8,0 ; 39,6)    |
|                     | Polição do ar                      | 1927,4 (1580,0 ; 2328,9) | 1612,4 (1214,5 ; 2072,8) | -16,3 (-36,9 ; 11,7)    | 1749,2 (1367,1 ; 2168,1) | 1628,6 (1240,5 ; 2014,2) | -6,9 (-29,8 ; 23,8)   | 1838,3 (1482,7 ; 2214,2) | 1622,8 (1253,5 ; 2017,9) | -11,7 (-32,2 ; 15,9)  |
|                     | Consumo de álcool                  | 54,3 (-35,1 ; 156,7)     | 122,0 ( 0,2 ; 271,2)     | 124,8 (-187,8 ; 3478,3) | 202,3 (87,7 ; 336,6)     | 317,8 (168,3 ; 499,0)    | 57,1 (-11,5 ; 224,3)  | 124,8 (38,8 ; 226,5)     | 216,5 (109,1 ; 349,9)    | 73,5 (-19,7 ; 372,5)  |
|                     | Riscos dietéticos                  | 1651,5 (1207,6 ; 2333,8) | 1742,7 (1174,3 ; 2546,6) | 5,5 (-19,0 ; 34,5)      | 1720,3 (1250,9 ; 2386,2) | 1940,4 (1375,8 ; 2690,4) | 12,8 (-11,6 ; 45,3)   | 1671,0 (1244,1 ; 2325,2) | 1840,1 (1297,4 ; 2582,2) | 10,1 (-12,4 ; 39,8)   |
|                     | Índice de massa corporal elevado   | 1149,6 (634,4 ; 1783,9)  | 1748,3 (1147,1 ; 2490,6) | 52,1 ( 8,2 ; 92,7)      | 610,1 (217,9 ; 1135,0)   | 1407,7 (886,1 ; 2120,3)  | 130,7 ( 51,9 ; 367,7) | 889,6 (438,9 ; 1451,8)   | 1584,0 (1035,0 ; 2249,3) | 78,0 (28,9 ; 180,7)   |
|                     | Glicemia de jejum elevada          | 691,4 (450,7 ; 1043,4)   | 1163,6 (723,9 ; 1714,4)  | 68,3 ( 21,0 ; 139,6)    | 699,6 (424,2 ; 1103,9)   | 1239,2 (795,4 ; 1801,9)  | 77,1 ( 28,4 ; 151,8)  | 685,2 (451,9 ; 1025,6)   | 1198,8 (779,4 ; 1699,3)  | 75,0 (33,9 ; 136,3)   |
|                     | Colesterol LDL elevado             | 888,6 (640,0 ; 1165,8)   | 1140,1 (795,8 ; 1498,6)  | 28,3 (-1,5 ; 65,5)      | 869,3 (588,7 ; 1186,0)   | 1198,7 (848,3 ; 1572,6)  | 37,9 ( 7,1 ; 79,1)    | 874,7 (622,5 ; 1152,5)   | 1171,4 (844,4 ; 1517,1)  | 33,9 ( 6,0 ; 69,4)    |
| Portugal            | Pressão arterial sistólica elevada | 3539,8 (2811,3 ; 4228,3) | 3934,8 (3001,7 ; 4860,0) | 11,2 (-14,1 ; 44,8)     | 3045,7 (2333,9 ; 3761,0) | 3759,9 (2962,7 ; 4521,8) | 23,5 (-4,0 ; 60,7)    | 3297,0 (2654,7 ; 3911,1) | 3859,2 (3065,5 ; 4637,7) | 17,0 (-6,3 ; 47,6)    |
|                     | Disfunção renal                    | 393,4 (304,1 ; 483,5)    | 556,2 (418,5 ; 716,7)    | 41,4 (12,3 ; 81,0)      | 290,2 (209,9 ; 388,4)    | 437,6 (323,3 ; 566,3)    | 50,8 ( 20,5 ; 90,3)   | 343,4 (259,3 ; 432,0)    | 500,6 (379,5 ; 629,2)    | 45,8 (19,3 ; 82,2)    |
|                     | Baixo nível de atividade física    | 97,0 ( 36,6 ; 212,3)     | 129,9 ( 51,2 ; 274,9)    | 33,9 ( 5,2 ; 72,7)      | 79,8 (22,8 ; 194,3)      | 109,0 ( 31,4 ; 268,5)    | 36,7 ( 4,9 ; 78,2)    | 88,6 ( 30,7 ; 202,8)     | 120,6 ( 41,9 ; 276,0)    | 36,1 ( 9,4 ; 69,8)    |
|                     | Temperatura não ideal              | 16,3 (-55,9 ; 81,4)      | 21,7 (-12,1 ; 84,2)      | 33,3 (-278,6 ; 367,3)   | 15,4 (-47,6 ; 78,9)      | 22,3 (-13,0 ; 81,8)      | 45,4 (-384,5 ; 329,1) | 15,8 (-53,4 ; 78,8)      | 22,0 (-13,1 ; 82,7)      | 39,9 (-334,0 ; 336,1) |
|                     | Outros riscos ambientais           | 159,0 ( 42,7 ; 283,2)    | 155,8 ( 46,4 ; 289,4)    | -2,0 (-24,1 ; 28,9)     | 200,0 (88,9 ; 325,3)     | 210,9 ( 96,8 ; 347,0)    | 5,5 (-18,7 ; 34,9)    | 177,1 ( 66,0 ; 300,8)    | 182,2 ( 70,6 ; 311,0)    | 2,9 (-17,5 ; 28,5)    |
|                     | Tabagismo                          | 154,4 (119,1 ; 196,4)    | 173,9 (126,4 ; 230,7)    | 12,6 (-19,9 ; 64,0)     | 470,5 (354,8 ; 599,5)    | 615,5 (474,0 ; 768,4)    | 30,8 (-1,8 ; 78,6)    | 306,2 (237,3 ; 377,2)    | 389,8 (300,0 ; 482,8)    | 27,3 (-3,4 ; 72,3)    |

|             |                                    |                          |                          |                           |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|-------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Timor-Leste | Todos os fatores de risco          | 5245,2 (4237,9 ; 6318,1) | 5727,3 (4650,7 ; 6805,8) | 9,2 (-16,5 ; 38,6)        | 5157,0 (3969,3 ; 7028,7) | 7221,6 (6334,1 ; 9597,5) | 40,0 ( 2,1 ; 77,9)       | 5205,8 (4272,1 ; 6425,2) | 6476,7 (5147,2 ; 7999,9) | 24,4 (-5,1 ; 54,9)       |
|             | Polição do ar                      | 2196,8 (1686,5 ; 2845,8) | 1967,9 (1518,9 ; 2435,5) | -10,4 (-34,7 ; 19,2)      | 2080,5 (1505,1 ; 2932,2) | 2410,1 (1650,4 ; 3329,1) | 15,8 (-19,6 ; 51,9)      | 2140,0 (1646,1 ; 2762,8) | 2190,6 (1631,0 ; 2828,2) | 2,4 (-25,5 ; 33,2)       |
|             | Consumo de álcool                  | -2,7 (-13,5 ; 10,5)      | 11,9 (-16,3 ; 50,8)      | -547,6 (-3649,5 ; 3536,9) | 39,0 (-49,8 ; 142,4)     | 295,6 (57,7 ; 563,8)     | 657,3 (-5045,9 ; 6221,4) | 18,9 (-28,1 ; 74,7)      | 154,3 (-28,3 ; 318,1)    | 717,6 (-5256,3 ; 9199,6) |
|             | Riscos dietéticos                  | 2380,6 (1638,0 ; 3255,7) | 2418,4 (1677,1 ; 3291,1) | 1,6 (-24,7 ; 31,4)        | 2645,0 (1804,2 ; 3825,0) | 3452,2 (2270,2 ; 4875,1) | 30,5 (-6,9 ; 71,7)       | 2516,4 (1794,0 ; 3435,5) | 2936,2 (2011,2 ; 4031,7) | 16,7 (-13,8 ; 51,1)      |
|             | Índice de massa corporal elevado   | 380,3 (96,7 ; 847,5)     | 590,8 (211,4 ; 1136,1)   | 55,4 ( 0,9 ; 210,6)       | 254,1 (43,6 ; 675,6)     | 688,8 (212,5 ; 1339,0)   | 163,2 ( 55,4 ; 577,8)    | 315,6 (71,8 ; 766,0)     | 630,9 (223,9 ; 1210,9)   | 99,9 (30,9 ; 303,3)      |
|             | Glicemia de jejum elevada          | 543,6 (59,3 ; 818,3)     | 1493,1 (986,7 ; 2191,2)  | 174,7 (94,2 ; 292,1)      | 597,0 (359,7 ; 941,4)    | 1832,7 (1179,3 ; 2821,4) | 207,0 (110,8 ; 347,6)    | 569,1 (370,6 ; 852,3)    | 1659,8 (1121,0 ; 2421,9) | 191,6 (113,4 ; 300,2)    |
|             | Colesterol LDL elevado             | 994,8 (710,9 ; 1343,8)   | 1180,1 (820,5 ; 1595,4)  | 18,6 (-12,4 ; 55,0)       | 976,6 (652,3 ; 1471,2)   | 1447,2 (885,4 ; 2125,4)  | 48,2 ( 1,6 ; 97,6)       | 988,2 (704,4 ; 1351,8)   | 1317,3 (894,6 ; 1800,3)  | 33,3 (-4,0 ; 73,7)       |
|             | Pressão arterial sistólica elevada | 3595,3 (2758,9 ; 4466,5) | 3782,6 (2933,5 ; 4685,8) | 5,2 (-24,2 ; 39,2)        | 3442,5 (2548,8 ; 4786,6) | 5095,6 (3629,2 ; 6895,6) | 48,0 ( 5,8 ; 92,4)       | 3523,1 (2794,6 ; 4533,6) | 4442,1 (3386,4 ; 5642,3) | 26,1 (-6,5 ; 61,4)       |
|             | Disfunção renal                    | 502,7 (370,5 ; 653,6)    | 685,8 (504,1 ; 882,6)    | 36,4 ( 2,4 ; 75,0)        | 446,5 (305,9 ; 651,6)    | 761,5 (604,6 ; 1077,3)   | 70,5 (23,6 ; 121,4)      | 474,9 (343,5 ; 633,8)    | 724,4 (519,6 ; 965,7)    | 52,5 (15,9 ; 93,5)       |
|             | Baixo nível de atividade física    | 83,0 ( 29,5 ; 195,3)     | 102,4 ( 34,9 ; 241,0)    | 23,4 (-7,2 ; 61,0)        | 93,5 (26,9 ; 217,3)      | 138,8 ( 42,0 ; 334,3)    | 48,5 ( 9,8 ; 91,8)       | 88,3 (28,9 ; 204,7)      | 120,4 ( 38,1 ; 285,0)    | 36,3 ( 7,3 ; 68,7)       |
|             | Temperatura não ideal              | 76,8 (12,6 ; 147,1)      | 73,8 (24,3 ; 141,0)      | -3,9 (-49,4 ; 92,4)       | 75,7 (12,9 ; 149,9)      | 94,1 (30,3 ; 183,7)      | 24,3 (-35,6 ; 148,0)     | 76,4 (13,7 ; 146,5)      | 84,0 (27,0 ; 164,3)      | 10,0 (-40,5 ; 113,1)     |
|             | Outros riscos ambientais           | 181,8 (50,0 ; 334,9)     | 199,7 ( 70,9 ; 355,6)    | 9,8 (-15,7 ; 55,3)        | 289,9 (141,3 ; 480,4)    | 384,0 (193,6 ; 622,3)    | 32,6 (-3,9 ; 73,2)       | 236,2 (97,4 ; 384,6)     | 291,8 (131,7 ; 468,7)    | 23,6 (-6,1 ; 59,4)       |
|             | Tabagismo                          | 607,6 (445,7 ; 793,9)    | 545,8 (400,2 ; 711,8)    | -10,2 (-36,7 ; 24,1)      | 1775,7 (1293,2 ; 2464,1) | 2338,8 (1659,3 ; 3187,1) | 31,7 (-9,1 ; 76,7)       | 1203,3 (823,6 ; 1583,0)  | 1445,2 (1053,0 ; 1920,8) | 20,1 (-14,0 ; 59,0)      |

LDL: colesterol lipoproteína de baixa densidade.

2,02); AVC (OR = 1,40, IC 95% = 1,08-1,81); obesidade (OR=1,53, IC 95%=1,36-1,73); e tabagismo (OR=1,13, IC 95% = 1,02 a 1,25) comparados com os demais grupos étnicos. Os autores discutiram se essas diferenças poderiam ser explicadas pelas barreiras da língua, ou se derivariam de determinantes genéticos comuns, além de (e sobretudo) fatores sociais e culturais.<sup>19</sup>

Em nosso estudo, encontramos que as DCVs atribuíveis aos FR cardiovasculares foram responsáveis por aproximadamente 30% do total das mortes na maioria dos PLP em 2019, embora nos países com SDI menor que 0,5, esse percentual foi inferior a 15%, com exceção da Guiné Equatorial (0,69) que tinha o segundo maior SDI entre os PLP. Tal tendência está associada a uma transição epidemiológica tardia, ou seja, os países com piores marcadores socioeconômicos ainda tendem a apresentar proporções aumentadas dessas doenças e, assim, podem aplicar estratégias de sucesso previamente usadas em outros PLP para tentar mitigar essa tendência.<sup>3</sup> O percentual atribuível aos FR foi elevado (> 75%) em todos os PLP, e a PAS elevada foi o principal fator de risco para DCV no período analisado. Em todos os PLP houve redução das taxas de mortalidade por DCV, padronizadas por idade, atribuídas aos FR no período, especialmente nos países com maior SDI (Portugal, Guiné Equatorial e Brasil). Destaca-se que embora a Guiné Equatorial tenha o maior produto interno bruto *per capita* no continente Africano, os recursos são distribuídos de forma desigual, beneficiando pouco a população em geral, coexistindo a mortalidade proporcional por doenças crônicas e infecciosas.<sup>6</sup>

Hipertensão, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidade e tabagismo foram os cinco principais FR cardiovascular tradicionais modificáveis observados na África em 2019.<sup>4</sup> Pelo menos um desses cinco FR está presente em 80% a 95% dos indivíduos que sofrem um evento cardiovascular fatal ou não fatal nesse continente.<sup>4,20</sup> O mesmo foi observado para o Brasil e Portugal,<sup>3,21</sup> exceto para o tabagismo, que apresentou reduções significativas nesses países nesse período, conforme relatado em outro estudo,<sup>4</sup> em decorrência de políticas públicas e campanhas de enfrentamento.<sup>4</sup> Por outro lado, um aumento das taxas de mortalidade por DCV atribuíveis ao consumo de álcool foi observada nos PLP da África e nas Guiné Equatorial e Guiné Bissau, provavelmente refletindo a tendência mundial de aumento do consumo de álcool com impacto nas DCV.<sup>22</sup>

Ressalta-se que as taxas de mortalidade por DCV atribuível à PAS elevada permaneceram no primeiro lugar em todos os PLP entre 1990 e 2019. Como mencionado, reduções mais expressivas foram observadas em Portugal e no Brasil,<sup>3,21</sup> provavelmente associadas com os maiores SDIs, mas também com medidas populacionais para a redução da ingestão de sal, especialmente em Portugal, onde observou-se redução do infarto do miocárdio e AVC atribuíveis à PAS elevada.<sup>21</sup> Esses dados denotam uma mudança no perfil dos países com maiores taxas de mortalidade por DCV atribuída a PAS, com declínio naqueles com melhores índices socioeconômicos e transição epidemiológica mais precoce, com tendência inversa nos de menor SDI.

Os PLP apresentaram incremento dos riscos dietéticos e fatores metabólicos atribuíveis à mortalidade por DCVs.

## Artigo Original

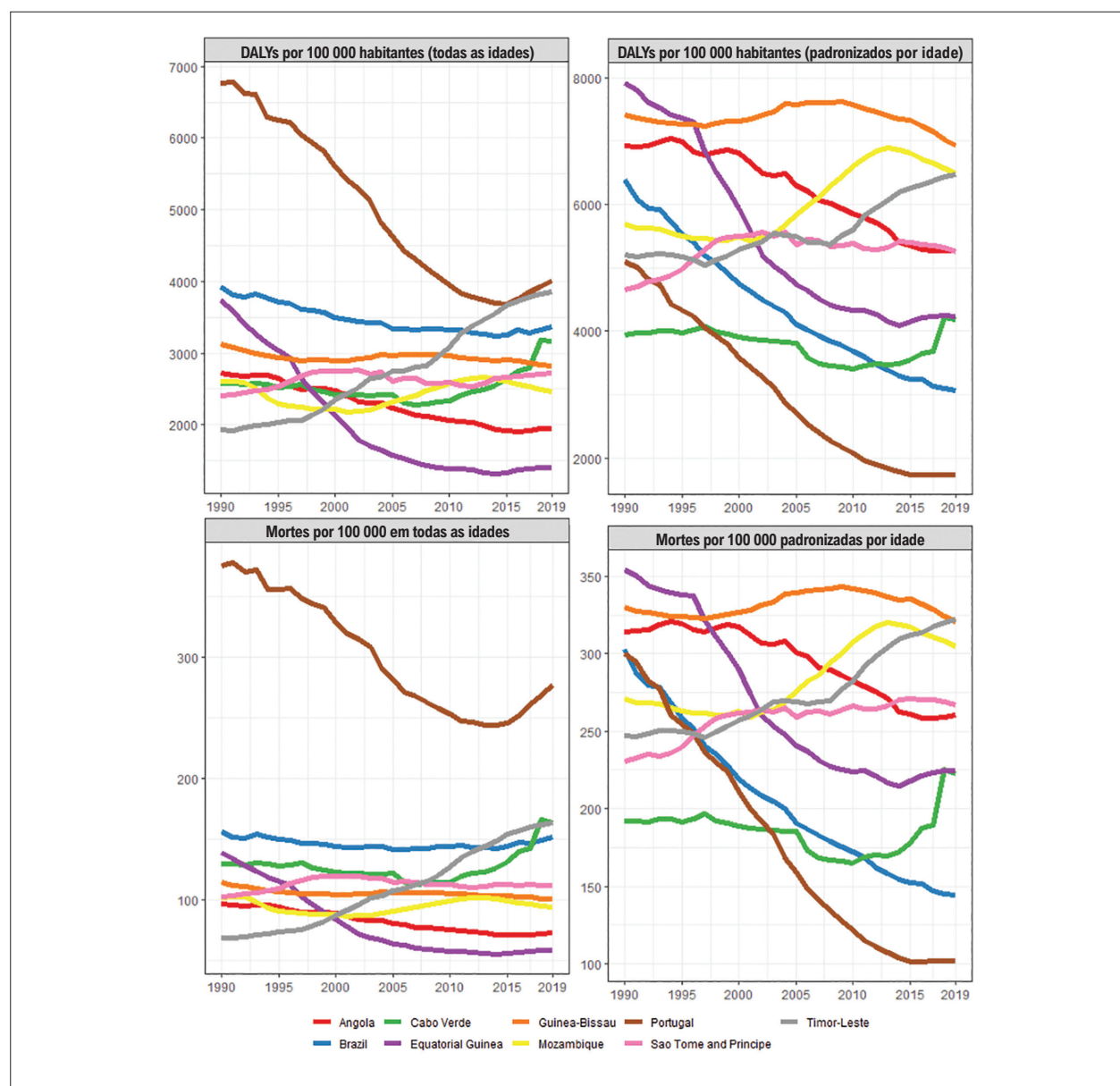
|                                    | - Angola | - Brasil | - Cabo Verde | - Guiné Equatorial | - Guiné-Bissau | - Moçambique | - Portugal | - São Tomé e Príncipe | - Timor-Leste |      |
|------------------------------------|----------|----------|--------------|--------------------|----------------|--------------|------------|-----------------------|---------------|------|
| Pressão arterial sistólica elevada | 60,8     | 53,6     | 54           | 61,6               | 53,3           | 61,6         | 50,2       | 53,8                  | 57,5          | 1990 |
| Poluição do ar                     | 31,2     | 17,1     | 26,6         | 33,2               | 35,3           | 35,7         | 7,4        | 29,8                  | 34,9          |      |
| Riscos dietéticos                  | 31,2     | 34,7     | 34,1         | 30,1               | 34,1           | 35,4         | 27,3       | 28,2                  | 41,8          |      |
| LDL colesterol elevado             | 13,3     | 25,3     | 18,5         | 13,5               | 14,3           | 11,1         | 24,7       | 14,2                  | 17            |      |
| Tabagismo                          | 12,1     | 29,6     | 9            | 10,4               | 8,8            | 10,2         | 15,9       | 4,7                   | 19,8          |      |
| Glicemia de jejum elevada          | 11,6     | 18,8     | 14,2         | 11,7               | 9              | 9            | 18,3       | 13,1                  | 9,2           |      |
| Índice de massa corporal elevado   | 6,6      | 19,5     | 9,2          | 7,5                | 9,7            | 6,5          | 12,6       | 12,6                  | 5,2           |      |
| Outros fatores ambientais          | 4,6      | 3,7      | 2,4          | 6,8                | 4,5            | 7,2          | 4,4        | 2,9                   | 3,9           |      |
| Disfunção renal                    | 4,2      | 7,1      | 5,8          | 4,3                | 5,3            | 4,4          | 7,3        | 6,1                   | 7,7           |      |
| Temperatura não ideal              | 3,2      | 2,8      | 3,9          | 2                  | 2,4            | 2,7          | 9,1        | 0,3                   | 1,4           |      |
| Baixo nível de atividade física    | 1,4      | 6,4      | 2,2          | 1,5                | 1,4            | 0,5          | 5,2        | 1,7                   | 1,5           |      |
| Consumo de álcool                  | 1        | 2,1      | 1,4          | 1,2                | 2,6            | 0            | 6,1        | 1,7                   | 0,3           |      |
| Pressão arterial sistólica elevada | 63,3     | 53,7     | 59,1         | 65,1               | 60,4           | 65,4         | 45,4       | 60                    | 59,6          | 2019 |
| Riscos dietéticos                  | 28,3     | 29,4     | 30,9         | 25,9               | 35,1           | 32           | 25,9       | 30                    | 39,4          |      |
| Poluição do ar                     | 21,7     | 7,9      | 22,3         | 20,4               | 33,4           | 32,3         | 2,9        | 24,8                  | 28,5          |      |
| Glicemia de jejum elevada          | 17,9     | 20,3     | 25,9         | 19,2               | 17,2           | 15,5         | 25,9       | 21,1                  | 25,5          |      |
| Índice de massa corporal elevado   | 17,4     | 24,8     | 18,5         | 28,7               | 18             | 16,5         | 13         | 22,4                  | 7,3           |      |
| LDL colesterol elevado             | 15,4     | 25       | 20,2         | 15,3               | 18,1           | 13,9         | 23,1       | 19                    | 17            |      |
| Tabagismo                          | 11,2     | 16,5     | 6,7          | 7,2                | 7,2            | 9,9          | 8,5        | 5,7                   | 18,3          |      |
| Consumo de álcool                  | 5,5      | 1,8      | 2,4          | 4,1                | 2,4            | 0,6          | 4,3        | 3                     | 1,8           |      |
| Disfunção renal                    | 5,3      | 7,8      | 7,7          | 5,9                | 6,6            | 6,5          | 7,3        | 8,3                   | 10            |      |
| Outros fatores ambientais          | 4,5      | 3,2      | 2,3          | 5                  | 4,7            | 6,5          | 4          | 3                     | 4,1           |      |
| Temperatura não ideal              | 2,9      | 2,1      | 3,5          | 1,5                | 2,7            | 2,6          | 8,2        | 0,4                   | 1,2           |      |
| Baixo nível de atividade física    | 1,9      | 7,6      | 2,7          | 2,8                | 1,6            | 0,6          | 5,9        | 2,2                   | 1,9           |      |

**Figura 2** – Percentual do total de mortes por doenças cardiovasculares atribuíveis a cada fator de risco cardiovascular, por país de língua portuguesa, em 1990 e 2019.

|                                    | - Angola | - Brasil | - Cabo Verde | - Guiné Equatorial | - Guiné-Bissau | - Moçambique | - Portugal | - São Tomé e Príncipe | - Timor-Leste |      |
|------------------------------------|----------|----------|--------------|--------------------|----------------|--------------|------------|-----------------------|---------------|------|
| Pressão arterial sistólica elevada | 225,3    | 186,1    | 127          | 253,5              | 214            | 188,8        | 179        | 154,9                 | 159,4         | 1990 |
| Riscos dietéticos                  | 110,8    | 118,4    | 80,1         | 119,6              | 135            | 108,7        | 99,7       | 83,4                  | 113,3         |      |
| Poluição do ar                     | 108,4    | 55,1     | 62,5         | 130,9              | 138,2          | 107,7        | 25,4       | 84                    | 93,6          |      |
| Glicemia de jejum elevada          | 49,6     | 70,4     | 32,6         | 51                 | 41,5           | 32,2         | 64         | 43,8                  | 32            |      |
| LDL colesterol elevado             | 46,8     | 88,6     | 43,5         | 53,8               | 57,8           | 35,4         | 92,5       | 43,3                  | 45,6          |      |
| Tabagismo                          | 35,4     | 90,6     | 21,8         | 35                 | 29,9           | 26,7         | 52,2       | 11,5                  | 47,6          |      |
| Índice de massa corporal elevado   | 19,4     | 58,5     | 22,8         | 26,1               | 32             | 16,9         | 42,8       | 31,6                  | 10,9          |      |
| Outros fatores ambientais          | 16,2     | 12,7     | 5,7          | 26,6               | 17,6           | 22,5         | 15,7       | 8,4                   | 10,6          |      |
| Disfunção renal                    | 15,1     | 25,5     | 13,3         | 17,2               | 21,7           | 13,3         | 26,1       | 17,8                  | 21,5          |      |
| Temperatura não ideal              | 12       | 9,8      | 8,9          | 8,4                | 9,9            | 8,8          | 33,1       | 0,9                   | 4             |      |
| Baixo nível de atividade física    | 6,8      | 26,1     | 5            | 7,8                | 7,1            | 2,1          | 20,4       | 5,9                   | 6             |      |
| Consumo de álcool                  | 2,2      | 5,3      | 3,5          | 3,8                | 8,2            | 0            | 20,7       | 3,7                   | 0,4           |      |
| Pressão arterial sistólica elevada | 191      | 93,4     | 153,2        | 168,9              | 220,4          | 224,1        | 59,8       | 186,1                 | 210,4         | 2019 |
| Riscos dietéticos                  | 83,2     | 50,7     | 79,7         | 65,7               | 124,6          | 108,4        | 34,9       | 94,9                  | 139,7         |      |
| Glicemia de jejum elevada          | 58,4     | 35,9     | 69,5         | 51,8               | 74             | 57           | 32,7       | 75,6                  | 96            |      |
| Poluição do ar                     | 58,1     | 13,4     | 57,8         | 48,4               | 114            | 104,2        | 4,1        | 73,1                  | 96,1          |      |
| LDL colesterol elevado             | 44       | 43,1     | 51,1         | 38,7               | 63,9           | 47,4         | 30,3       | 59,3                  | 63,3          |      |
| Índice de massa corporal elevado   | 39,5     | 41,8     | 47,1         | 63,5               | 51             | 46,1         | 18,9       | 58,3                  | 21,7          |      |
| Tabagismo                          | 25,6     | 27,6     | 16,9         | 14,9               | 20,9           | 28,2         | 14         | 14,9                  | 58,2          |      |
| Disfunção renal                    | 15,9     | 13,6     | 20,5         | 15,4               | 25,1           | 18,8         | 9,1        | 27,3                  | 35,4          |      |
| Consumo de álcool                  | 14,1     | 3        | 6,1          | 9,3                | 6,4            | 1,2          | 5,9        | 7,7                   | 5,2           |      |
| Outros fatores ambientais          | 14       | 5,6      | 6,1          | 13,7               | 18,1           | 23,4         | 5          | 10                    | 15            |      |
| Temperatura não ideal              | 9,2      | 3,7      | 9,1          | 3,9                | 10,1           | 9,2          | 10,4       | 1,2                   | 4,6           |      |
| Baixo nível de atividade física    | 7,8      | 13,7     | 6,9          | 8,8                | 7,7            | 2,8          | 7,1        | 8,2                   | 8,6           |      |

**Figura 3** – Taxas de mortalidade (por 100 000 habitantes) por doenças cardiovasculares ajustada por idade, atribuíveis a fatores de risco cardiovascular, por país de língua portuguesa, em 1990 e 2019.

## Artigo Original

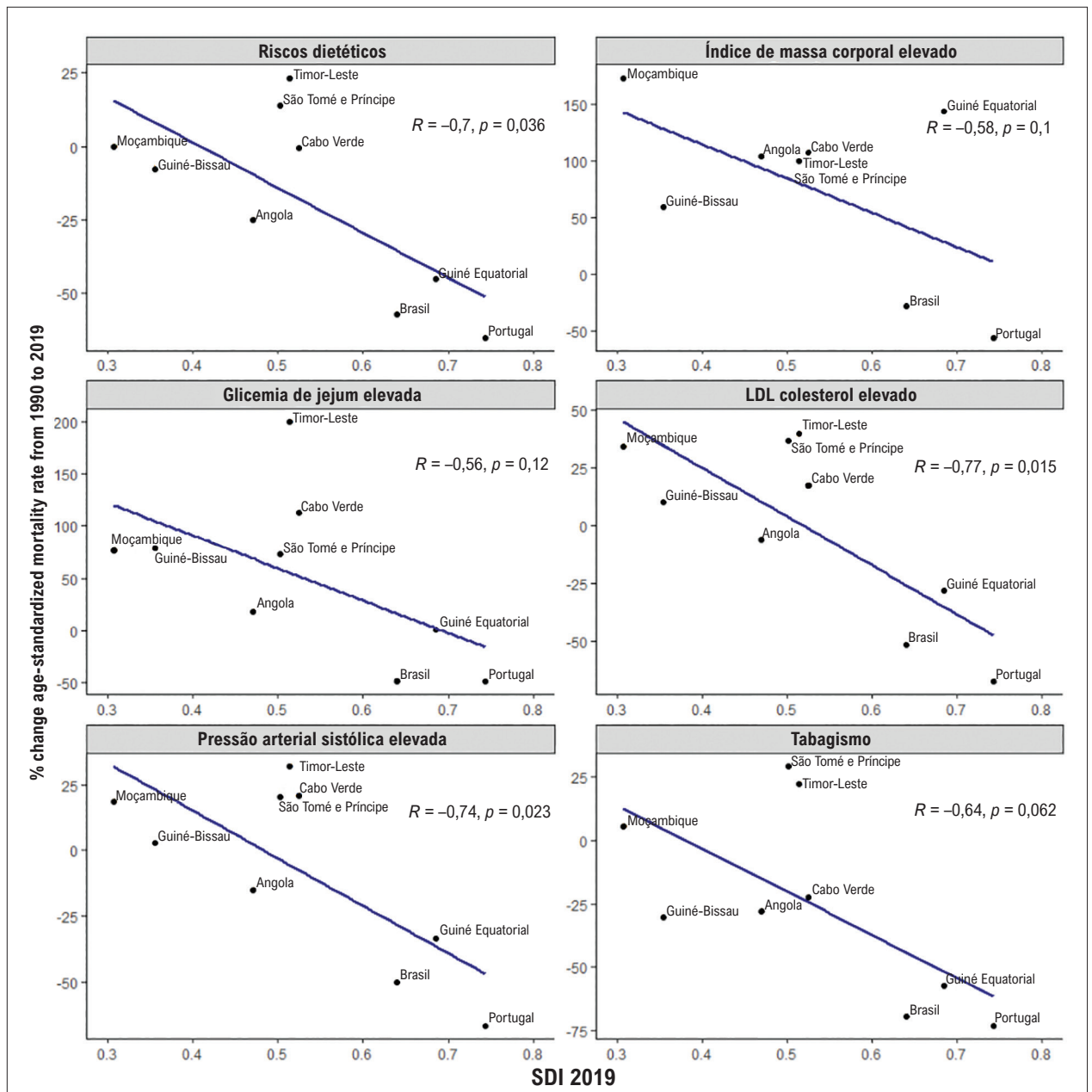


**Figura 4** – Taxas de mortalidade e anos de vida perdidos por incapacidade (DALYs, Disability-Adjusted Life Years) por doenças cardiovasculares atribuíveis aos fatores de risco cardiovasculares agrupados, nos países de língua portuguesa entre 1990 e 2019.

O estudo “Prospective Urban Rural Epidemiology” (PURE), realizado em 21 países, com 148 858 participantes e seguimento médio de 9,5 anos, demonstrou que ingestões mais alta de grãos refinados, que representaram 70% da ingestão energética dos países da África, foram associados a maior PAS, e maior risco de mortalidade total e por DCVs.<sup>23</sup> Em nossa análise, os riscos dietéticos, associados a glicemia de jejum e LDL-colesterol elevados, estiveram entre os cinco FR mais importantes na maioria dos PLP em 1990 e em 2019, e estiveram correlacionados com os PLP com menor SDI. Esses achados foram também observados em um sub-estudo do GBD que analisou a mortalidade e a carga de doenças associados com DCVs no mundo.<sup>2</sup>

Um estudo que analisou a carga de DCV para 194 países do mundo, de 1990 a 2019, demonstrou tendência de queda dos DALYs, YLL e YLD, com taxas mais altas de YLD nas mulheres em comparação com os homens,<sup>24</sup> com o mesmo ocorrendo em relação à carga de DCV atribuível aos FR cardiovasculares.<sup>4</sup> Esses dados ressaltam a heterogeneidade dos PLP em relação à mortalidade e carga de doença, cujas variações não podem ser explicadas somente pelo SDI, com potencial contribuição de múltiplos fatores, como sexo, etnia e até mesmo diferenças culturais e ambientais.

O estudo PURE sugeriu que uma grande proporção de mortes prematuras por DCVs poderiam ser evitadas diminuindo alguns FR modificáveis com políticas globais, tais



**Figura 5** – Correlação entre o índice sociodemográfico (SDI, sociodemographic index) e a variação percentual nas taxas de mortalidade por doença cardiovascular atribuída aos fatores de risco, padronizadas por idade, em países de língua portuguesa de 1990 a 2019.

como controle da hipertensão e do tabagismo e melhoria da educação em saúde.<sup>25</sup> O impacto da redução de outros FR como riscos dietéticos e poluição ambiental pode variar de acordo com nível socioeconômico de cada país, e com o desenvolvimento das regulamentações internas das atividades econômicas (como a emissão de poluentes e reparo de danos ambientais).<sup>26,27</sup> Desta forma, estratégias para o enfrentamento das mortes e da carga de DCV nos PLP poderiam focar, neste momento, nos FR mais prevalentes, com medidas populacionais de baixo custo e alto impacto, como a redução de consumo dietético de sal e calorias da dieta, diminuição do tabagismo e consumo de álcool, e controle da PAS.

#### Limitações e pontos fortes do estudo

Limitações relacionadas à metodologia do estudo GBD foram previamente detalhadas,<sup>4,7</sup> e se relacionam principalmente à heterogeneidade das fontes primárias dos dados entre os PLP, dados estatísticos completos de mortalidade e limitações da extrapolação de estimativas para territórios com baixa qualidade de dados – condição observada para alguns PLP. Tem havido melhora progressiva na completude dos dados de prevalência e morbidade; entretanto, a integridade e a qualidade para alguns PLP ainda são limitadas, de acordo com dados do GBD 2019.<sup>4</sup> Como exemplo, citam-se índices muito baixos ou dados

inexistentes sobre mortalidade em PLP da África subsaariana.<sup>7,8</sup> É possível ter também ocorrido uma inadequação dos modelos do estudo GBD para os diferentes países em alguns grupos de doenças sujeitos a menor vigilância epidemiológica, principalmente os FR cardiovasculares não notificáveis. Ademais, para alguns FR, não há inquéritos ou programas de saúde específicos em vários PLP. Especificamente sobre estimativas para os FR, o GBD 2019 assume uma distribuição uniforme dos RR em todos os países, para uma mesma idade e sexo,<sup>4</sup> o que pode aumentar a incerteza dos resultados. Os estudos primários, quando existentes, reportam dados de prevalência como uma medida de exposição a um fator de risco, o que limita a comparabilidade com as medidas de exposição de risco (SEV) do GBD. Ademais, a metodologia do GBD desconsidera FR distais, que podem ser mediadores da prevalência e mortalidade dos FR intermediários, afetando os seus efeitos enquanto determinantes sociais de saúde.<sup>28,29</sup> Outro aspecto metodológico é a limitação da modelagem para coexistência de FR simultâneos, que sabidamente resulta em risco superior à soma de fatores individuais (p.ex.: hipertensão, na presença de diabetes e tabagismo, potencializando a doença isquêmica do coração).<sup>2,30</sup> Adicionalmente, a metodologia de ajuste dos FR para definições padronizadas aplicada pelo GBD pode ser uma fonte adicional de vies.<sup>4,15</sup> Finalmente, a despeito da colonização similar, a heterogeneidade sociocultural, demográfica, econômica e étnica dos PLP – influenciando hábitos de vida, comportamentos de saúde, conhecimento e controle dos FR – pode não ser adequadamente capturada pelos modelos analíticos.<sup>6</sup>

Entretanto, apesar dessas limitações, o GBD constitui-se em uma metodologia robusta, abrangente e validada do ponto de vista epidemiológico para a estimação da carga de doença atribuível aos FR cardiovasculares, pela produção de métricas comparáveis entre os PLP – inclusive aqueles com escassez ou inexistência de dados primários. Além disso, diante da realidade dos sistemas de saúde locais, nossos achados podem auxiliar na reformulação de políticas de saúde.

## Conclusões

O conjunto de 12 FR cardiovasculares incluídos nesta análise do GBD 2019 são responsáveis por mais de 75% da carga de DCVs nos nove PLP, com um maior impacto dessas doenças sobre a mortalidade em Portugal, Timor Leste, Cabo Verde e Brasil. A PAS elevada permaneceu como principal fator de risco para mortalidade e DALYs por DCVs entre 1990 e 2019. Houve uma redução expressiva das taxas de mortalidade cardiovascular padronizadas por idade atribuíveis aos FR, notadamente nos PLP com melhores índices socioeconômicos, como Brasil, Portugal e Guiné Equatorial. Em geral, tem havido um impacto crescente dos FR dietéticos e metabólicos, em paralelo com redução de taxas de tabagismo na maioria dos PLP. Além disso, observou-se uma correlação negativa marcante entre a variação das taxas

de mortalidade por DCVs atribuíveis aos FR e o SDI. Esses resultados mostram a heterogeneidade entre os PLP em relação à epidemiologia dos FR avaliados, sugerindo a necessidade de políticas de saúde e ações governamentais adaptadas à realidade de cada país, e da colaboração entre essas nações para reduzir o impacto das DCVs.

Estes dados podem ajudar os países a identificar problemas comuns, sendo um estímulo importante para a troca de experiências entre pesquisadores e comunidades acadêmicas. Os PLP devem avançar neste engajamento e solidariedade entre eles,<sup>31</sup> em especial aqueles com mais recursos e capacidades técnicas, apoiando os processos de formação de recursos humanos e parcerias.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nascimento BR, Brant LCC, Ribeiro ALP, Oliveira GMM; Obtenção de dados: Brant LCC, Polanczyk CA; Análise e interpretação dos dados: Nascimento BR, Ribeiro ALP, Malta DC, Oliveira GMM; Análise estatística: Veloso GA; Obtenção de financiamento: Polanczyk CA, Ribeiro ALP, Malta DC; Redação do manuscrito: Nascimento BR, Naback AND; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nascimento BR, Brant LCC, Naback ADN, Polanczyk CA, Ribeiro ALP, Malta DC, Ferreira AVL, Oliveira GMM.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Fontes de financiamento

Bruno R. Nascimento é parcialmente financiado pelo CNPq (Bolsa de produtividade em pesquisa, 312382/2019-7), pela Edwards Lifesciences Foundation (*Improving the Prevention and Detection of Heart Valve Disease Across the Lifespan*, 2021) e pela FAPEMIG (projeto APQ-000627-20). Carisi A. Polanczyk recebe bolsa de produtividade em pesquisa, CNPq (313041/2017-2). Antonio L. P. Ribeiro é parcialmente financiado pelo CNPq (310679/2016-8 and 465518/2014-1) e pela FAPEMIG (PPM-00428-17 e RED-00081-16). Deborah C Malta é parcialmente financiada pelo CNPq (Bolsa de produtividade em pesquisa). O projeto GBD Brasil é financiado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde (TED 148-2018).

## 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. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. Geneva: WHO Library; 2013. Available from: [http://www.who.int/nmh/events/ncd\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/).
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

3. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Cardiovascular Disease Epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: Data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(6):500-11. doi: 10.5935/abc.20180098.
4. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
5. Nascimento BR, Brant LCC, Yadir S, Oliveira GMM, Roth G, Glenn SD, et al. Trends in Prevalence, Mortality, and Morbidity Associated with High Systolic Blood Pressure in Brazil from 1990 to 2017: Estimates from the "Global Burden of Disease 2017" (GBD 2017) Study. *Popul Health Metr.* 2020;18(Suppl 1):17. doi: 10.1186/s12963-020-00218-z.
6. Comunidade dos Países de Língua Portuguesa. Lisboa: CPLP; 2017 [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.cplp.org/>.
7. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
8. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. GBD Compare - Viz Hub 2018. Washington: University of Washington; 2016 [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
9. Brasil. Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2017: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores e Dados Básicos de Saúde – Brasil; 2020 [Internet]. Ministério da Saúde do Brasil. 2020 [cited 2020 Jul 10]. Available from: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br).
11. Malta DC, Santos NB, Perillo RD, Szwarcwald CL. Prevalence of High Blood Pressure Measured in the Brazilian Population, National Health Survey, 2013. *São Paulo Med J.* 2016;134(2):163-70. doi: 10.1590/1516-3180.2015.02090911.
12. Malta DC, Stopa SR, Iser BP, Bernal RT, Claro RM, Nardi AC, et al. Risk and Protective Factors for Chronic Diseases by Telephone Survey in Capitals of Brazil, Vigitel 2014. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;18 (Suppl 2):238-55. doi: 10.1590/1980-5497201500060021.
13. Malta DC, Szwarcwald CL. Population-Based Surveys and Monitoring of Noncommunicable Diseases. *Rev Saude Publica.* 2017;51 (Suppl 1):2s. doi: 10.1590/S1518-8787.201705100supl1ap.
14. Telo GH, Cureau FV, Souza MS, Andrade TS, Copês F, Schaen BD. Prevalence of Diabetes in Brazil Over Time: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(1):65. doi: 10.1186/s13098-016-0181-1.
15. Malta DC, Felisbino-Mendes MS, Machado IE, Passos VMA, Abreu DMX, Ishitani LH, et al. Risk Factors Related to the Global Burden of Disease in Brazil and its Federated Units, 2015. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20 (Suppl 01):217-32. doi: 10.1590/1980-5497201700050018.
16. Malta DC, Szwarcwald CL, Silva JBD Jr. First Results of Laboratory Analysis in the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22 (Suppl 02):E190001.SUPL.2. doi: 10.1590/1980-549720190001.supl.2.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):618-51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
18. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM, Ribeiro ALP. Cardiovascular Disease Mortality According to the Brazilian Information System on Mortality and the Global Burden of Disease Study Estimates in Brazil, 2000-2017. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(2):152-60. doi: 10.36660/abc.20190867.
19. Mackay A, Ashworth M, White P. The Role of Spoken Language in Cardiovascular Health Inequalities: A Cross-Sectional Study of People with Non-English Language Preference. *BJGP Open.* 2017;1(4):bjgpopen17X101241. doi: 10.3399/bjgpopen17X101241.
20. Noubiap JJ, Nansseu JR, Endomba FT, Ngouo A, Nkeck JR, Nyaga UF, et al. Active Smoking Among People with Diabetes Mellitus or Hypertension in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):588. doi: 10.1038/s41598-018-37858-z.
21. Abreu D, Sousa P, Matias-Dias C, Pinto FJ. Cardiovascular Disease and High Blood Pressure Trend Analyses from 2002 to 2016: After the Implementation of a Salt Reduction Strategy. *BMC Public Health.* 2018;18(1):722. doi: 10.1186/s12889-018-5634-z.
22. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol Use and Burden for 195 Countries and Territories, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018;392(10152):1015-35. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
23. Swaminathan S, Dehghan M, Raj JM, Thomas T, Rangarajan S, Jenkins D, et al. Associations of Cereal Grains Intake with Cardiovascular Disease and Mortality Across 21 countries in Prospective Urban and Rural Epidemiology Study: Prospective Cohort Study. *BMJ.* 2021;372:m4948. doi: 10.1136/bmj.m4948.
24. Maseabi F, Salehi M, Kazemi M, Vahabi N, Looha MA, Zayeri F. Trend Analysis of Disability Adjusted Life Years Due to Cardiovascular Diseases: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1268. doi: 10.1186/s12889-021-11348-w.
25. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mentz A, Hystad P, et al. Modifiable Risk Factors, Cardiovascular Disease, and Mortality in 155 722 Individuals from 21 High-Income, Middle-Income, and Low-Income Countries (PURE): A Prospective Cohort Study. *Lancet.* 2020;395(10226):795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
26. Marć M, Tobiszewski M, Zabiegała B, Guardia M, Namieśnik J. Current Air Quality Analytics and Monitoring: A Review. *Anal Chim Acta.* 2015;853:116-26. doi: 10.1016/j.aca.2014.10.018.
27. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health.* 2020;8:14. doi: 10.3389/fpubh.2020.00014.
28. Barros MBA, Lima MC, Medina LP, Szwarcwald CL, Malta DC. Social Inequalities in Health Behaviors Among Brazilian Adults: National Health Survey, 2013. *Int J Equity Health.* 2016;15(1):148. doi: 10.1186/s12939-016-0439-0.
29. Marmot M, Bell R. Social Determinants and Non-Communicable Diseases: Time for Integrated Action. *BMJ.* 2019;364:l251. doi: 10.1136/bmj.l251.
30. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20. doi: 10.5935/abc.2013S010.
31. Desiderá Neto WA. A cooperação Internacional para o Desenvolvimento como uma Expressão Específica da Cooperação Internacional: Um levantamento Teórico. *OIKOS.* 2014;13(2):115-28.

#### \*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

# Aumento de Captação Cardíaca de $^{18}\text{F}$ -FDG Induzida por Quimioterapia em Pacientes com Linfoma: Um Marcador Precoce de Cardiotoxicidade?

*Chemotherapy-induced Cardiac  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake in Patients with Lymphoma: An Early Metabolic Index of Cardiotoxicity?*

Mayara L. C. Dourado,<sup>1</sup> Luca T. Dompieri,<sup>2</sup> Glauber M. Leitão,<sup>3</sup> Felipe A. Mourato,<sup>4</sup> Renata G. G. Santos,<sup>4</sup> Paulo J. Almeida Filho,<sup>4</sup> Brivaldo Markman Filho,<sup>1</sup> Marcelo D. T. Melo,<sup>5</sup> Simone C. S. Brandão<sup>1</sup>

Departamento de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco,<sup>1</sup> Recife, PE – Brasil

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco,<sup>2</sup> Recife, PE – Brasil

Serviço de Oncologia, Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco,<sup>3</sup> Recife, PE – Brasil

Real Nuclear, Real Hospital Português,<sup>4</sup> Recife, PE – Brasil

Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal da Paraíba,<sup>5</sup> João Pessoa, PB – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Ainda não está estabelecido se a captação de fluorodesoxiglicose no miocárdio ocorre exclusivamente por características fisiológicas ou se representa um desarranjo metabólico causado pela quimioterapia.

**Objetivo:** Investigar os efeitos da quimioterapia no coração dos pacientes com linfoma por tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada (PET/CT) com 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-desoxi-D-glicose ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) antes, durante e/ou após a quimioterapia.

**Métodos:** Setenta pacientes com linfoma submetidos a  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT foram retrospectivamente analisados. O nível de significância foi de 5%. A captação de  $^{18}\text{F}$ -FDG foi avaliada por três medidas: captação máxima no ventrículo esquerdo (*standardized uptake value*, SUV max), razão SUV cardíaco / aorta e SUV cardíaco / SUV no fígado. Também foram comparados peso corporal, glicemia de jejum, tempo pós-injeção e dose administrada de  $^{18}\text{F}$ -FDG entre os exames.

**Resultados:** A idade média foi de  $50,4 \pm 20,1$  anos e 50% dos pacientes eram mulheres. A análise foi realizada em dois grupos – PET/CT basal vs. intermediário e PET/CT basal vs pós-terapia. Não houve diferença significativa entre as variáveis clínicas e do protocolo dos exames entre os diferentes momentos avaliados. Nós observamos um aumento na SUV máxima no ventrículo esquerdo de  $3,5 \pm 1,9$  (basal) para  $5,6 \pm 4,0$  (intermediário),  $p=0,01$ , e de  $4,0 \pm 2,2$  (basal) para  $6,1 \pm 4,2$  (pós-terapia),  $p<0,001$ . Uma porcentagem de aumento  $\geq 30\%$  na SUV máxima no ventrículo esquerdo ocorreu em mais da metade da amostra. O aumento da SUV cardíaca foi acompanhado por um aumento na razão SUV máxima no ventrículo esquerdo / SUV máxima na aorta e SUV média no ventrículo esquerdo /SUV média no fígado.

**Conclusão:** O estudo mostrou um aumento evidente na captação cardíaca de  $^{18}\text{F}$ -FDG em pacientes com linfoma, durante e após quimioterapia. A literatura corrobora com esses achados e sugere que a  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pode ser um exame de imagem sensível e confiável para detectar sinais metabólicos precoces de cardiotoxicidade.

**Palavras-chave:** Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Linfoma.

## Abstract

**Background:** It is uncertain whether myocardial fluorodeoxyglucose uptake occurs solely due to physiological features or if it represents a metabolic disarrangement under chemotherapy.

**Objective:** To investigate the chemotherapy effects on the heart of patients with lymphoma by positron emission tomography associated with computed tomography scans (PET/CT) with 2-deoxy-2[ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) before, during and/or after chemotherapy.

**Methods:** Seventy patients with lymphoma submitted to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT were retrospectively analyzed. The level of significance was 5%.  $^{18}\text{F}$ -FDG cardiac uptake was assessed by three measurements: left ventricular maximum standardized uptake value (SUVmax), heart to blood pool (aorta) ratio, and heart to liver ratio in all the exams. Body weight, fasting blood sugar, post-injection time, and the injected dose of  $^{18}\text{F}$ -FDG between the scans were also compared.

**Correspondência:** Simone Cristina Soares Brandão •

Departamento de Medicina Nuclear – Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco – Rua Professor Moraes Rego, 1235. CEP 50670-901, Recife, PE – Brasil

E-mail: sbrandaonuclearufpe@gmail.com

Artigo recebido em 27/05/2021, revisado em 04/08/2021, aceito em 01/09/2021

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210463>

**Results:** Mean age was  $50.4 \pm 20.1$  years and 50% was female. The analysis was carried out in two groups: baseline vs. interim PET/CT, and baseline vs. post-therapy PET/CT. There was no significant difference in clinical variables or protocol scans variables. We observed an increase in left ventricular (LV) SUVmax from  $3.5 \pm 1.9$  (baseline) to  $5.6 \pm 4.0$  (interim),  $p=0.01$ , and from  $4.0 \pm 2.2$  (baseline) to  $6.1 \pm 4.2$  (post-therapy),  $p<0.001$ . A percentage increase  $\geq 30\%$  of LV SUVmax occurred in more than half of the sample. The rise of cardiac SUV was accompanied by an increase in LV SUVmax/Aorta SUVmax and LV SUVmean/Liver SUVmean ratios.

**Conclusion:** This study showed a clear increase in cardiac <sup>18</sup>F-FDG uptake in patients with lymphoma during and/or after chemotherapy. The literature corroborates with these findings and suggests that <sup>18</sup>F-FDG PET/CT is a sensitive and reliable imaging test to detect early metabolic signs of cardiotoxicity.

**Keywords:** Cardiotoxicity; Drug Therapy; Lymphoma.

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

## Introdução

A cardiotoxicidade (CTX) induzida por quimioterapia e radioterapia abrange várias formas de lesão ao sistema cardiovascular que induz uma produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio, peroxidação lipídica e inflamação. Tal quadro leva à apoptose de cardiomiócitos e à fibrose intersticial, aumentando o risco de disfunção endotelial coronariana, disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.<sup>1-3</sup>

Atualmente a CTX é monitorada por ecocardiografia periódica para avaliação de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida e/ou strain longitudinal global reduzido.<sup>4</sup> No entanto, o diagnóstico de CTX baseado nesses parâmetros de função cardíaca é feito tardiamente, e pode ser indicativo de uma lesão importante e irreversível do miocárdio.<sup>5,6</sup> Assim, é necessário examinar anormalidades do miocárdio a nível subcelular para uma avaliação sensível e precoce de CTX induzida por medicamentos.<sup>7,8</sup>

A medicina nuclear tem se mostrado muito útil para identificar doença subclínica induzida por tratamento do câncer.<sup>9-11</sup> A tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada (PET/CT) com 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose (<sup>18</sup>F-FDG) é amplamente utilizada na oncologia, principalmente em pacientes com linfoma.<sup>12,13</sup> A captação e distribuição tecidual de <sup>18</sup>F-FDG é variável, e dependente de vários fatores, tais como glicemia, período de jejum e medicamentos.<sup>14</sup> Além disso, dados recentes sugerem que o acúmulo miocárdico de <sup>18</sup>F-FDG não se deve totalmente ao consumo de glicose.<sup>15</sup> A retenção do marcador mostrou-se dependente da atividade da enzima hexose-6-fosfato desidrogenase (H6PD) no retículo endoplasmático (RE).<sup>15</sup> Essa enzima pode processar muitas hexoses, incluindo FDG,<sup>16</sup> e desencadear uma via de fosfato pentose, preservando níveis de NADPH em resposta a estados de estresse oxidativo, como a CTX.<sup>17</sup>

Este estudo teve como objetivo identificar potenciais sinais metabólicos precoces de lesão cardíaca pela avaliação da captação miocárdica de <sup>18</sup>F-FDG por PET/CT em pacientes com linfoma antes, durante e/ou após quimioterapia.

## Materiais e métodos

### Pacientes

Setenta pacientes diagnosticados com linfoma, submetidos a <sup>18</sup>F-FDG PET/CT no serviço de medicina nuclear do Real

Hospital Português em Recife, Pernambuco, Brasil, entre 01 de janeiro de 2012 e 28 de agosto de 2017, foram analisados retrospectivamente. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Centro de Ciências de Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, o qual isentou os autores de apresentação de consentimento por escrito dada a natureza retrospectiva do estudo.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico primário de linfoma, idade igual ou superior a 10 anos, e realização de pelo menos dois exames de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT antes, durante e/ou após a quimioterapia. Os critérios de exclusão foram ausência de PET/CT basais ou de controle, dados clínicos e de imagens indisponíveis ou sem possibilidade de serem avaliados, e terapia insulínica no dia do exame.

História e características clínicas dos pacientes, e variáveis relacionadas ao protocolo de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT registradas nos prontuários médicos foram coletadas, tais como peso, dose de <sup>18</sup>F-FDG injetada, glicemia de jejum, e tempo para início da aquisição das imagens após injeção do FDG. Para os exames de imagem, quantificou-se a captação de <sup>18</sup>F-FDG medindo-se os valores médio e máximo no ventrículo esquerdo (VE), na aorta (pool sanguíneo) e no fígado.

Quatro pacientes tinham somente exames PET/CT basal e intermediário antes e durante quimioterapia, respectivamente, 40 somente exame basal e pós-terapia, e 26 apresentavam os três (basal, intermediário e pós-terapia). Para a análise, os pacientes foram então divididos em dois grupos, grupo 1, pacientes com dados de PET/CT basal e intermediário ( $n=30$ ), e grupo 2, pacientes com dados basais e pós-terapia ( $n=66$ ). Assim, alguns pacientes participaram de ambas as análises.

Cada grupo foi em seguida dividido em dois subgrupos de acordo com a mudança na SUV máxima de <sup>18</sup>F-FDG no ventrículo esquerdo entre o exame basal e o exame de controle: uma porcentagem de aumento igual ou superior a 30% (grupo  $\geq 30\%$ ), e uma mudança de captação de <sup>18</sup>F-FDG inferior a 30% (grupo  $< 30\%$ ). A escolha de um ponto de corte de 30% baseou-se no PERCIST<sup>18</sup> (PET Response Criteria in Solid Tumors), um conjunto de critérios aplicados para avaliação da resposta do tumor à quimioterapia e radioterapia, por meio de mudanças metabólicas verificadas por exames de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT scans.<sup>18</sup>

### Protocolo $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

Para o exame de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, os pacientes foram orientados a realizar jejum de pelo menos seis horas, não interromper nenhuma medicação, e não realizar exercícios físicos por 24 horas antes do exame. No dia do exame, foram medidos peso corporal (Kg) e glicemia de jejum, e  $^{18}\text{F}$ -FDG foi administrada por acesso venoso. Os níveis de glicemia deveriam ser inferiores a 180mg/dL. A  $^{18}\text{F}$ -FDG foi administrada em uma dose de atividade entre 3,7 a 4,8MBq/Kg e, após 60 minutos, as imagens foram obtidas por PET/CT (Biograph 16, Siemens Healthcare, EUA), a partir da base do crânio até o terço médio proximal do fêmur, três minutos por posição. Os parâmetros de aquisição da CT incluíram: cortes de 5mm, 120kV de voltagem, e sem administração de contraste endovenoso.

As imagens foram processadas usando reconstrução iterativa (duas iterações, oito subgrupos com filtro gaussiano) por um médico nuclear, que realizou uma análise quantitativa com SUV máxima e SUV médio. Ambos os SUVs foram medidos no ventrículo esquerdo em imagens fundidas de PET/CT e determinados de modo semiautomático, com auxílio do programa syngo versão 5.1 (Siemens Healthcare), a partir da demarcação de um volume de interesse (VOI) incluindo todo o ventrículo esquerdo. SUV máxima e médio do pool sanguíneo foram medidos pela demarcação da região de interesse (ROI) na aorta descendente logo após o arco aórtico. SUV máxima e médio do fígado foram medidos pela demarcação de uma ROI no segmento VI.

### Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa Stata 12.1. As variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão (DP); e as variáveis categóricas em frequência e porcentagem. Comparações de porcentagem entre dois grupos independentes foram realizadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. O teste t de Student foi usado para comparar duas médias tanto de amostras independentes como de amostras pareadas. Em todos os testes, um nível de significância de 5% foi adotado para rejeitar a hipótese nula.

## Resultados

A idade média dos 70 pacientes estudados foi  $50,4 \pm 20,1$  anos (16-88 anos), e 50% dos pacientes eram mulheres. Vinte pacientes (28,6%) apresentavam hipertensão e 10 (14,3%) diabetes. Cerca de 67% (n=47) apresentavam linfoma não-Hodgkin (LNH) e os demais, linfoma de Hodgkin (LH). Somente três pacientes (4,3%) se submeteram à radioterapia do mediastino entre o fim da quimioterapia e o exame  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT de controle. Foi possível definir o regime quimioterápico em 33 pacientes (47,1%) e todos os regimes incluíram drogas cardiotoxícas (Tabela 1).

### Grupo 1: $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT basal e intermediário

Houve padronização do protocolo  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT entre o exame basal e o exame intermediário. Não houve diferença na dose de  $^{18}\text{F}$ -FDG administrada, glicemia de jejum, e tempo decorrido quando comparados os exames basal e

intermediário. O peso médio dos pacientes também não mudou significativamente, o que possibilitou a comparação da captação de  $^{18}\text{F}$ -FDG nos órgãos-alvo (Tabela 2).

Por outro lado, a SUV máxima de  $^{18}\text{F}$ -FDG no ventrículo esquerdo aumentou no exame intermediário em comparação ao basal. Também se observou um aumento significativo na razão SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e na razão SUV média no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado do exame basal ao exame intermediário (Figura 1A). O intervalo médio entre os exames basal e intermediário foi  $95,4 \pm 32,2$  dias.

Dos 30 pacientes que se submeteram ao exame de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, 16 (53,3%) apresentaram um aumento  $\geq 30\%$  (grupo  $\geq 30\%$ ) na SUV máxima. Em relação às variáveis clínicas, tais como fatores de risco e medicamentos usados, não foram observadas diferenças.

Os valores de SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e da razão SUV média no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado também aumentaram significativamente na avaliação intermediária em comparação à basal no grupo  $\geq 30\%$  (Figura 1B). No grupo  $<30\%$  (n=14), não houve aumento estatisticamente significativo nessas razões entre o exame basal e o exame intermediário (Figura 1C).

### Grupo 2: $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT basal e pós-terapia

Sessenta e seis pacientes submeteram-se a exames  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT nos períodos basal e pós-terapia. Não houve diferença na glicemia de jejum, na dose de atividade de  $^{18}\text{F}$ -FDG administrada, e no tempo pós-injeção entre as duas avaliações. O peso médio dos pacientes foi ligeiramente maior no exame pós-terapia em comparação à média de peso basal (Tabela 3).

A SUV máxima no ventrículo esquerdo foi significativamente maior no PET pós-terapia. Observamos um aumento absoluto de 2,1 (IC 95% 1,3 a 3,0), o que representa uma porcentagem de aumento de 66,5% (IC 95% 43,3% a 89,7%) em relação ao exame basal.

Os valores de SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e de SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV médio no fígado também aumentaram no PET pós-terapia em comparação ao basal (Figura 2A). O tempo médio entre o exame basal e o exame pós-terapia foi de  $231,8 \pm 125,7$  dias.

Dos 66 pacientes, 38 (57,6%) apresentaram um aumento  $\geq 30\%$  na captação cardíaca de  $^{18}\text{F}$ -FDG (grupo  $\geq 30\%$ ). Não houve diferenças entre os grupos quanto às variáveis clínicas, tais como fatores de risco cardiovasculares e uso de medicamentos.

Os valores de SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e de SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV médio no fígado aumentaram significativamente na avaliação pós-terapia em comparação ao basal no grupo  $\geq 30\%$  (Figura 2B). No grupo  $<30\%$  (n=28), não houve aumento significativo nessas razões (Figura 2C).

A Figura 3 ilustra um exemplo do comportamento da SUV máxima antes, durante e após quimioterapia.

**Tabela 1 – Características clínicas e terapêuticas dos pacientes avaliados (n=70)**

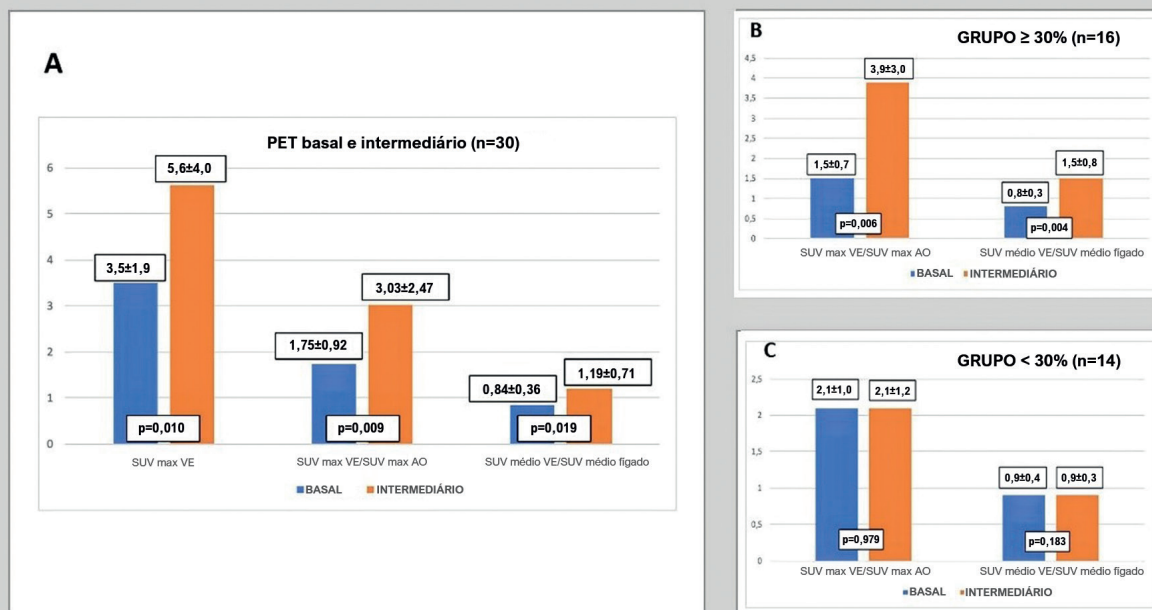
| Variável                                    | N (%)     |
|---------------------------------------------|-----------|
| <b>Sexo feminino</b>                        | 35 (50,0) |
| <b>Hipertensão</b>                          | 20 (28,6) |
| <b>Diabetes</b>                             | 10 (14,3) |
| <b>Dislipidemia</b>                         | 14 (20,0) |
| <b>Tabagismo</b>                            |           |
| Não fumante                                 | 49 (70,0) |
| Ex-fumante                                  | 20 (28,6) |
| Fumante                                     | 1 (1,4)   |
| <b>Consumo de álcool</b>                    | 0 (0)     |
| <b>Doença arterial coronariana</b>          | 5 (7,1)   |
| <b>Hemodiálise</b>                          | 1 (1,4)   |
| <b>Medicamentos</b>                         |           |
| Nenhum                                      | 10 (14,3) |
| Medicamento não cardioprotetor <sup>a</sup> | 40 (57,1) |
| Medicamento cardioprotetor <sup>a</sup>     | 20 (28,6) |
| <b>Câncer</b>                               |           |
| Linfoma de Hodgkin                          | 23 (32,9) |
| Linfoma não Hodgkin                         | 47 (67,1) |
| <b>Quimioterapia <sup>b</sup></b>           |           |
| RCHOP                                       | 11 (33,3) |
| RCHOP + alternativo                         | 6 (18,2)  |
| ABVD                                        | 11 (33,3) |
| ABVD + alternativo                          | 2 (6,1)   |
| DA-EPOCH-R                                  | 1 (3,0)   |
| BEACOPP                                     | 1 (3,0)   |
| RCOP                                        | 1 (3,0)   |
| <b>Mediastino</b>                           |           |
| <b>Radioterapia após pet basal</b>          | 3 (4,3)   |

<sup>a</sup> Medicamento cardioprotetor: bloqueador de receptor de angiotensina II, betabloqueador, inibidor da enzima conversora da angiotensina; <sup>b</sup> Disponível para 33 pacientes. ABVD: Adriamicina ou Doxorubicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina; BEACOPP: Bleomicina + Etoposídeo + Adriamicina ou Doxorubicina + Ciclofosfamida + Vincristina + Procarbrazina + Prednisona; DAC: Doença arterial coronariana, DA-EPOCH-R: Etoposídeo com dose ajustada + Prednisona + Vincristina + Ciclofosfamida + Doxorubicina ou Hidroxidoxorubicina + Rituximab, RCHOP: Rituximab + Ciclofosfamida + Doxorubicina ou Hidroxidoxorubicina + Vincristina + Prednisona, RCOP: Rituximab + Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisona; PET: tomografia por emissão de pósitrons.

**Tabela 2 – Comparação de peso corporal, glicemia de jejum, dose injetada de 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose (<sup>18</sup>F-FDG), e média de tempo após injeção de <sup>18</sup>F-FDG entre os exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET) basal e intermediário**

| Variável (N=30)                       | Basal       | Intermediário | p*    |
|---------------------------------------|-------------|---------------|-------|
|                                       | Média ± DP  | Média ± DP    |       |
| <b>Peso (Kg)</b>                      | 75,3 ± 14,3 | 74,7 ± 13,5   | 0,551 |
| <b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>      | 92,6 ± 19,5 | 93,4 ± 19,9   | 0,816 |
| <b>Dose de <sup>18</sup>F-FDG mCi</b> | 9,1 ± 2,7   | 9,1 ± 2,0     | 0,971 |
| <b>Tempo pós injeção (min)</b>        | 68,8 ± 10,0 | 65,9 ± 9,9    | 0,308 |

\*Teste t de Student.



**Figura 1 – Grupo 01 – A)** Comparação do valor máximo de captação (SUV, do inglês standardized uptake value) no ventrículo esquerdo, razão SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV médio no fígado entre tomografia por emissão de pósitron (PET) basal e PET intermediário **B)** Comparação de SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e SUV média no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado entre PET basal e PET intermediário no grupo com aumento na SUV máxima no ventrículo esquerdo  $\geq 30\%$  **C)** Comparação de SUV máxima no ventrículo esquerdo / SUV máxima na aorta e SUV média no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado entre PET basal e PET intermediário no grupo com aumento na SUV máxima no ventrículo esquerdo  $< 30\%$ ; SUV max VE: SUV máxima no ventrículo esquerdo; SUV max AO: SUV máxima na aorta; SUV médio VE: SUV média no ventrículo esquerdo.

**Tabela 3 – Comparação de peso corporal, glicemia de jejum, dose injetada de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-desoxi-D-glicose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), e média de tempo após injeção de  $^{18}\text{F}$ -FDG entre os exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET) basal e pós-terapia**

| Variável (N=66)                  | Basal           | Pós-Terapia     | p*    |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
|                                  | Média $\pm$ DP  | Média $\pm$ DP  |       |
| Peso (Kg)                        | 72,7 $\pm$ 14,8 | 75,2 $\pm$ 15,2 | 0,014 |
| Glicemia de jejum (mg/dL)        | 91,6 $\pm$ 15,6 | 91,6 $\pm$ 16,7 | >0,99 |
| Dose de $^{18}\text{F}$ -FDG mCi | 9,2 $\pm$ 2,3   | 9,5 $\pm$ 2,2   | 0,308 |
| Tempo pós injeção (min)          | 68,6 $\pm$ 9,1  | 70,4 $\pm$ 5,8  | 0,606 |

\* Teste t de Student.

## Discussão

O presente estudo mostrou que a quimioterapia em pacientes com linfoma causou um desequilíbrio no metabolismo cardíaco, o que foi evidenciado pela maior captação de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Tais resultados são corroborados por evidências recentes que sugerem que essa maior captação cardíaca de FDG induzida por quimioterapia pode ser um sinal de CTX. O aumento de  $^{18}\text{F}$ -FDG cardíaco foi observado no PET intermediário e no PET pós-terapia. Tais resultados não sofreram interferência quanto à dose de atividade de  $^{18}\text{F}$ -FDG administrada ou qualquer diferença possível no preparo ou momento de realização do exame.

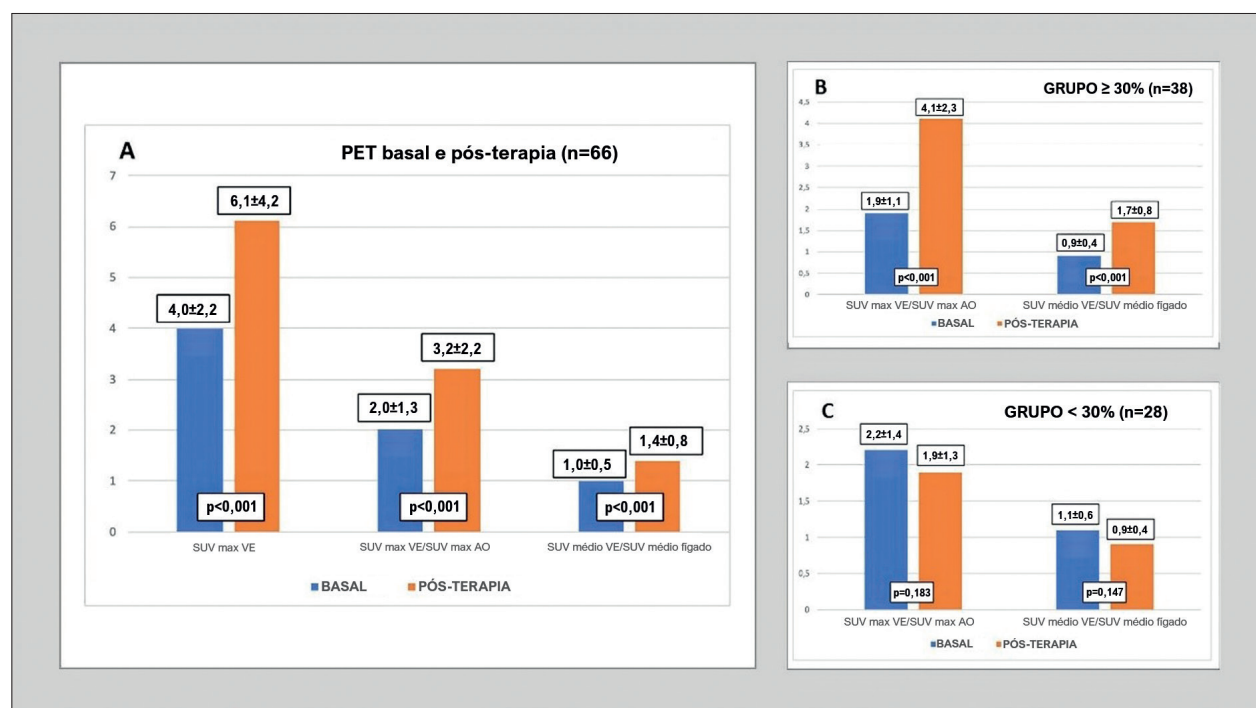
O exame de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT é um método bem estabelecido no diagnóstico e estadiamento de pacientes oncológicos, especialmente pacientes com linfoma, com potencial capacidade de avaliar manifestações precoces de CTX a nível subcelular, como postulado na Figura 4.

Terapias antineoplásicas têm melhorado taxas de sobrevida em pacientes oncológicos. No entanto, seus efeitos citotóxicos mostram um amplo espectro de alterações crônicas e agudas ao sistema cardiovascular.<sup>19</sup> Sabe-se que mecanismos celulares e moleculares da CTX afetam a homeostase principalmente no miocárdio e no endotélio, prejudicando significativamente a saúde cardiovascular.<sup>20</sup>

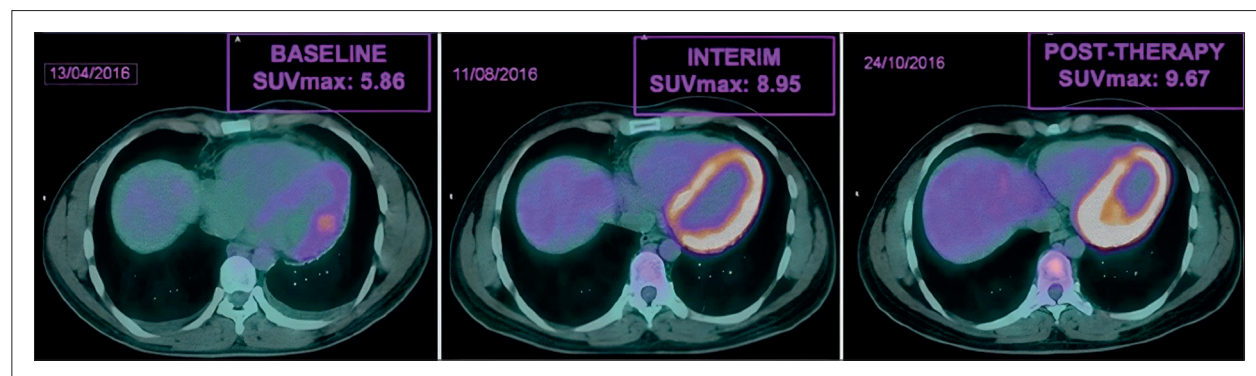
A CTX afeta o sistema cardiovascular primeiramente pela inibição da topoisomerase II e formação de EROs, que desencadeiam as vias apoptóticas dependente de mitocôndria (intrínseca) e dos receptores de morte celular (extrínseca). A cascata continua com a ativação da caspase 3, expressão da fosfatidilserina, fragmentação do DNA, condensação da cromatina, e metabolização da membrana fosfolipídica.<sup>21</sup> O estágio final é caracterizado pela formação de bolhas (“blebbing”) na membrana e encolhimento das células.<sup>22</sup> Esse é o mecanismo subjacente da CTX subclínica

que oferece várias oportunidades para avaliar sinais precoces dessa entidade.

As recomendações e diretrizes atuais baseiam-se em técnicas de imagens focadas em parâmetros anatômicos, tais como a ecocardiografia, angiografia radioisotópica (MUGA, *multigated radionuclide angiography*), e ressonância magnética cardíaca (RMC).<sup>23</sup> Contudo, essas abordagens detectam manifestações tardias da CTX com baixa sensibilidade para alterações subclínicas.<sup>24</sup>

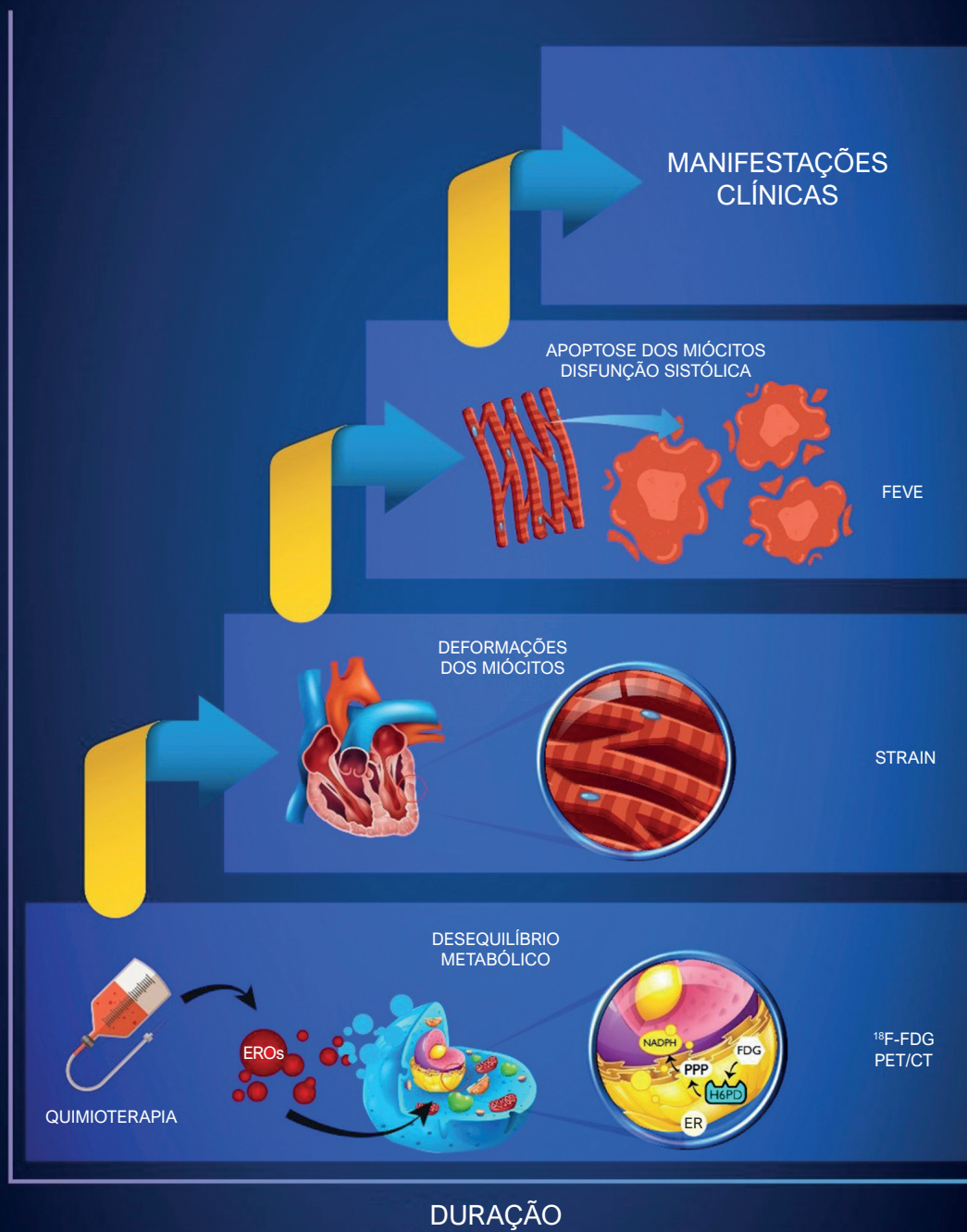


**Figura 2** – Grupo 2: Comparação do valor máximo de captação (SUV, do inglês standardized uptake value) no ventrículo esquerdo, razão SUV máxima no ventrículo esquerdo / SUV máxima na aorta e SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV médio no fígado entre tomografia por emissão de pósitron (PET) basal e PET pós-terapia B: Comparação de SUV máxima no ventrículo esquerdo / SUV máxima na aorta e SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado entre PET basal e PET pós-terapia no grupo com aumento na SUV máxima no ventrículo esquerdo ≥ 30% C: Comparação de SUV máxima no ventrículo esquerdo / SUV máxima na aorta e SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado entre PET basal e PET pós-terapia no grupo com aumento na SUV máxima no ventrículo esquerdo < 30%; SUV max VE: SUV máxima no ventrículo esquerdo; SUV max AO: SUV máxima na aorta; SUV médio VE: SUV médio no ventrículo esquerdo.



**Figura 3** – Exemplo de caso - valor máximo de captação (SUV, do inglês standardized uptake value) (SUVmax) no ventrículo esquerdo na tomografia computadorizada por emissão de pósitron (PET/CT) basal (5,86), intermediário (8,95/52,73% de aumento a partir do basal) e pós-terapia (9,67/65,02% de aumento a partir do basal).

MAGNITUDE DA CARDIOTOXICIDADE



**Figura 4** – Cascata de cardiotoxicidade – A lesão provocada por cardiotoxicidade desencadeia uma série de alterações metabólicas em resposta ao estresse oxidativo, detectáveis por tomografia computadorizada por emissão de pósitrons e 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-desoxi-D-glicose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT). A lesão e a falha de autorregeneração dos miócitos contribuem para a disfunção celular e alterações mecânicas detectadas pela avaliação do strain. Ainda, o processo continua com uma diminuição no desempenho cardíaco avaliado pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Sinais de insuficiência cardíaca podem ser então detectados, sugerindo que o coração já não atende as demandas corporais, ou o faz às custas de uma pressão de enchimento ventricular elevada (EROs: espécies reativas de oxigênio; RE: retículo endoplasmático; PPP: via da pentose fosfato; H6PD: hexose-6-fosfato desidrogenase; FDG: Fluorodesoxiglicose; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo).

As técnicas de medicina nuclear podem ser uma ferramenta para avaliar pontos específicos da via de CTX. O <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, comumente utilizado para detectar metabolismo glicolítico tumoral, tem se mostrado como um marcador útil na detecção precoce de CTX. Inicialmente, vários estudos indicaram que a doxorubicina (DXR), uma das antraciclinas, pode afetar especificamente o metabolismo do miocárdio, como mostrado em estudo experimental.<sup>25</sup>

Vários estudos clínicos e experimentais têm mostrado que medicações cardiotoxícas, tais como sunitinibe e antraciclinas, aumenta a captação cardíaca de <sup>18</sup>F-FDG ao longo do tempo, e está relacionada a alterações ecocardiográficas.<sup>26-33</sup>

Apesar de a captação de <sup>18</sup>F-FDG ser comumente associada ao consumo de glicose, dados mais recentes mostram resultados diferentes. O estresse redox e sua resposta antioxidante têm sido caracterizadas como um possível mecanismo por trás da progressão da disfunção cardíaca na CTX e na captação de <sup>18</sup>F-FDG, independentemente do metabolismo glicolítico.<sup>34</sup>

O estresse redox a nível do RE pode ativar a via fosfato pentose local desencadeada por H6PD para alimentar os níveis de NADPH necessários para a resposta antioxidante, e está relacionada à captação aumentada de <sup>18</sup>F-FDG.<sup>35</sup>

Em situações de estresse oxidativo, o NADPH é uma fonte importante de elétrons para reações de redução.<sup>36</sup> O NADPH é gerado no meio intraluminal pela H6PD, uma enzima bifuncional que catalisa as duas primeiras etapas da via fosfato pentose, convertendo glicose-6-fosfato em 6-fosfogluconato com produção concomitante de NADPH.<sup>37</sup> H6PD tem como substrato várias hexoses como 2-desoxiglicose e <sup>18</sup>F-FDG.<sup>38</sup>

No coração, existe uma relação direta entre o estresse oxidativo no RE e a captação de 2 - desoxiglicose,<sup>39</sup> que pode ser considerada como uma fase metabólica inicial da disfunção contrátil causada pela sobrecarga de pressão.<sup>40</sup> Além disso, Hrelia et al.<sup>41</sup> mostraram que a captação aumentada de 2 - desoxiglicose, induzida por doxorubicina nos cardiomiócitos pode ser revertida por um efeito antioxidante do alfa-tocoferol.<sup>41</sup>

Em 2019, Bauckneht et al.<sup>33</sup> analisaram o efeito do dano oxidativo induzido por DXR sobre a correlação entre captação de <sup>18</sup>F-FDG, consumo de glicose, e a resposta metabólica induzida por H6PD em camundongos. O estudo mostrou que o estresse redox no miocárdio persistiu e se correlacionou diretamente com o aumento na captação de <sup>18</sup>F-FDG (aumento da SUV), bem como na ativação de vias antioxidantes fisiológicas, tais como a função catalítica da H6PD.<sup>33</sup> O estudo também mostrou que a alteração metabólica persistiu após o desaparecimento do DXR, e precedeu a manifestação da disfunção contrátil.<sup>33</sup> Estudos anteriores mostraram uma relação positiva entre a geração de EROs e a captação de <sup>18</sup>F-FDG no câncer.<sup>42</sup>

Em conformidade com esses achados, estudos recentes mostraram um aumento na captação de <sup>18</sup>F-FDG no PET/CT independente do metabolismo glicolítico, e associado à atividade enzimática de H6PD no cérebro.<sup>43,44</sup> Outra análise mostrou a ligação entre captação de <sup>18</sup>F-FDG e geração de EROs no estresse de redox induzido por hiperglicemia envolvendo ativação de H6PD.<sup>45</sup>

Apesar de seus resultados e fundamentos interessantes do presente estudo, sua natureza retrospectiva dificulta a avaliação dos mecanismos subjacentes à captação aumentada

de <sup>18</sup>F-FDG no miocárdio. Contudo, não foram identificados outros fatores cardiotoxícos, além da CTX, entre o exame basal e exame de controle na maior amostra de pacientes com linfoma avaliados durante e após a quimioterapia. Ainda, diferentemente de outros estudos, nós medimos não somente a SUV máxima no ventrículo esquerdo, como também os valores de captação no ventrículo esquerdo corrigidos pela captação hepática e pelo "pool" sanguíneo no interior da aorta, ressaltando assim o aumento da captação cardíaca do marcador durante e após quimioterapia. Ainda, o protocolo de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT e os possíveis fatores de variabilidade da SUV foram os mesmos em todos os exames basais e de controle.

Mais estudos são necessários para correlacionar a captação aumentada de <sup>18</sup>F-FDG com desfechos clínicos, classe e dose de quimioterapia, níveis de troponina e NT-proBNP, e com outros métodos de imagem, tais como ecocardiografia e RMC.

## Conclusão

O presente estudo mostrou um aumento evidente na captação cardíaca de <sup>18</sup>F-FDG em pacientes com linfoma, evidenciado por <sup>18</sup>F-FDG PET/CT durante e/ou após quimioterapia. A literatura corrobora esses achados e sugere que a captação aumentada de <sup>18</sup>F-FDG possa ser um sinal precoce importante de CTX facilmente avaliado por um método amplamente disponível. Com o desenvolvimento das terapias anticâncer, a CTX ainda é uma preocupação que requer mais investigação e novas abordagens diagnósticas.

## Agradecimentos

Agradecemos o apoio de todos os técnicos e médicos nucleares da Real Nuclear e do Real Hospital Português onde o estudo foi conduzido.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dourado MLC, Leitão GM, Mourato FA, Almeida Filho PJ, Markman Filho B, Melo MDT, Brandão SCS; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dourado MLC, Dompieri LT, Leitão GM, Mourato FA, Santos RGG, Almeida Filho PJ, Markman Filho B, Melo MDT, Brandão SCS; Análise estatística: Dourado MLC, Brandão SCS; Obtenção de financiamento: Dourado MLC; Redação do manuscrito: Dourado MLC, Dompieri LT, Brandão SCS.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Mayara L. C. Dourado pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.

## Referências

- Awadalla M, Hassan MZO, Alvi RM, Neilan TG. Advanced Imaging Modalities to Detect Cardiotoxicity. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(4):386-96. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2018.05.005.
- Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MP, Galas FR, et al. I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
- Jain D, Russell RR, Schwartz RC, Panjath GS, Aronow W. Cardiac Complications of Cancer Therapy: Pathophysiology, Identification, Prevention, Treatment, and Future Directions. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(5):36. doi: 10.1007/s11886-017-0846-x.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-21. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Platanotis G, Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular Toxicity Induced by Chemotherapy, Targeted Agents and Radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 7):155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293.
- Negishi T, Negishi K. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Function After Cancer Chemotherapy. *J Echocardiogr*. 2018;16(1):20-7. doi: 10.1007/s12574-017-0344-6.
- Barros-Gomes S, Herrmann J, Mulvagh SL, Lerman A, Lin G, Villarraga HR. Rationale for Setting up a Cardio-Oncology Unit: Our Experience at Mayo Clinic. *Cardiooncology*. 2016;2(1):5. doi: 10.1186/s40959-016-0014-2.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84. doi: 10.1056/NEJM200004133421502.
- Simoni LJC, Brandão SCS. New Imaging Methods for Detection of Drug-Induced Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10(18):1-11. doi: 10.1007/s12410-017-9415-3.
- Rix A, Drude NI, Mrugalla A, Baskaya F, Pak KY, Gray B, et al. Assessment of Chemotherapy-Induced Organ Damage with Ga-68 Labeled Duramycin. *Mol Imaging Biol*. 2020;22(3):623-33. doi: 10.1007/s11307-019-01417-3.
- Kahanda MG, Hanson CA, Patterson B, Bourque JM. Nuclear Cardio-Oncology: From its Foundation to its Future. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(2):511-8. doi: 10.1007/s12350-019-01655-6.
- Wu X, Bhattarai A, Korkola P, Pertovaara H, Eskola H, Kellokumpu-Lehtinen PL. The Association Between Liver and Tumor [18F]FDG Uptake in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma During Chemotherapy. *Mol Imaging Biol*. 2017;19(5):787-94. doi: 10.1007/s11307-017-1044-3.
- Zhou Y, Zhao Z, Li J, Zhang B, Sang S, Wu Y, et al. Prognostic Values of Baseline, Interim and End-of Therapy 18F-FDG PET/CT in Patients with Follicular Lymphoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:6871-85. doi: 10.2147/CMAR.S216445.
- Bascuñana P, Thackeray JT, Bankstahl M, Bengel FM, Bankstahl JP. Anesthesia and Preconditioning Induced Changes in Mouse Brain [18F] FDG Uptake and Kinetics. *Mol Imaging Biol*. 2019;21(6):1089-96. doi: 10.1007/s11307-019-01314-9.
- Marini C, Ravera S, Buschiazzi A, Bianchi G, Orengo AM, Bruno S, et al. Discovery of a Novel Glucose Metabolism in Cancer: The Role of Endoplasmic Reticulum Beyond Glycolysis and Pentose Phosphate Shunt. *Sci Rep*. 2016;6:25092. doi: 10.1038/srep25092.
- Clarke JL, Mason PJ. Murine Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase: A Bifunctional Enzyme with Broad Substrate Specificity and 6-Phosphogluconolactonase Activity. *Arch Biochem Biophys*. 2003;415(2):229-34. doi: 10.1016/s0003-9861(03)00229-7.
- Rogoff D, Black K, McMillan DR, White PC. Contribution of Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase to NADPH Content and Redox Environment in the Endoplasmic reticulum. *Redox Rep*. 2010;15(2):64-70. doi: 10.1179/174329210X12650506623249.
- Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating Tumor Response with FDG PET: Updates on PERCIST, Comparison with EORTC Criteria and Clues to Future Developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):55-66. doi: 10.1007/s00259-017-3687-3.
- Aggarwal S, Kamboj J, Arora R. Chemotherapy-related Cardiotoxicity. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(2):87-98. doi: 10.1177/1753944712474332.
- Vincent DT, Ibrahim YF, Espey MG, Suzuki YJ. The Role of Antioxidants in the Era of Cardio-Oncology. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(6):1157-68. doi: 10.1007/s00280-013-2260-4.
- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the Molecular Basis of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18(11):1639-42. doi: 10.1038/nm.2919.
- Vangestel C, Peeters M, Mees G, Oltenfreiter R, Boersma HH, Elsinga PH, et al. In Vivo Imaging of Apoptosis in Oncology: An Update. *Mol Imaging*. 2011;10(5):340-58. doi: 10.2310/7290.2010.00058.
- Markman TM, Markman M. Cardiotoxicity of Antineoplastic Agents: What is the Present and Future Role for Imaging? *Curr Oncol Rep*. 2014;16(8):396. doi: 10.1007/s11912-014-0396-y.
- Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes: It Depends on the Imaging Method. *Echocardiography*. 2014;31(1):87-100. doi: 10.1111/echo.12331.
- Yang Y, Zhang H, Li X, Yang T, Jiang Q. Effects of PPAR $\gamma$ /PGC-1 $\alpha$  on the Energy Metabolism Remodeling and Apoptosis in the Doxorubicin Induced Mice Cardiomyocytes in Vitro. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):12216-24.
- Borde C, Kand P, Basu S. Enhanced Myocardial Fluorodeoxyglucose Uptake Following Adriamycin-Based Therapy: Evidence of Early Chemotherapeutic Cardiotoxicity? *World J Radiol*. 2012;4(5):220-3. doi: 10.4329/wjr.v4.i5.220.
- O'Farrell AC, Evans R, Silvola JM, Miller IS, Conroy E, Hector S, et al. A Novel Positron Emission Tomography (PET) Approach to Monitor Cardiac Metabolic Pathway Remodeling in Response to Sunitinib Malate. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169964. doi: 10.1371/journal.pone.0169964.
- Sourdon J, Lager F, Viel T, Balvay D, Moorhouse R, Bennana E, et al. Cardiac Metabolic Deregulation Induced by the Tyrosine Kinase Receptor Inhibitor Sunitinib is Rescued by Endothelin Receptor Antagonism. *Theranostics*. 2017;7(11):2757-74. doi: 10.7150/thno.19551.
- Kim J, Cho SG, Kang SR, Yoo SW, Kwon SY, Min JJ, et al. Association Between FDG Uptake in the Right Ventricular Myocardium and Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(6):2154-63. doi: 10.1007/s12350-019-01617-y.
- Sarocchi M, Bauckneht M, Arboscello E, Capitanio S, Marini C, Morbelli S, et al. An Increase in Myocardial 18-Fluorodeoxyglucose Uptake is Associated with Left Ventricular Ejection Fraction Decline in Hodgkin Lymphoma Patients Treated with Anthracycline. *J Transl Med*. 2018;16(1):295. doi: 10.1186/s12967-018-1670-9.
- Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, Morbelli S, Sarocchi M, Pastorino F, et al. Doxorubicin Effect on Myocardial Metabolism as a Prerequisite for Subsequent Development of Cardiac Toxicity: A Translational 18F-FDG PET/CT Observation. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1638-45. doi: 10.2967/jnumed.117.191122.
- Bauckneht M, Morbelli S, Fiz F, Ferrarazzo G, Piva R, Nieri A, et al. A Score-Based Approach to 18F-FDG PET Images as a Tool to Describe Metabolic Predictors of Myocardial Doxorubicin Susceptibility. *Diagnostics*. 2017;7(4):57. doi: 10.2967/jnumed.117.191122.
- Bauckneht M, Pastorino F, Castellani P, Cossu V, Orengo AM, Piccioli P, et al. Increased Myocardial 18F-FDG Uptake as a Marker of Doxorubicin-Induced

- Oxidative Stress. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(6):2183-94. doi: 10.1007/s12350-019-01618-x.
34. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy: from Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(6):1213-25. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006.
  35. Bánhegyi G, Benedetti A, Fulceri R, Senesi S. Cooperativity Between 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase type 1 and Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase in the Lumen of the Endoplasmic Reticulum. *J Biol Chem.* 2004;279(26):27017-21. doi: 10.1074/jbc.M404159200.
  36. Fico A, Pagliarunga F, Cigliano L, Abrescia P, Verde P, Martini G, et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Plays a Crucial Role in Protection from Redox-Stress-Induced Apoptosis. *Cell Death Differ.* 2004;11(8):823-31. doi: 10.1038/sj.cdd.4401420.
  37. Mason PJ, Stevens D, Diez A, Knight SW, Scopes DA, Vulliamy TJ. Human Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase (glucose 1-dehydrogenase) Encoded at 1p36: Coding Sequence and Expression. *Blood Cells Mol Dis.* 1999;25(1):30-7. doi: 10.1006/bcmd.1999.0224.
  38. Clarke JL, Mason PJ. Murine Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase: A Bifunctional Enzyme with Broad Substrate Specificity and 6-Phosphogluconolactonase Activity. *Arch Biochem Biophys.* 2003;415(2):229-34. doi: 10.1016/s0003-9861(03)00229-7.
  39. Sen S, Kundu BK, Wu HC, Hashmi SS, Guthrie P, Locke LW, et al. Glucose Regulation of Load-Induced mTOR Signaling and ER Stress in Mammalian Heart. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(3):e004796. doi: 10.1161/JAHA.113.004796.
  40. Zhong M, Alonso CE, Taegtmeyer H, Kundu BK. Quantitative PET Imaging Detects Early Metabolic Remodeling in a Mouse Model of Pressure-Overload Left Ventricular Hypertrophy in Vivo. *J Nucl Med.* 2013;54(4):609-15. doi: 10.2967/jnumed.112.108092.
  41. Hrelia S, Fiorentini D, Maraldi T, Angeloni C, Bordoni A, Biagi PL, et al. Doxorubicin Induces Early Lipid Peroxidation Associated with Changes in Glucose Transport in Cultured Cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1567(1-2):150-6. doi: 10.1016/s0005-2736(02)00612-0.
  42. Chen L, Zhou Y, Tang X, Yang C, Tian Y, Xie R, et al. EGFR Mutation Decreases FDG Uptake in Non-Small Cell Lung Cancer via the NOX4/ROS/GLUT1 Axis. *Int J Oncol.* 2019;54(1):370-80. doi: 10.3892/ijo.2018.4626.
  43. Cossu V, Marini C, Piccioli P, Rocchi A, Bruno S, Orenco AM, et al. Obligatory Role of Endoplasmic Reticulum in Brain FDG Uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(5):1184-96. doi: 10.1007/s00259-018-4254-2.
  44. Buschiazio A, Cossu V, Bauckneht M, Orenco A, Piccioli P, Emionite L, et al. Effect of Starvation on Brain Glucose Metabolism and 18F-2-fluoro-2-deoxyglucose Uptake: An Experimental In-vivo and Ex-vivo Study. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):44. doi: 10.1186/s13550-018-0398-0.
  45. Bauckneht M, Cossu V, Castellani P, Piccioli P, Orenco AM, Emionite L, et al. FDG Uptake Tracks the Oxidative Damage in Diabetic Skeletal Muscle: An Experimental Study. *Mol Metab.* 2020;31:98-108. doi: 10.1016/j.molmet.2019.11.007.



# Estimuladores de Guanilato Ciclase Solúvel (Riociguat) na Hipertensão Pulmonar: Dados da Prática Clínica Real em 3 Anos de Acompanhamento

*Soluble Guanylate Cyclase Stimulators (Riociguat) in Pulmonary Hypertension: Data from Real-Life Clinical Practice in a 3-Year Follow-Up*

Fernanda Brum Spilimbergo,<sup>1</sup> Taís Silveira Assmann,<sup>1</sup> Marcelo Bellon,<sup>1</sup> Laís Machado Hoscheidt,<sup>1</sup> Cássia Ferreira Braz Caurio,<sup>1</sup> Márcia Puchalski,<sup>1</sup> Bruno Hochhegger,<sup>1</sup> Gabriela Roncato,<sup>1,2</sup> Gisela Martina Bohns Meyer<sup>1</sup>

Centro de Hipertensão Pulmonar, Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,<sup>1</sup> Porto Alegre, RS – Brasil  
Bayer S.A.,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença rara e complexa com prognóstico ruim, que exige tratamento pela vida toda.

**Objetivo:** Descrever dados de 3 anos de acompanhamento da vida real sobre o tratamento com estimuladores de guanilato ciclase solúvel (Riociguat) de pacientes com HP, medindo parâmetros atuais de avaliação de risco.

**Métodos:** Coletamos dados clínicos e epidemiológicos retrospectivamente de pacientes com HP do grupo 1 (hipertensão arterial pulmonar) e do grupo 4 (HP tromboembólica crônica). Parâmetros não invasivos e invasivos correspondentes à avaliação de risco foram analisados na linha de base e no acompanhamento. Foram realizadas análises estatísticas usando o software SPSS 18.0, e os p-valores <0,050 foram considerados estatisticamente significativos.

**Resultados:** No total, 41 pacientes tratados com riociguat foram incluídos no estudo. Entre eles, 31 já concluíram 3 anos de tratamento e foram selecionados para a seguinte análise. Na linha de base, 70,7% dos pacientes estavam nas classes funcionais III ou IV da OMS. Depois de 3 anos de tratamento, a classe funcional da OMS melhorou significativamente em todos os pacientes. Além disso, a mediana do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) aumentou significativamente de 394 ± 91 m na linha de base para 458 ± 100 m após 3 anos de acompanhamento (p = 0,014). O índice de sobrevivência após três anos foi de 96,7%.

**Conclusão:** Em nossa coorte de vida real, a maioria dos pacientes com HP tratados com riociguat demonstraram parâmetros de risco estáveis ou melhores, especialmente no TC6M, aos 3 anos de acompanhamento.

**Palavras-chave:** Hipertensão Arterial Pulmonar; Hipertensão Pulmonar; Pressão Propulsora Pulmonar.

## Abstract

**Background:** Pulmonary hypertension (PH) is a rare and complex disease with poor prognosis, which requires lifelong treatment.

**Objective:** To describe 3-year follow-up real-life data on treatment with soluble guanylate cyclase stimulators (Riociguat) of patients with PH, measuring current risk assessment parameters.

**Methods.** This study retrospectively collected clinical and epidemiological data of patients with PH of group 1 (pulmonary arterial hypertension) and group 4 (chronic thromboembolic PH). Non-invasive and invasive parameters corresponding to the risk assessment were analyzed at baseline and follow-up. Statistical analyses were performed using the SPSS 18.0 software, and p-values < 0.050 were considered statistically significant.

**Results:** In total, 41 patients receiving riociguat were included in the study. Of them, 31 had already completed 3 years of treatment and were selected for the following analysis. At baseline, 70.7% of patients were in WHO functional class III or IV. After 3 years of treatment, the WHO functional class significantly improved in all patients. In addition, the median of the 6-minute walk test (6MWT) significantly increased from 394 ± 91 m at baseline to 458 ± 100 m after 3 years of follow-up (p = 0.014). The three-year survival rate was 96.7%.

**Correspondência:** Gisela Martina Bohns Meyer •

Centro de Hipertensão Pulmonar – Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Av. Independência, 75, Centro Histórico.  
CEP 90035-074, Porto Alegre, RS – Brasil  
E-mail: gimeyer@terra.com.br

Artigo recebido em 02/06/2020, revisado em 09/08/2021, aceito em 01/09/2021

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210492>

**Conclusion:** In our real-life cohort, most patients with PH treated with riociguat showed stable or improved risk parameters, especially in the 6MWT, at 3 years of follow-up.

**Keywords:** Pulmonary Arterial Hypertension; Hypertension, Pulmonary; Pulmonary Wedge Pressure.

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

## Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição clínica progressiva caracterizada pela elevação da pressão arterial pulmonar média (PAPm) acima de 20 mmHg em repouso<sup>1</sup>. Antes da era moderna da terapia para HP, a expectativa de vida média após o diagnóstico era 2,8 anos para adultos com HP<sup>2</sup>. O desenvolvimento e a disponibilidade de novas terapias aumentaram significativamente a qualidade de vida e a sobrevida de pacientes com HP.<sup>3,4</sup>

A HP é classificada em cinco subgrupos clínicos: hipertensão arterial pulmonar (HAP), HP devido a doença cardíaca esquerda, HP devido a doença pulmonar crônica; HP tromboembólica crônica (HPTEC), e HP com mecanismos multifatoriais e/ou pouco claros.<sup>3</sup> Essa categorização considera a apresentação clínica similar, achados patológicos, características hemodinâmicas, e estratégia de tratamento.<sup>5</sup> Especificamente, a HAP (grupo 1) e HPTEC (grupo 4) são caracterizadas como HP pré-capilares, com pressão de oclusão da artéria pulmonar  $\leq 15$  mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP)  $\geq 3$  unidades Wood.<sup>1</sup> Embora a HPTEC tenha origem em tromboembolismo pulmonar crônico, as doenças HAP e HPTEC apresentam perda e remodelagem obstrutiva do leito vascular pulmonar, resultando em pressão arterial pulmonar elevada e RVP, insuficiência cardíaca direita progressiva e morte.<sup>6</sup>

Além de apresentar semelhanças fisiopatológicas, a HAP e a HPTEC também têm semelhanças no tratamento farmacológico. A endarterectomia pulmonar ainda é o tratamento de escolha para pacientes com HPTEC cirúrgica; entretanto, para aqueles considerados inoperáveis, a evidência científica justificar o início de uma terapia médica e a consideração de angioplastia pulmonar por balão.<sup>7</sup>

O estimulador de guanilato ciclase solúvel (riociguat) tem um modo de ação duplo: 1) estimula diretamente a guanilato ciclase solúvel independentemente do óxido nítrico e 2) aumenta a sensibilidade da guanilato ciclase solúvel ao óxido nítrico.<sup>8,9</sup> Como se sabe que pacientes com HAP ou HPTEC têm níveis reduzidos de óxido nítrico,<sup>10</sup> esse modo de ação é muito importante para melhorar a dinâmica da vasculatura pulmonar. Estudos anteriores demonstraram que o riociguat melhorou significativamente a capacidade de exercício, bem como desfechos secundários, tais como RVP, classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS) e peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal (NT-proBNP) em pacientes com HAP<sup>11</sup> e HPTEC.<sup>12</sup> Com base nesses resultados, o riociguat foi aprovado para tratamento de adultos com HAP em monoterapia ou em combinação,<sup>5</sup> e é o único medicamento aprovado por agências regulatórias americanas, europeias e brasileiras para o tratamento de HPTEC inoperável ou HP residual.<sup>13,14</sup> Nesse contexto, o

objetivo desse estudo foi descrever dados de vida real do tratamento de pacientes com HP do grupo 1 (HAP) e do grupo 4 (HPTEC) com riociguat no Brasil, medindo parâmetros de avaliação de risco atuais.

## Métodos

### Seleção dos pacientes

Todos os pacientes com HAP e HPTEC que iniciaram o tratamento com riociguat entre 2010 e 2020 no Centro de Hipertensão Pulmonar, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre foram incluídos e analisados retrospectivamente (Figura 1). Trata-se de um centro de referência para o tratamento da HP que participa dos principais estudos clínicos multicêntricos na região desde 2005. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (número: 30199714.6.0000.5335). O diagnóstico da HP foi confirmado por um cateterismo do coração direito (CCD) em todos os pacientes.

### Procedimentos

Características demográficas e clínicas foram coletadas na linha de base, aos 3 meses, a 1 ano, e aos 3 anos de acompanhamento. Esses parâmetros incluíram a determinação da etiologia da HP, classe funcional da OMS, teste da caminhada de seis minutos (TC6M), NT-proBNP, e medições hemodinâmicas.

A linha de base foi definida no momento da estabilidade do medicamento antes de iniciar o tratamento com riociguat. A classe funcional da OMS foi determinada pelo médico atendente em cada visita. O TC6M foi realizado de acordo com as diretrizes da ATS.<sup>15</sup> O CCD foi realizado usando-se um cateter Swan-Ganz. O débito cardíaco foi medido por termodiluição. A sobrevida foi estabelecida com base em registros médicos eletrônicos.

### Análise estatística

A distribuição normal foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal são expressas como médias  $\pm$  desvio padrão (DP). Variáveis com distribuição distorcida passaram por transformação logarítmica antes das análises e são apresentadas como medianas (25<sup>o</sup> – 75<sup>o</sup> percentis).<sup>16</sup> Dados categóricos são expressos como números absolutos e porcentagens.

Características clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas foram comparadas entre os grupos (HAP e HPTEC) por testes t de Student não pareado<sup>16</sup> ou  $\chi^2$ , conforme apropriado. As diferenças entre linha de base, aos 3 meses, a 1 ano, e aos 3 anos de acompanhamento foram comparadas pelo teste t de Student pareado. Todas as análises estatísticas foram

realizadas utilizando-se testes de correlação de Pearson. Foram realizadas análises estatísticas usando o software SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, IL), e os p-valores <0,050 foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

Um total de 41 pacientes que haviam sido tratados com riociguat se qualificaram para a análise. Entre eles, 31 já tinham concluído 3 anos de tratamento e foram selecionados para a seguinte análise (Figura 1).

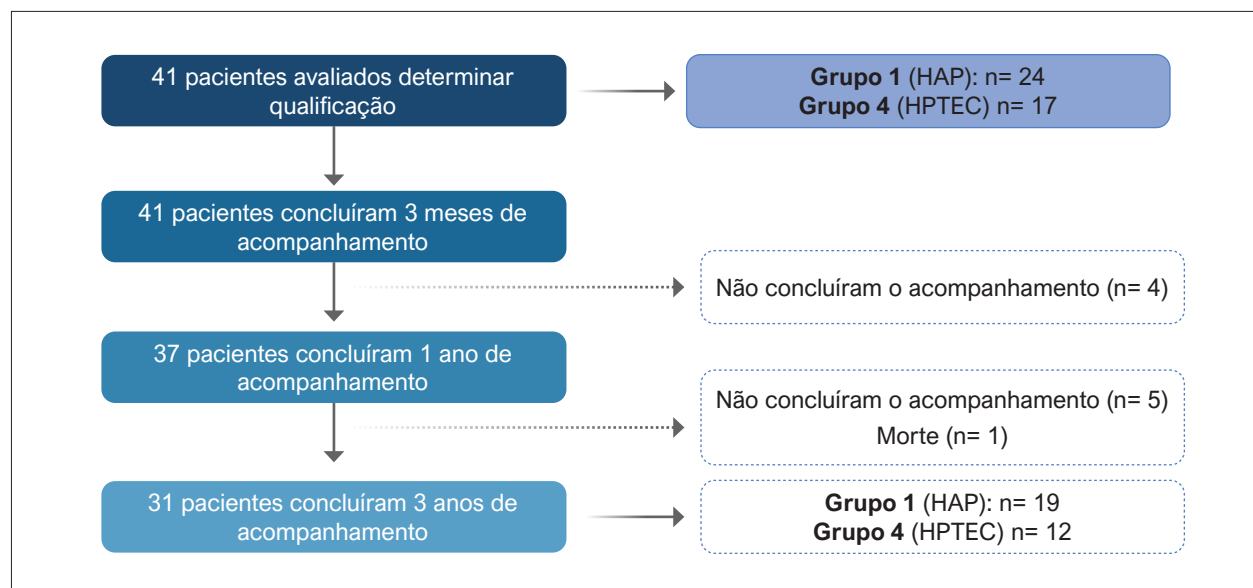
As características demográficas e clínicas de linha de base da população do estudo são apresentadas na Tabela 1. Dos 41 pacientes cadastrados neste estudo, 24 pacientes foram classificados como portadores de HAP (grupo 1) e 17 pacientes, como portadores de HPTEC (grupo 4). As etiologias mais comuns da HAP foram idiopáticas (67%). Os pacientes eram predominantemente do sexo feminino (70,7%), com uma idade média no momento do diagnóstico de HP de  $42,2 \pm 3,5$  anos. A maioria dos participantes apresentaram manifestações moderadas a graves da doença na linha de base, com 70,7% dos pacientes apresentando classe funcional da OMS III ou IV. No geral, os níveis medianos de NT-proBNP foram 655 pg/ml e a média do TC6M foi de 386 metros. Hemodinamicamente, os pacientes apresentaram uma PAPm de  $45,5 \pm 11,7$  mmHg; RVP de  $9,8 \pm 1,0$  Wood; índice cardíaco (IC) de  $2,7 \pm 0,1$  L/min (Tabela 1). É importante notar que não há diferença entre os grupos de HAP e HPTEC em relação às características analisadas (Tabela 1).

Durante os 3 anos de acompanhamento do paciente, observou-se uma melhoria da capacidade funcional, conforme ilustrado na Figura 2. Durante o acompanhamento, o número de pacientes na classe funcional III diminuiu, e o da classe funcional II aumentou (Figura 2a). Considerando apenas os pacientes que concluíram 3 anos de acompanhamento (n=31), na linha de base, 61% dos pacientes estavam na classe

funcional III e após 3 anos de tratamento com riociguat, 10% dos pacientes continuaram na classe funcional III. Da mesma forma, na linha de base, 32% dos pacientes estavam na classe funcional II e, depois do tratamento, 71% dos pacientes estavam na classe funcional II. Particularmente, o número de pacientes na classe funcional I aumentou de 0, na linha de base, para 5, após 3 anos de tratamento (Figura 2b).

As características clínicas dos 31 pacientes que concluíram 3 anos de acompanhamento estão descritas na Tabela 2. Nossos resultados demonstraram uma melhora significativa de 64 m após 3 anos de tratamento com riociguat em comparação com a linha de base (p= 0,014). Após a estratificação por etiologia de HP, observou-se uma redução de 59 m nos pacientes com HAP (p= 0,045) e de 70 m em pacientes com HPTEC (p= 0,080). Além disso, conforme mostrado na Figura 3, o TC6M melhorou significativamente a 3 meses, a 1 ano, e aos 3 anos, em comparação com os resultados da linha de base. Embora a redução nos níveis de NT-proBNP não seja estatisticamente significativa, pode-se observar uma redução clinicamente importante de 663 pg/ml nos níveis de NT-proBNP após o tratamento com riociguat (Tabela 2 e Figura 4). Ademais, há uma correlação negativa entre o TC6M e os níveis de NT-proBNP após 3 anos de acompanhamento (r= -0,520, p= 0,027). Não se observou nenhuma alteração significativa em PAD ou IC nas aferições de linha de base em comparação com o acompanhamento de 3 anos. De acordo com a estratificação de risco não invasiva francesa, nenhum paciente tinha risco baixo na linha de base e 7 pacientes chegaram ao status de risco baixo após 3 anos de tratamento. Durante o período de acompanhamento, um único paciente (3,2%) morreu devido a causas associadas a HP, e essa morte ocorreu em um paciente com classe funcional III na linha de base.

Além disso, nosso centro também observou os resultados de um subgrupo de 10 pacientes que completaram 10 anos de uso de riociguat. Na mesma linha dos resultados de



**Figura 1** – Fluxograma dos pacientes durante o estudo. HAP: hipertensão arterial pulmonar; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Tabela 1 – Características de linha de base de pacientes tratados com riociguat

| Características da linha de base                 | Total (n= 41)    | HAP (n= 24)     | HPTEC (n= 17)    | p-valor* |
|--------------------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|----------|
| <b>Sexo, n (% masculino)</b>                     | 12 (29,3)        | 7 (29,1)        | 5 (29,4)         | 0,889    |
| <b>Idade no diagnóstico, anos</b>                | 42,2 ± 3,5       | 40,0 ± 4,3      | 55,7 ± 15,1      | 0,514    |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>                    | 27,3 ± 1,5       | 26,7 ± 4,6      | 29,0 ± 1,5       | 0,732    |
| <b>Classificação HAP (n)</b>                     |                  |                 |                  |          |
| Idiopática                                       | -                | 16              | -                | -        |
| Familiar                                         | -                | 1               | -                | -        |
| Associada a doença do tecido conjuntivo          | -                | 4               | -                | -        |
| Associada a doença cardíaca congênita            | -                | 1               | -                | -        |
| Associada a uso de anorexígeno ou anfetamina     | -                | 1               | -                | -        |
| Associada a HIV                                  | -                | 1               | -                | -        |
| <b>Classe funcional OMS, n (%)</b>               |                  |                 |                  |          |
| II                                               | 12 (29,3)        | 7 (29,2)        | 5 (29,5)         | 0,087    |
| III                                              | 26 (63,4)        | 17 (70,8)       | 9 (52,9)         |          |
| IV                                               | 3 (7,3)          | 0 (0,0)         | 3 (17,6)         |          |
| <b>Medicamentos para HP concomitantes, n (%)</b> |                  |                 |                  |          |
| Antagonista do receptor da endotelina            | 18               | 14 (77,8)       | 4 (22,2)         | 0,080    |
| Prostanoide                                      | 2                | 1 (50,0)        | 1 (50,0)         | 0,999    |
| Anticoagulante                                   | 17               | 10 (58,8)       | 7 (41,2)         | 0,999    |
| Diuréticos                                       | 15               | 9 (60,0)        | 6 (30,0)         | 0,999    |
| <b>Distância na caminhada de 6 minutos (m)</b>   | 386,1 ± 99,2     | 410,4 ± 72,4    | 346,5 ± 136,5    | 0,201    |
| <b>NT-proBNP (pg/mL)</b>                         | 655 (127 - 1191) | 190 (90 - 1028) | 793 (259 - 2554) | 0,570    |
| <b>PAP sistólica (mmHg)</b>                      | 81,1 ± 3,0       | 79,9 ± 18,3     | 82,9 ± 21,3      | 0,487    |
| <b>PAP diastólica (mmHg)</b>                     | 36,2 ± 1,7       | 38,8 ± 11,7     | 33,8 ± 6,6       | 0,121    |
| <b>PAPm (mmHg)</b>                               | 45,5 ± 11,7      | 55,4 ± 13,4     | 44,6 ± 8,4       | 0,410    |
| <b>POAP (mmHg)</b>                               | 7,8 ± 0,4        | 7,3 ± 0,5       | 9,5 ± 0,3        | 0,131    |
| <b>RVP</b>                                       | 9,8 ± 1,0        | 11,4 ± 0,8      | 9,0 ± 0,5        | 0,211    |
| <b>Índice cardíaco (L/min)</b>                   | 2,7 ± 0,1        | 2,7 ± 0,8       | 2,5 ± 0,8        | 0,921    |
| <b>Débito cardíaco (L/min)</b>                   | 4,9 ± 0,3        | 4,7 ± 1,3       | 4,9 ± 0,7        | 0,778    |

Os resultados são apresentados como média ± DP, n (%), ou mediana (25<sup>o</sup> - 75<sup>o</sup>), conforme apropriado. HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; PAPm: pressão arterial pulmonar média; NT-proBNP: Peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal; IMC: índice de massa corporal; HAP: hipertensão arterial pulmonar; PAP: pressão arterial pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; OMS: Organização Mundial de Saúde. \*p-valor calculado usando o teste  $\chi^2$  ou o Teste t de Student não pareado para comparar com as características da linha de base entre os grupos de HAP e HPTEC, conforme apropriado.

3 anos de acompanhamento, os status clínicos desses pacientes também foram satisfatórios com baixo risco e boa tolerância ao tratamento.

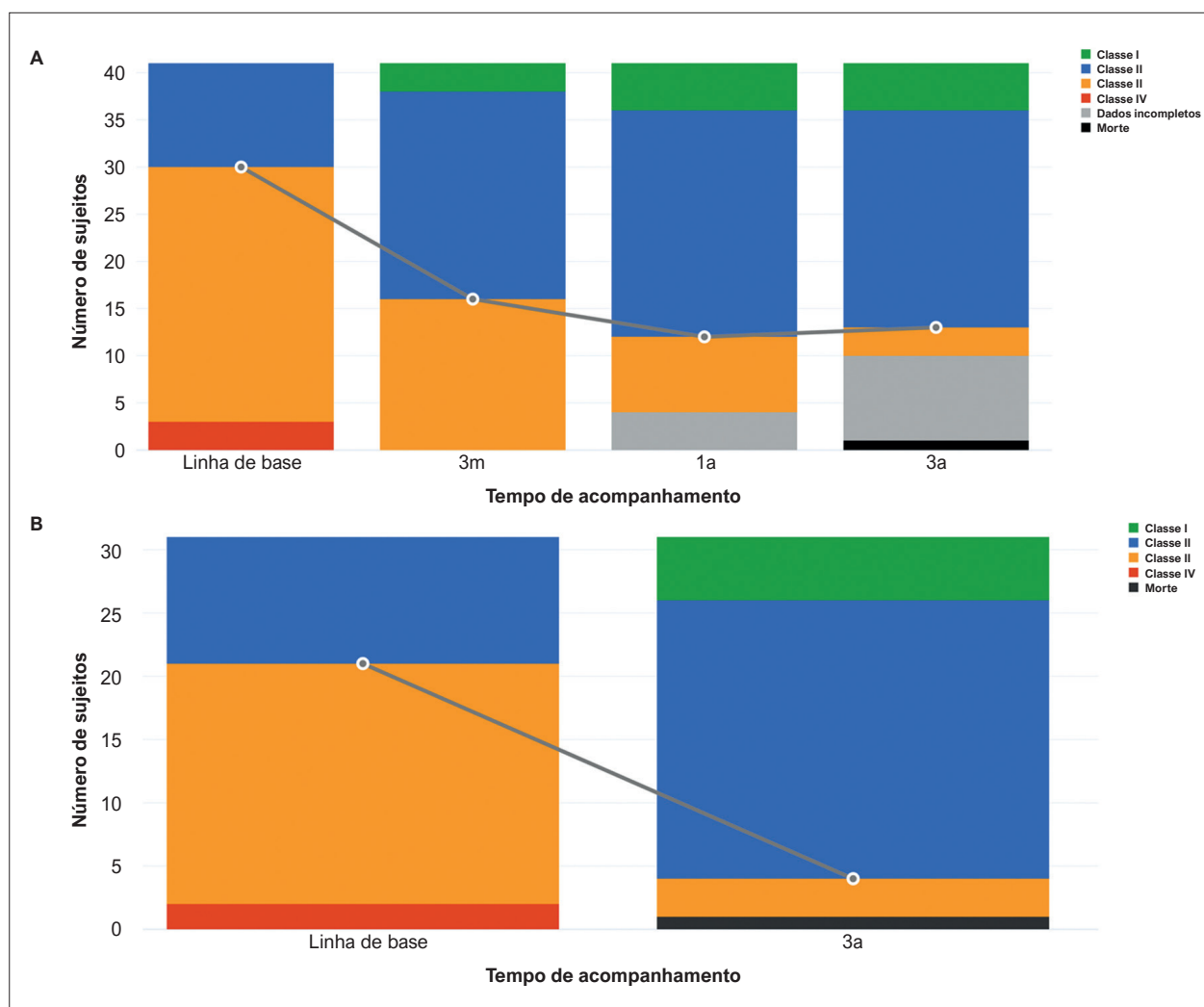
## Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a detalhar a experiência em vida real de tratamento de HAP e HPTEC com riociguat por pelo menos 3 anos. Nessa coorte da vida real, demonstrou-se uma melhoria no TC6M e na classe funcional da OMS nos dois grupos, HAP e HPTEC.

O TC6M é uma ferramenta simples para a avaliação da capacidade funcional de exercício, que reflete a

capacidade do indivíduo de desempenhar atividades de rotina. Além disso, os pacientes estão familiarizados com ela<sup>5</sup> e ela foi o desfecho mais utilizado principalmente em ensaios clínicos de terapias de HP.<sup>17</sup> Entre os testes ergométricos, o TC6M demonstrou ter a melhor capacidade de capturar as alterações na capacidade de exercício além de demonstrar ser um preditor independente de morbidade e mortalidade na HP.<sup>18-20</sup>

Nossos resultados demonstraram uma melhora significativa de 64 m após 3 anos de tratamento com riociguat, que está de acordo com os achados de melhorias em TC6M em vários estudos, em ensaios randomizados controlados<sup>11,12</sup> bem como em estudos de extensão,<sup>21,22</sup> de rótulo aberto<sup>23,24</sup> e

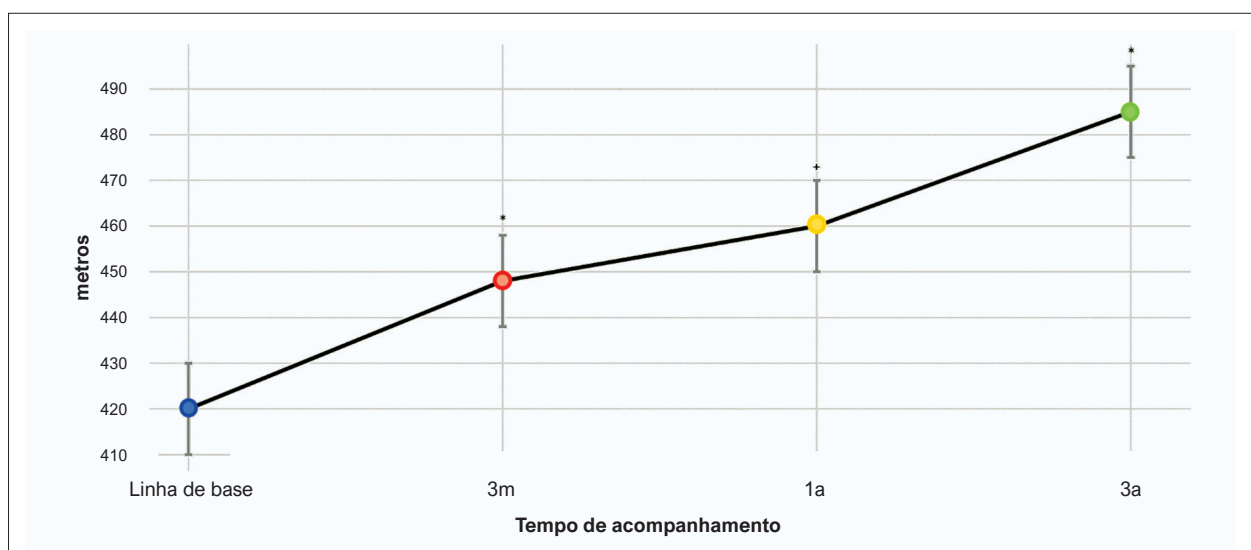


**Figura 2** – Alteração ao longo do tempo na classe funcional da OMS para pacientes com hipertensão pulmonar. A) Dados de todos os 41 pacientes na linha de base e nos períodos de acompanhamento. B) Dados de todos os 31 pacientes que concluíram 3 anos de acompanhamento.

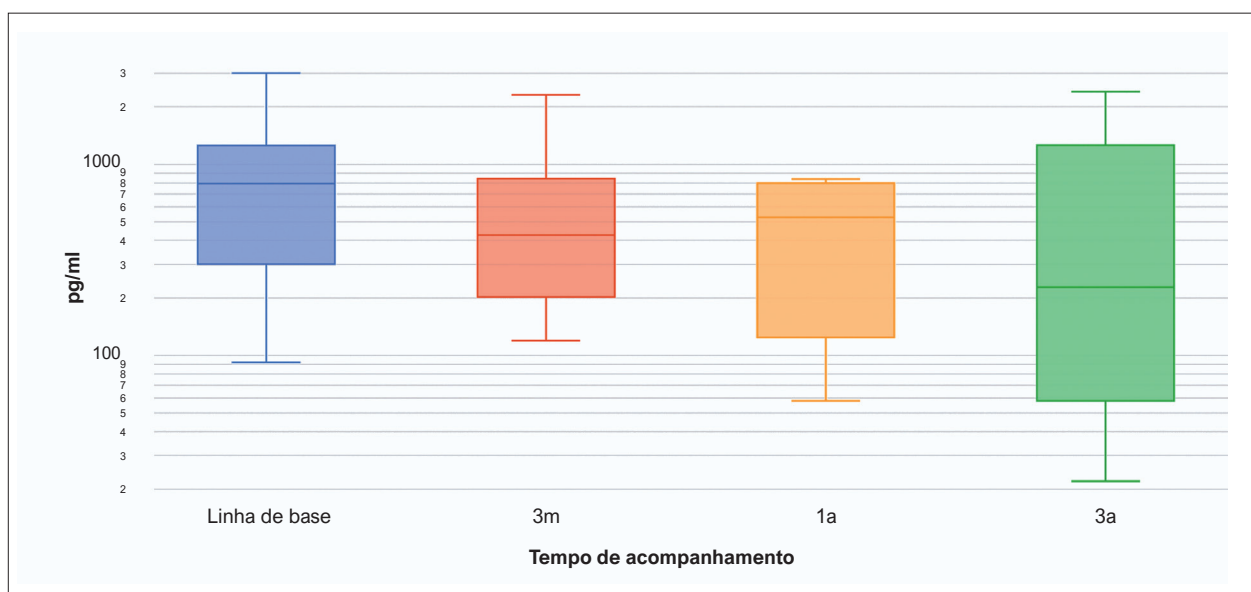
**Tabela 2** – Alterações em aferições clínicas e laboratoriais após 3 anos de tratamento com riociguat

| Característica                          | Linha de base<br>(n= 31) | 3 anos<br>(n= 31) | $\Delta$ | p-valor* |
|-----------------------------------------|--------------------------|-------------------|----------|----------|
| PAP sistólica (mmHg)                    | 81,6 $\pm$ 16,1          | 78,2 $\pm$ 14,2   | -3,4     | 0,500    |
| PAP diastólica (mmHg)                   | 35,1 $\pm$ 5,2           | 34,2 $\pm$ 4,7    | -0,9     | 0,618    |
| PAPm (mmHg)                             | 43,5 $\pm$ 9,0           | 39,6 $\pm$ 3,4    | -3,9     | 0,253    |
| POAP (mmHg)                             | 7,3 $\pm$ 1,8            | 9,6 $\pm$ 3,1     | 2,3      | 0,013    |
| RVP                                     | 9,3 $\pm$ 3,0            | 7,9 $\pm$ 3,1     | -1,4     | 0,157    |
| Índice cardíaco (L/min)                 | 2,9 $\pm$ 0,8            | 2,7 $\pm$ 0,7     | -0,2     | 0,170    |
| Débito cardíaco (L/min)                 | 5,2 $\pm$ 1,5            | 5,0 $\pm$ 1,5     | -0,2     | 0,504    |
| Distância na caminhada de 6 minutos (m) | 394 $\pm$ 91             | 458 $\pm$ 100     | 64       | 0,014    |
| NT-proBNP (pg/mL)                       | 793 (145 - 1235)         | 130 (58 - 980)    | -663     | 0,197    |

Os resultados são apresentados como média  $\pm$  DP, ou mediana (25° - 75°), conforme apropriado. PAPm: pressão arterial pulmonar média; NT-proBNP: Peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal; PAP: pressão arterial pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar. \*p-valor calculado usando o teste t de Student pareado em comparação à linha de base.



**Figura 3** – Alteração ao longo do tempo no teste da caminhada de seis minutos (TC6M) em pacientes com hipertensão pulmonar. \* $p$ -valor < 0,05; + $p$ -valor < 0,10; Teste  $t$  de Student pareado comparado com a linha de base.



**Figura 4** – Alteração ao longo do tempo no fragmento do Peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal (NT-proBNP) para pacientes com hipertensão pulmonar.

de vida real.<sup>25</sup> Além disso, nossos dados apresentaram um aumento gradual da distância de TC6M, de 3 meses a 3 anos após o início do tratamento, com uma mediana final acima de 440 m, que é considerado um status de baixo risco para os pacientes.<sup>5</sup>

As diretrizes de tratamento de 2015 da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology – ESC*)/Sociedade Europeia Respiratória (*European Respiratory Society – ERS*) recomendam avaliações de risco regulares em pacientes de HAP, para controlar os pacientes com foco no baixo risco.<sup>5</sup> A avaliação de risco é realizada usando-se uma abordagem multidimensional, mas há versões abreviadas,

tais como o método não invasivo de registro francês, que avalia TC6M, NT-proBNP e classe funcional da OMS.<sup>17</sup> Nesse contexto, também foram identificadas melhorias em NT-proBNP e na classe funcional da OMS em nossos pacientes tratados com riociguat. Além disso, sete pacientes alcançaram o status de baixo risco. Esses resultados enfatizam os benefícios do medicamento para alcançar os objetivos do tratamento e, talvez, reduzir a mortalidade de 1 ano estimada. Relatórios anteriores encontraram melhorias significativas nesses parâmetros<sup>11,12</sup> e o alcance do escore de baixo risco<sup>17</sup> após o tratamento com riociguat. Nossos dados provavelmente não alcançaram a significância estatística devido ao tamanho pequeno da amostra.

Nosso estudo teve algumas limitações. Primeiramente, devido ao desenho de coorte de vida real de nosso estudo, o número de pacientes em cada visita variou. Segundo, esse é um estudo retrospectivo com uma amostra reduzida. Terceiro, os resultados vêm de um centro único. Portanto, essas limitações devem ser consideradas ao se interpretar os resultados.

### Conclusão

Em nossa coorte de vida real, a maioria dos pacientes com HP tratados com riociguat demonstraram parâmetros de risco estáveis ou melhores, especialmente o TC6M, aos 3 anos de acompanhamento. Além disso, nossos dados conseguiram reproduzir os resultados de estudos fundamentais durante nosso acompanhamento.

### Agradecimentos

Gabriela Roncato foi funcionária da Bayer SA durante a redação do estudo como ex-pesquisadora do Centro de Hipertensão Pulmonar do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Spilimbergo FB, Meyer GMB; Obtenção de dados: Spilimbergo FB, Assmann TS, Bellon M; Análise e interpretação dos dados: Spilimbergo

FB, Assmann TS, Puchalski M, Hochegger B, Roncato G, Meyer GMB; Análise estatística: Assmann TS; Obtenção de financiamento: Meyer GMB; Redação do manuscrito: Spilimbergo FB, Assmann TS, Roncato G, Meyer GMB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bellon M, Hoscheidt LM, Caurio CFB, Puchalski M, Hochegger B.

### Potencial conflito de interesse

Fernanda Brum Spilimbergo – Honorários de palestra e consultoria: Bayer, Eli Lilly e GSK.

Marcelo Bellon – Honorários de palestra e consultoria: Bayer, Eli Lilly e GSK.

Gabriela Roncato – Funcionária da Bayer

Gisela Martina Bohns Meyer – Honorários de palestra e consultoria: Bayer, Eli Lilly e GSK.

### 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. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
3. Poch D, Mandel J. Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):49-64. doi: 10.7326/AITC202104200.
4. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An Evaluation of Long-term Survival from Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-56. doi: 10.1378/chest.11-1460.
5. Galè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
6. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension: State of the Art and Research Perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801887. doi: 10.1183/13993003.01887-2018.
7. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. doi: 10.1183/13993003.01915-2018.
8. Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bölkow D, et al. First Acute Haemodynamic Study of Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Riociguat in Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(4):785-92. doi: 10.1183/09031936.00039808.
9. Stasch JP, Pachter P, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
10. Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, Schermuly R, Stasch JP, Wilkins MR, et al. Riociguat: Mode of Action and Clinical Development in Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2017;151(2):468-80. doi: 10.1016/j.chest.2016.05.024.
11. Ghofrani HA, Galè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655.
12. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657.
13. Fernandes CJCS, Ota-Arakaki JS, Campos FTA, Corrêa RA, Gazzana MB, Jardim C, et al. Brazilian Thoracic Society Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. 2020;46(6): e20200204. doi:10.36416/1806-3756/e20200204.
14. Klinger JR, Chakinala MM, Langleben D, Rosenkranz S, Sitbon O. Riociguat: Clinical Research and Evolving Role in Therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(7):2645-62. doi: 10.1111/bcp.14676.
15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six-minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

16. Winter JCF. Using the Student's t-test with Extremely Small Sample Sizes. Practical Assessment, Research & Evaluation. 2013;18(10):1-11. doi: 10.7275/e4r6-dj05.
17. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk Assessment, Prognosis and Guideline Implementation in Pulmonary Arterial Hypertension. Eur Respir J. 2017;50(2):1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017.
18. Mainguy V, Malenfant S, Neyron AS, Bonnet S, Maltais F, Saey D, et al. Repeatability and Responsiveness of Exercise Tests in Pulmonary Arterial Hypertension. Eur Respir J. 2013;42(2):425-34. doi: 10.1183/09031936.00107012.
19. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, Vachiéry JL, Lamotte M, Sharples L, et al. Exercise Testing to Predict Outcome in Idiopathic Versus Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Eur Respir J. 2012;40(6):1410-9. doi: 10.1183/09031936.00217911.
20. Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fischer C, et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Inoperable or Residual Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. PLoS One. 2012;7(7):e41603. doi: 10.1371/journal.pone.0041603.
21. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Long-term Extension Study (CHEST-2). Eur Respir J. 2015;45(5):1293-302. doi: 10.1183/09031936.00087114.
22. Souza R, Kawut SM. What is New About Rio? Eur Respir J. 2015;45(5):1211-3. doi: 10.1183/09031936.00032715.
23. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani HA, Klinger JR, Langleben D, et al. RESPITE: Switching to Riociguat in Pulmonary Arterial Hypertension Patients with Inadequate Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitors. Eur Respir J. 2017;50(3):1602425. doi: 10.1183/13993003.02425-2016.
24. Frantz RP. REPLACE and the Role of Riociguat in Pulmonary Arterial Hypertension Therapy. Lancet Respir Med. 2021;9(6):546-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30567-1.
25. McLaughlin VV, Jansa P, Nielsen-Kudsk JE, Halank M, Simonneau G, Grünig E, et al. Riociguat in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results from an Early Access Study. BMC Pulm Med. 2017;17(1):216. doi: 10.1186/s12890-017-0563-7.



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

## Devemos Considerar a Estimulação da Guanilil Ciclase Solúvel como Benéfica para o Tratamento da Hipertensão Pulmonar Pré-Capilar?

*Should we Consider the Stimulation of Soluble Guanylyl Cyclase as Beneficial for Treating Pre-Capillary Pulmonary Hypertension?*

Allan Kardec Nogueira de Alencar<sup>1</sup> 

Faculdade de Medicina de Petrópolis,<sup>1</sup> Petrópolis, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Estimuladores de Guanilato Ciclase Solúvel (Riociguat) na Hipertensão Pulmonar: Dados da Prática Clínica Real em 3 Anos de Acompanhamento

Um dos mais raros e complexos grupos de doenças que acometem o sistema cardiopulmonar é conhecido como hipertensão pulmonar (HP), uma condição clínica com risco de vida que em estágios avançados eventualmente resulta em disfunção irreversível da câmara cardíaca direita e morte súbita cardíaca.<sup>1</sup> A hipertensão arterial pulmonar (HAP) e a HP tromboembólica crônica (HPTEC) são dois grupos distintos dentro do sistema de classificação clínica da HP, em que a perda e o remodelamento obstrutivo dos vasos pulmonares são responsáveis por um aumento significativo da pressão arterial pulmonar (PAP) e da resistência vascular pulmonar (RVP), resultando em declínio funcional do desempenho cardíaco e insuficiência progressiva do ventrículo direito (VD).<sup>1</sup>

A HAP é uma HP do tipo pré-capilar (Grupo 1), definida hemodinamicamente por uma pressão arterial pulmonar de oclusão média (mPAP) > 20 mmHg, pressão arterial pulmonar de oclusão PA ≤ 15 mmHg e PVR ≥ 3 unidades Wood.<sup>2</sup> O remodelamento dos vasos pulmonares na HAP é representado, nas paredes das artérias pulmonares (APs), pelo acúmulo de células musculares lisas (CMLAPs) e endoteliais (CEAPs), fibroblastos, miofibroblastos e pericitos. Além disso, esse processo de remodelamento resulta em perda de artérias pré-capilares e exacerba a inflamação perivascular.<sup>1</sup> A perda excessiva de (CEAPs) é uma característica patológica chave da HAP.<sup>3</sup> Este fenômeno desencadeia o desenvolvimento de um fenótipo hiperproliferativo e resistente à apoptose das CEAPs.<sup>3</sup> Subsequentemente, uma intensa proliferação de CEAPs induz a formação de lesões plexogênicas nos vasos pulmonares, uma característica histopatológica da HAP.<sup>4</sup>

Pacientes com doença tromboembólica podem, consequentemente, desenvolver HPTEC (Grupo 4 na classificação HP)<sup>2</sup> devido a uma obstrução vascular pulmonar persistente após um evento embólico.<sup>2</sup> Fisiopatologicamente, a HPTEC pode ser multifatorial, pois envolve tanto os grandes vasos pulmonares

quanto a microcirculação.<sup>5</sup> Setenta e cinco por cento dos pacientes com HP em doença tromboembólica crônica têm história de embolia pulmonar aguda,<sup>6</sup> e foi sugerido que os 25% restantes apresentavam êmbolos recorrentes e silenciosos.<sup>6</sup> Ressaltando as características histopatológicas da HPTEC, principalmente materiais trombóticos com grande quantidade de colágeno, elastina, raras calcificações, e comumente células inflamatórias aderem às paredes dos vasos pulmonares e obliteram esse pequeno leito vascular.<sup>7</sup> Assim como a HAP, a HPTEC é outro exemplo de HP pré-capilar, na qual os pacientes podem ser diagnosticados hemodinamicamente com pPAP de oclusão ≤ 15 mmHg, RVP ≥ 3 unidades Wood e mPAP variando de 15 a 24 mmHg.<sup>2</sup>

Os tratamentos disponíveis para HP visam especificamente a redução da vasoconstrição de APs e da sobrecarga de pressão sobre o ventrículo direito (VD).<sup>1,8,9</sup> Foi relatado que a estimulação da enzima guanilil ciclase solúvel (GCs) com um fármaco denominado riociguat é benéfica no quadro clínico da HAP.<sup>10</sup> No contexto da HPTEC, a endarterectomia pulmonar é o tratamento recomendado.<sup>11</sup> No entanto, até 40% dos pacientes são tecnicamente inoperáveis e 17-31% desenvolvem HP persistente ou recorrente após a endarterectomia pulmonar.<sup>11</sup> É importante ressaltar que o riociguat foi a primeira substância a ser aprovada para o tratamento de dois grupos distintos de HP pré-capilar: HAP e HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.<sup>11</sup>

Molecularmente, em CMLAPs de pacientes com HAP e HPTEC, o eixo óxido nítrico (NO)-sGC-GMP cíclico (cGMP) está desregulado, o que resulta em inflamação vascular pulmonar, trombose e vasoconstrição exacerbada.<sup>1,4,5</sup> O riociguat modifica a via de sinalização do GMPc ao aumentar os níveis citosólicos desse nucleotídeo cíclico, após estímulo da GCs. Deve-se notar que esse mecanismo é independente da atividade parácrina do NO nas células vasculares pulmonares.<sup>12</sup> Níveis citosólicos aumentados de cGMP levam à vasodilatação e inibição da proliferação e fibrose de CMLAPs, com efeitos antitrombóticos e anti-inflamatórios adicionais.<sup>12</sup> Além disso, o aumento do conteúdo de GMPc após a administração de riociguat pode levar à inibição da fosfodiesterase tipo 3 em cardiomiócitos, o que consequentemente aumenta os níveis intracelulares de AMP cíclico e promove um efeito inotrópico positivo no coração.<sup>12</sup> O riociguat também pode exercer efeitos cardioprotetores e melhorar a função do VD quando potencializa a ativação da proteína cinase G, acompanhando o aumento dos níveis de cGMP.<sup>12</sup> Essa sinalização biomolecular é explicada principalmente pela abertura dos canais K<sub>ATP</sub> mitocondriais nas células cardíacas.<sup>12</sup>

### Palavras-chave

Hipertensão Pulmonar; Circulação Pulmonar; Pressão Arterial Pulmonar de Oclusão; Estimuladores da Guanilil Ciclase Solúvel; Riociguat.

**Correspondência:** Allan Kardec Nogueira de Alencar •

Faculdade Arthur Sá Earp Neto Faculdade de Medicina de Petrópolis - Av. Barão do Rio Branco, 1003. CEP 25680-120, Petrópolis, RJ - Brasil  
E-mail: allankdc@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20220261>

Em seu artigo inovador de 2022, Spilimbergo et al.,<sup>13</sup> foram os primeiros pesquisadores a investigar retrospectivamente os efeitos do riociguat em pacientes com HAP e HPTEC por meio de um estudo real de acompanhamento de 3 anos.<sup>13</sup> Esses cientistas mediram os parâmetros atuais de avaliação de risco e descobriram dados interessantes que podem ajudar a comprovar os efeitos benéficos do riociguat em indivíduos com HAP e HPTEC.<sup>13</sup>

Em primeiro lugar, eles mostraram que o riociguat aumentou significativamente a distância percorrida em 6 minutos (DTC6) após pelo menos 3 anos de terapia, em comparação com os dados basais, em pacientes com HAP e HPTEC.<sup>13</sup> Os autores também encontraram um aumento gradual da DTC6 de 3 meses a 3 anos após o início do tratamento de pacientes com riociguat, com mediana final superior a 440 metros.<sup>13</sup>

É importante ressaltar que, após 3 anos de investigação, os autores não observaram alterações significativas nos seguintes parâmetros: PAP sistólica, PAP diastólica, PAPm, RVP, índice cardíaco, débito cardíaco e BNP do pró-hormônio N-terminal (NT) (NT-pro BNP).<sup>13</sup> No entanto, 3 anos de tratamento com riociguat aumentaram significativamente a PAP.<sup>13</sup>

De acordo com os achados citados acima, os autores demonstraram que a estimulação da GCs nesta coorte diminuiu o número de pacientes em classe funcional III da Organização Mundial da Saúde (OMS), que foram então classificados como classe funcional II após o acompanhamento.<sup>13</sup> Considerando apenas os pacientes que completaram 3 anos de acompanhamento, no início do estudo, 61% dos pacientes

estavam em classe funcional III, e após 3 anos de tratamento com riociguat, 10% dos pacientes continuaram em classe funcional III.<sup>13</sup> Da mesma forma, no início do estudo, 32% dos pacientes estavam em classe funcional II e, após o tratamento, 71% dos pacientes estavam em classe funcional II.<sup>13</sup> Também foi demonstrado que a taxa de sobrevivência em três anos entre os pacientes com HAP e HPTEC tratados com riociguat foi de 96,7%.<sup>13</sup> Portanto, podemos entender que o riociguat melhorou a capacidade funcional de exercício, aumentou a PAP de oclusão e preservou as demais medidas clínicas e laboratoriais após 3 anos de tratamento, o que provavelmente transferiu a maioria dos pacientes para uma melhor classe funcional da OMS.

Finalmente, de acordo com a estratificação de risco não invasiva francesa, os pesquisadores descobriram que nenhum paciente estava em baixo risco no início do estudo, mas 7 pacientes alcançaram o status de baixo risco após 3 anos de terapia com riociguat.<sup>13</sup>

Na minha opinião, os autores conduziram esta investigação de forma adequada e mostraram as limitações do estudo na seção de discussão. Nesse sentido, este trabalho pode agregar dados importantes sobre a terapêutica da HP pré-capilar, embora ainda entendamos que há carência de agentes pleiotrópicos no contexto dessas doenças, principalmente quando destacamos a necessidade de novas abordagens farmacológicas que promovam ações benéficas no leito vascular pulmonar (atenuação do fenótipo proliferativo de células endoteliais, musculares lisas e fibroblastos) com potencial efeito cardioprotetor adicional.

## Referências

1. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801-87. doi: 10.1183/13993003.01887-2018.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):180913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
3. Voelkel NF, Cool C, Tarceviene-Stewart L, Geraci MW, Yeager M, Bull T, et al. Janus face of vascular endothelial growth factor: the obligatory survival factor for lung vascular endothelium controls pre-capillary artery remodeling in severe pulmonary hypertension. *Crit Care Med*. 2002;30(5 Suppl):S251-6. doi: 10.1097/00003246-200205001-00013.
4. Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(8):443-55. doi: 10.1038/nrcardio.2011.87.
5. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):435-41. doi: 10.1016/j.ccl.2016.04.011.
6. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
7. Albani S, Biondi F, Stolfo D, Lo Giudice F, Sinagra G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): what do we know about it? A comprehensive review of the literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(4):159-68. doi: 10.2459/JCM.0000000000000774.
8. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1802148. doi: 10.1183/13993003.02148-2018.
9. Fernandes CJ, Calderaro D, Assad APL, Salibe-Filho W, Kato-Morinaga LT, Hoette S, et al. Update on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):750-64. doi: 10.36660/abc.20200702.
10. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-13. doi: 10.1183/09031936.00090614.
11. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302. doi: 10.1183/09031936.00087114.
12. Watanabe H. Treatment Selection in Pulmonary Arterial Hypertension: Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors versus Soluble Guanylate Cyclase Stimulator. *Eur Cardiol*. 2018;13(1):35-7. doi: 10.15420/ecr.2017:22:2.
13. Spilimbergo FB, Assmann TS, Bellon M, Caurio LMB, Puchalski M, Hochehegger B, et al. Estimuladores de Guanilato Ciclastase Solúvel (Riociguat) na Hipertensão Pulmonar: Dados da Prática Clínica Real em 3 Anos de Acompanhamento. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(6):1059-1066.



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

## Bloqueadores do Receptor de Angiotensina Avaliados por Medida de Consultório e Residencial da Pressão Arterial. Estudo TeleMRPA

*Angiotensin Receptor Blockers Evaluated by Office and Home Blood Pressure Measurements. TeleHBPM Study*

Weimar Kunz Sebba Barroso,<sup>1</sup> Andréa Araujo Brandão,<sup>2</sup> Priscila Valverde de Oliveira Vitorino,<sup>3</sup> Audes Diógenes de Magalhães Feitosa,<sup>4,5</sup> Eduardo Costa Duarte Barbosa,<sup>6</sup> Roberto Dischinger Miranda,<sup>7</sup> Josep Redon,<sup>8</sup> Miguel Camafort-Babkowski,<sup>9</sup> Antonio Coca,<sup>10</sup> Marco Antônio Mota Gomes<sup>11</sup>

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão Arterial,<sup>1</sup> Goiânia, GO - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Cardiologia,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Escola de Ciências Sociais e da Saúde,<sup>3</sup> Goiânia, GO - Brasil

Universidade de Pernambuco,<sup>4</sup> Recife, PE - Brasil

Universidade Católica de Pernambuco,<sup>5</sup> Recife, PE - Brasil

Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Cardiologia,<sup>6</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina,<sup>7</sup> São Paulo, SP - Brasil

University of Valencia - Hypertension,<sup>8</sup> Valencia, Comunitat Valenciana - Espanha

University of Barcelona - Hospital Clínic. Hypertension Unit,<sup>9</sup> Barcelona, Catalunya - Espanha

Hypertension and Vascular Risk Unit. Hospital Clínic. University of Barcelona,<sup>10</sup> Barcelona - Espanha

Centro Universitário CESMAC - Hospital do Coração,<sup>11</sup> Maceió, AL - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O tratamento adequado e a obtenção das metas na hipertensão arterial são importantes na redução dos desfechos cardiovasculares.

**Objetivos:** Descrever os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) em monoterapia ou combinação dupla e a taxa de controle da hipertensão arterial.

**Métodos:** Estudo transversal que avaliou pacientes em uso de BRA entre 2017 e 2020. Foram excluídos aqueles em uso de três ou mais anti-hipertensivos. As variáveis analisadas foram: sexo, idade, índice de massa corporal, medidas válidas da medida residencial da pressão arterial (MRPA); pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) obtidas pela MRPA e de forma casual; variabilidade pressórica; classe dos anti-hipertensivos e dos BRAs. Foram utilizados testes de *t* pareado, qui-quadrado e Fisher, além de sobreposição dos intervalos de confiança de 95% com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Foram selecionados 17.013 pacientes; destes, 12.813 preencheram os critérios, dos quais 62,1% eram do sexo feminino. O número médio de medidas válidas foi de 23,3 ( $\pm 2,0$ ), com médias para a PAS de 126,8 $\pm$ 15,8 mmHg e 133,5 $\pm$ 20,1 mmHg ( $p < 0,001$ ) e para a PAD de 79,1 $\pm$ 9,7 mmHg e 83,6 $\pm$ 11,9 mmHg ( $p < 0,001$ ) pela MRPA e medida casual, respectivamente. Losartana foi o BRA mais utilizado e o que apresentou comportamentos mais elevados da pressão arterial. As combinações de BRA com diuréticos ou com antagonistas de canal de cálcio tiveram menores valores de pressão arterial.

**Conclusões:** Losartana foi utilizada em mais da metade dos pacientes, apesar de ser a menos eficiente na redução e no controle da pressão arterial.

**Palavras-chave:** Hipertensão; Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II; Losartana; Anti-Hipertensivos/uso terapêutico; Idade; Sexo; Peso e Medidas.

### Abstract

**Background:** Adequate treatment of arterial hypertension and achieving arterial hypertension goals in are important in reducing cardiovascular outcomes.

**Objectives:** To describe angiotensin receptor blockers in monotherapy or double combination therapy and the rate of arterial hypertension control.

**Correspondência:** Weimar Kunz Sebba Barroso •

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão Arterial - Av. Universitária Hospital das Clínicas. CEP 74605-220, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: sebbabarroso@gmail.com

Artigo recebido em 07/06/2021, revisado em 08/08/2022, aceito em 01/09/2021

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210504>

**Methods:** This cross-sectional study evaluated patients who were using angiotensin receptor blockers between 2017 and 2020. Those using three or more antihypertensive drugs were excluded. The analyzed variables included sex, age, body mass index, valid home blood pressure monitoring (HBPM) measurements, casual and HBPM systolic and diastolic blood pressure measurements, blood pressure variability, and antihypertensive and angiotensin receptor blocker class. Paired t, chi-square, and Fisher's exact tests were used, as well as overlapping 95% confidence intervals and a significance level of 5% ( $p < 0.05$ ).

**Results:** Of 17,013 patients, 12,813 met the inclusion criteria, 62.1% of whom were female. The mean number of valid measurements was 23.3 (SD, 2.0). The mean HBPM and casual measurements for systolic blood pressure were 126.8 (SD, 15.8) mmHg and 133.5 (SD, 20.1) mmHg ( $p < 0.001$ ), respectively, while those for diastolic blood pressure were 79.1 (SD, 9.7 mmHg) and 83.6 (SD, 11.9) mmHg ( $p < 0.001$ ), respectively. Losartan was the most common angiotensin receptor blocker and resulted in the highest blood pressure values. Combinations of angiotensin receptor blockers with diuretics or calcium channel antagonists resulted in lower blood pressure values.

**Conclusions:** More than half of the patients used losartan, although it was the least efficient drug for reducing and controlling blood pressure.

**Keywords:** Hypertension; Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers; Losartan; Antihypertensive Agents/therapeutic use; Age; Sex; Body Weights and Measures.

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

## Introdução

O tratamento e controle adequado da hipertensão arterial (HA) ainda hoje é um dos grandes desafios no tratamento dessa doença, que é a principal causa de morte em todo o mundo. A adoção de estratégias de tratamento alinhadas com as evidências científicas mais atuais é um dos caminhos para otimizar esses resultados.<sup>1-3</sup> Nesse contexto, o uso de fármacos com características capazes de atuar de forma efetiva na redução da pressão arterial (PA), com consequente proteção quanto aos principais desfechos relacionados à doença hipertensiva, e ainda ter a capacidade de permitir uma única tomada ao dia, em decorrência de uma meia-vida longa, sem interferência negativa nos parâmetros metabólicos, é o que se espera para a obtenção dos melhores resultados com o tratamento instituído. Além disso, sabe-se que pequenas reduções da PA, mesmo nas fases iniciais da HA, são capazes de promover redução nos principais desfechos cardiovasculares.<sup>1,4,5</sup>

Por outro lado, apesar de todas essas evidências, encontramos na cesta básica de medicamentos ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) fármacos de meia-vida curta, em monoterapia e com a necessidade de várias tomadas ao dia; características que podem impactar negativamente na adesão e dificultar o controle adequado da PA. Destaca-se que a realidade do SUS reflete o contexto das estratégias medicamentosas adotadas em nosso país para 75% dos pacientes hipertensos.<sup>1,6</sup>

Artigo publicado em 2021 que avaliou uma base de dados de 22.446 indivíduos submetidos a medida da PA no consultório e no domicílio, dos quais 11.337 eram hipertensos tratados por cardiologistas com fármacos anti-hipertensivos, identificou que, em 74,6% dos casos, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona foi a estratégia adotada, sendo que o uso dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) ocorreu em 58,7%, seja em monoterapia ou em combinação.<sup>7</sup>

Foram objetivos do presente estudo: (i) verificar a distribuição da prescrição dos BRAs em monoterapia e combinação total e por sexo, região geográfica e presença de diabetes; (ii) comparar a taxa de controle da PA segundo a medida casual e a medida residencial da PA (MRPA) para todas as estratégias de tratamento medicamentoso com BRA; (iii) comparar o controle da PA entre a MRPA e a medida casual; e (iv) comparar as médias de pressão arterial sistólica

(PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão de pulso (PP) e variabilidade da PA obtidas com utilização de BRAs em monoterapia ou em combinação dupla, considerando a classe como um todo e os vários tipos de medicamentos que a compõem.

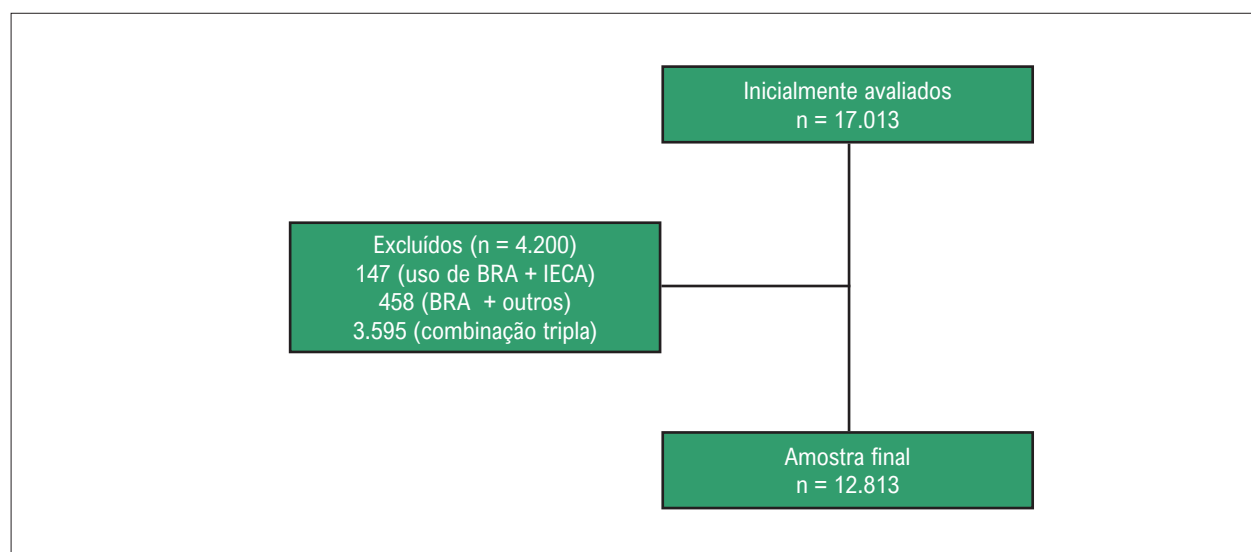
## Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás sob CAE número 99691018.7.0000.5078 e avaliou pacientes que realizaram exames na plataforma TeleMRPA ([www.telemrpa.com](http://www.telemrpa.com)) de maio de 2017 até outubro de 2020.

A plataforma foi desenvolvida como ferramenta de laudo a distância por telemonitoramento, com características que permitem a análise e o filtro do banco de dados de acordo com as perguntas científicas que se pretende investigar. O algoritmo matemático utilizado possibilita a análise com proteção dos dados pessoais do paciente, assim como das clínicas ou unidades de saúde, seja para a interpretação do exame, seja para a construção de projetos de pesquisa. Por não se tratar de um software e sim de uma plataforma acessível em qualquer terminal de computador, *tablet* ou *smartphone*, a inserção dos dados relativos à medida da PA pode ser feita de forma remota e simplificada.<sup>8</sup>

A base de dados analisada se restringiu aos pacientes que estavam em uso de BRAs. Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos e em uso de monoterapia ou combinação dupla. Foram excluídos pacientes em uso de combinação de três ou mais anti-hipertensivos ou em combinação com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou combinados com anti-hipertensivos de uso pouco frequente nas combinações duplas (espironolactona, vasodilatadores diretos, alfa2 agonistas) (Figura 1). Em relação aos BRAs, optamos por excluir da apresentação dos resultados a irbesartana, por representar um n muito pequeno em relação à amostra final.

Foram utilizados os seguintes dados da plataforma TeleMRPA: sexo (masculino/feminino); idade (em anos, calculada a partir da data de nascimento); índice de massa corporal (IMC); número de medidas válidas da MRPA; PAS e PAD obtidas pela MRPA e de forma casual; variabilidade



**Figura 1** – Fluxograma de seleção da amostra do estudo. BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina.

pressórica pela MRPA obtida a partir do desvio padrão das 24 medidas domiciliares durante o protocolo; classe dos medicamentos utilizados; e os fármacos da classe dos BRAs.

Também foi avaliada a distribuição da amostra por regiões geográficas do Brasil, assim como a prevalência de indivíduos em uso de medicamentos para o tratamento de diabetes melito (antidiabéticos orais e/ou insulina).

Para o cálculo do IMC, foram utilizados o peso e a altura aferidos e a fórmula de Quetelet.<sup>9</sup> Para a medida da MRPA, o aparelho foi disponibilizado para o paciente, que foi orientado sobre o manuseio e a técnica adequados para a medida da PA no dia da entrega do aparelho.<sup>1</sup> Ainda nesse primeiro dia, foram realizadas duas medidas no ambiente da clínica/consultório e, nos 4 dias subsequentes, o paciente (e/ou cuidador/acompanhante) realizou as medidas em seu domicílio, conforme o protocolo. Considerou-se como medida casual a média das duas medidas do primeiro dia, e como medida domiciliar a média das 24 medidas do segundo ao quinto dia.<sup>8,10</sup>

Foram utilizados aparelhos automáticos validados das marcas Omron, Geratherm e Microlife.

Os dados foram exportados da plataforma TeleMRPA para o Excel. Todas as classes de medicamentos descritas na plataforma foram revisadas e codificadas por duas equipes de trabalho; em seguida, os bancos de dados foram cruzados para identificação de dados discrepantes, que, quando presentes, foram revisados com toda a equipe e a coordenação. Foram considerados com PA controlada os indivíduos com a PA casual menor que 140 mmHg e 90 mmHg e, pela MRPA, com valores menores que 130 mmHg e 80 mmHg para a PAS e PAD, respectivamente.<sup>1</sup>

#### Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software Stata, versão 14.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas

com média e desvio padrão, e as qualitativas com frequência absoluta e relativa. Para a verificação da normalidade dos dados, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Nas comparações das médias de PAS, PAD e PP obtidas na MRPA e na medição casual, utilizou-se o teste t de Student pareado, e os testes qui-quadrado ou de Fisher foram utilizados para comparar as taxas de controle obtidas por meio da medição casual com aquelas identificadas pela MRPA, e também para comparar as taxas de controle e de não controle da PA segundo a utilização ou não de cada estratégia medicamentosa, considerando a medida casual e a MRPA.

A sobreposição dos intervalos de confiança de 95% foi utilizada para comparar as diferenças entre as médias de PAS, PAD, PP e a variabilidade da PA obtidas com a utilização de BRAs em monoterapia ou em combinação dupla, considerando a classe como um todo e os vários tipos de medicamentos que a compõem. Foi adotado um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

Foram avaliados 12.813 pacientes, a maioria do sexo feminino, e quase a metade da região Nordeste. A prevalência de diabetes foi de 6,2% (Tabela 1).

A estratégia de tratamento encontrada na amostra se dividiu em 48,5% dos pacientes em uso de monoterapia e 51,2% com combinações duplas. Os fármacos que compuseram a classe dos BRAs apresentaram a seguinte distribuição: 57,2%, losartana; 18,8%, olmesartana; 15,0%, valsartana; 4,8%, telmisartana; 3,8%, candesartana; e 0,4%, irbesartana.

O número médio de medidas válidas da MRPA foi de 23,3 ( $\pm 2,0$ ). As diferenças nos valores médios entre PA casual e MRPA para a PAS e PAD foram de 6,7 mmHg ( $p < 0,001$ ) e 4,5 mmHg ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Essas diferenças caracterizam o efeito do avental branco e se mantêm em todas

**Tabela 1 – Descrição dos pacientes hipertensos em uso de BRA (classe), n = 12.813**

| Variável         | Total<br>n (%) | BRA<br>n (%) | BRA + DIU<br>n (%) | BRA + BB<br>n (%) | BRA + ACC<br>n (%) |
|------------------|----------------|--------------|--------------------|-------------------|--------------------|
|                  | 12.813 (100)   | 6.225 (48,6) | 3.006 (23,5)       | 1.433 (11,2)      | 2.149 (16,8)       |
| <b>Sexo</b>      |                |              |                    |                   |                    |
| Feminino         | 7.953 (62,1)   | 3.749 (60,2) | 2.006 (66,7)       | 980 (68,4)        | 1.218 (56,7)       |
| Masculino        | 4.860 (37,9)   | 2.476 (39,8) | 1.000 (33,2)       | 453 (31,6)        | 931 (43,3)         |
| <b>Região</b>    |                |              |                    |                   |                    |
| Não identificada | 37 (0,3)       | 12 (0,2)     | 16 (0,5)           | 05 (0,3)          | 04 (0,1)           |
| Nordeste         | 6.347 (49,6)   | 3.187 (51,2) | 1.355 (45,1)       | 698 (48,7)        | 1.107 (51,5)       |
| Norte            | 802 (6,3)      | 326 (5,2)    | 194 (6,5)          | 52 (3,6)          | 230 (10,7)         |
| Centro-Oeste     | 1.003 (7,8)    | 478 (7,7)    | 232 (7,7)          | 162 (11,3)        | 131 (6,1)          |
| Sudeste          | 4.028 (31,4)   | 1.961 (31,5) | 1.026 (34,1)       | 444 (31,0)        | 597 (27,8)         |
| Sul              | 596 (4,7)      | 261 (4,2)    | 183 (6,1)          | 72 (5,0)          | 80 (3,7)           |
| <b>Diabetes</b>  |                |              |                    |                   |                    |
| Não              | 12.015 (93,8)  | 5.877 (94,4) | 2.811 (93,5)       | 1.294 (90,3)      | 2.033 (94,6)       |
| Sim              | 798 (6,2)      | 348 (5,6)    | 195 (6,5)          | 139 (9,7)         | 116 (5,4)          |

ACC: antagonistas dos canais de cálcio; BB: betabloqueadores; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; DIU: diuréticos.

as estratégias de tratamento. Esse comportamento se repete com todos os BRAs, seja em monoterapia ou combinação. Também avaliamos e comparamos o percentual de controle pela medida casual e pela MRPA em monoterapia e por estratégia de combinação (Tabela 2).

Na Tabela 3 está descrito o valor médio da PA pela medida casual e pela MRPA, assim como o percentual de controle com os diferentes BRAs em monoterapia e, nas Tabelas 4, 5 e 6, com as combinações de BRAs com diuréticos (DIU), antagonistas dos canais de cálcio (ACC) e betabloqueadores (BBs), respectivamente.

Quando avaliamos o controle da PA de acordo com as metas menores que 140 mmHg e 90 mmHg para a medida casual e 130 mmHg e 80 mmHg para a MRPA, conforme diretrizes vigentes,<sup>1</sup> a taxa de controle da PA na amostra total foi melhor quando obtida pela medida casual.

O controle da PA, considerando a MRPA, foi menor naqueles que utilizavam BRA em monoterapia e BRA com BB. Quando analisamos os tipos de BRA utilizados em monoterapia ou em combinação, o controle da PA foi menor considerando a MRPA naqueles que utilizavam losartana e maior nos que estavam em uso de BRA de meia-vida longa. Essa mesma análise para a medida casual em relação ao controle da PA repete essa tendência.

As taxas de controle dos diversos tipos de BRA combinados com ACC, BB ou DIU, tanto pela MRPA quanto pela medida casual, foram menores nas combinações com a losartana e maiores com BRAs de meia-vida longa.

A média da PAS pela MRPA com utilização de BRA + ACC e BRA + DIU foi menor do que aquela com BRA em monoterapia. Quando verificado o tipo de BRA utilizado em monoterapia, os valores de PA são progressivamente maiores com olmesartana, candesartana, telmisartana, valsartana e losartana (Figura 2). Em relação às combinações, em termos gerais, os valores para a

média da PAS pela MRPA são progressivamente maiores com DIU, ACC e BB, e as combinações com losartana tendem a apresentar valores maiores do que as combinações com BRAs de meia-vida mais longa (Figura 3).

As médias de PAD foram maiores com a utilização de BRA como monoterapia quando comparadas a qualquer combinação dupla. Quanto ao tipo de BRA, em monoterapia os maiores valores médios de PAD pela MRPA foram com losartana (Figura 4). Quando considerados os diversos tipos de BRA com as possíveis combinações, não houve diferença entre os valores de PAD obtidos (Figura 5).

A PP foi maior na utilização de BRA + BB quando comparada às outras combinações e à BRA em monoterapia. A losartana em monoterapia ou em combinação dupla apresentou maior média de PP que a candesartana e a telmisartana.

A variabilidade da PA foi maior com uso de BRA + ACC comparado com as combinações com DIU e BB e monoterapia. A variabilidade foi menor com a telmisartana, em monoterapia ou combinação, quando comparado a valsartana. A losartana com ACC apresentou menor média de variabilidade quando comparada a outras combinações. A candesartana com BB apresentou maior variabilidade que a candesartana com ACC. Não houve diferença da variabilidade entre as diversas combinações com valsartana, olmesartana e telmisartana.

## Discussão

O presente estudo apresenta uma evolução da análise publicada em 2020 que demonstrou, em hipertensos tratados com monoterapia ou combinação dupla, médias de PAS e PAD significativamente mais baixas pela MRPA em comparação à medida casual e encontrou, nos BRAs, a opção mais utilizada no tratamento.<sup>7</sup> Faz sentido, portanto, avaliar aspectos relacionados

**Tabela 2 – Descrição da amostra e comparação do controle da pressão arterial pela medida casual e pela MRPA segundo a utilização de BRA em monoterapia e combinações, n = 12.813**

| Variável                             | MRPA         | Casual         | p*      |
|--------------------------------------|--------------|----------------|---------|
| <b>Total (n = 12.813)</b>            |              |                |         |
| PAS                                  | 126,8±15,8   | 133,5±20,1     | < 0,001 |
| PAD                                  | 79,1±9,7     | 83,6±11,9      | < 0,001 |
| PP                                   | 52,2±14,4    | 49,9±16,1      | < 0,001 |
| <b>BRA (monoterapia) (n = 6.225)</b> |              |                |         |
| PAS                                  | 126,9±15,6   | 133,5±19,8     | < 0,001 |
| PAD                                  | 79,7±9,6     | 84,3±11,7      | < 0,001 |
| PP                                   | 51,7±14,0    | 49,2±15,7      | < 0,001 |
| <b>BRA + DIU (n = 3.006)</b>         |              |                |         |
| PAS                                  | 125,0±15,8   | 132,3±20,3     | < 0,001 |
| PAD                                  | 78,6±9,5     | 83,3±11,9      | < 0,001 |
| PP                                   | 50,7±14,3    | 49,1±16,1      | < 0,001 |
| <b>BRA + ACC (n = 2.149)</b>         |              |                |         |
| PAS                                  | 127,0±14,9   | 133,8±19,2     | < 0,001 |
| PAD                                  | 78,4±9,9     | 82,8±11,9      | < 0,001 |
| PP                                   | 53,2±14,0    | 51,0±15,8      | < 0,001 |
| <b>BRA + BB (n = 1.433)</b>          |              |                |         |
| PAS                                  | 129,4±17,9   | 136,0±22,2     | < 0,001 |
| PAD                                  | 78,3±10,4    | 82,6±12,4      | < 0,001 |
| PP                                   | 56,0±16,2    | 53,4±17,7      | < 0,001 |
| Variável                             | Controlado   | Não controlado | p**     |
| <b>Total</b>                         |              |                |         |
| MRPA                                 | 5.695 (44,5) | 7.118 (55,5)   | < 0,001 |
| Medida casual                        | 7.211 (56,3) | 5.602 (43,7)   |         |
| <b>BRA monoterapia</b>               |              |                |         |
| MRPA                                 | 2.691 (43,2) | 3.534 (56,8)   | 0,007   |
| Medida casual                        | 3.485 (56,0) | 2.740 (44,0)   | 0,513   |
| <b>BRA + DIU</b>                     |              |                |         |
| MRPA                                 | 1.441 (48,0) | 1.565 (52,1)   | < 0,001 |
| Medida casual                        | 1.751 (58,3) | 1.255 (41,7)   | 0,013   |
| <b>BRA + ACC</b>                     |              |                |         |
| MRPA                                 | 960 (44,7)   | 1.189 (55,3)   | 0,818   |
| Medida casual                        | 1.204 (56,0) | 945 (44,0)     | 0,796   |
| <b>BRA + BB</b>                      |              |                |         |
| MRPA                                 | 603 (42,1)   | 830 (57,9)     | 0,056   |
| Medida casual                        | 771 (53,8)   | 662 (46,2)     | 0,045   |

\*Teste t pareado; \*\*teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

ACC: antagonistas dos canais de cálcio; BB: betabloqueadores; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; DIU: diuréticos; MRPA: medida residencial da pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PP: pressão de pulso.

**Tabela 3** – Descrição da amostra e comparação do controle da pressão arterial pela medida casual e pela MRPA segundo utilização dos tipos de BRA em monoterapia, n = 6.225

| Variável                       | MRPA         | Medida casual  | p*      |
|--------------------------------|--------------|----------------|---------|
| <b>Losartana (n = 3.861)</b>   |              |                |         |
| PAS                            | 128,3 ±15,8  | 135,4± 20,3    | < 0,001 |
| PAD                            | 80,6±9,7     | 85,5±11,8      | < 0,001 |
| PP                             | 52,1±14,1    | 50,0±16,0      | < 0,001 |
| <b>Valsartana (n = 818)</b>    |              |                |         |
| PAS                            | 126,8±15,3   | 132,4±19,5     | < 0,001 |
| PAD                            | 78,6±9,5     | 82,4±10,8      | < 0,001 |
| PP                             | 52,7±14,3    | 50,0±16,0      | < 0,001 |
| <b>Candesartana (n = 221)</b>  |              |                |         |
| PAS                            | 124,0±12,9   | 129,0±17,0     | < 0,001 |
| PAD                            | 77,5±7,8     | 81,4±9,5       | < 0,001 |
| PP                             | 50,9±13,4    | 47,6±14,8      | < 0,001 |
| <b>Olmesartana (n = 1.032)</b> |              |                |         |
| PAS                            | 123,0±14,9   | 128,4±18,1     | < 0,001 |
| PAD                            | 77,9±9,4     | 82,0±11,9      | < 0,001 |
| PP                             | 49,8±13,0    | 46,4±14,1      | < 0,001 |
| <b>Telmisartana (n = 287)</b>  |              |                |         |
| PAS                            | 126,2±14,8   | 132,6±18,0     | < 0,001 |
| PAD                            | 79,6±9,1     | 84,0±11,3      | < 0,001 |
| PP                             | 51,1±13,9    | 48,3±15,1      | < 0,001 |
| Variável                       | Controlado   | Não controlado | p**     |
| <b>Losartana</b>               |              |                |         |
| MRPA                           | 1.517 (39,3) | 2.344 (60,7)   | < 0,001 |
| Casual                         | 1.984 (51,4) | 1.877 (48,6)   | < 0,001 |
| <b>Valsartana</b>              |              |                |         |
| MRPA                           | 369 (45,1)   | 449 (54,9)     | 0,693   |
| Casual                         | 489 (59,8)   | 329 (40,2)     | 0,037   |
| <b>Candesartana</b>            |              |                |         |
| MRPA                           | 111 (50,2)   | 110 (49,8)     | 0,081   |
| Casual                         | 150 (67,9)   | 71 (32,1)      | < 0,001 |
| <b>Olmesartana</b>             |              |                |         |
| MRPA                           | 559 (54,2)   | 473 (45,8)     | < 0,001 |
| Casual                         | 682 (66,1)   | 350 (33,9)     | < 0,001 |
| <b>Telmisartana</b>            |              |                |         |
| MRPA                           | 130 (45,3)   | 157 (54,7)     | 0,770   |
| Casual                         | 172 (59,9)   | 115 (40,1)     | 0,207   |

\*Teste t pareado; \*\*teste qui-quadrado ou exato de Fisher. BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; MRPA: medida residencial da pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PP: pressão de pulso.

**Tabela 4 – Descrição da amostra e comparação do controle da pressão arterial pela medida casual e pela MRPA segundo utilização dos tipos de BRA em combinações duplas com DIUs, n = 3.006**

| Variável                            | MRPA         | Medida casual  | p       |
|-------------------------------------|--------------|----------------|---------|
| <b>Olmesartana + DIU (n = 530)</b>  |              |                |         |
| PAS                                 | 122,1±15,8   | 128,4±20,2     | < 0,001 |
| PAD                                 | 77,0±9,6     | 81,1±12,0      | < 0,001 |
| PP                                  | 49,5±15,1    | 47,3±16,3      | < 0,001 |
| <b>Candesartana + DIU (n = 151)</b> |              |                |         |
| PAS                                 | 123,1±5,0    | 130,9±20,8     | < 0,001 |
| PAD                                 | 77,6±9,1     | 82,4±12,1      | < 0,001 |
| PP                                  | 49,6±14,1    | 48,5±15,1      | 0,199   |
| <b>Telmisartana + DIU (n = 123)</b> |              |                |         |
| PAS                                 | 124,9±16,7   | 132,5±20,1     | < 0,001 |
| PAD                                 | 78,3±8,5     | 83,6±11,1      | < 0,001 |
| PP                                  | 51,1±15,9    | 48,9±16,8      | < 0,001 |
| <b>Valsartana + DIU (n = 1.920)</b> |              |                |         |
| PAS                                 | 126,9±15,5   | 132,7±20,1     | < 0,001 |
| PAD                                 | 78,3±9,7     | 82,1±11,7      | < 0,001 |
| PP                                  | 53,2±14,3    | 50,6±16,1      | < 0,001 |
| <b>Losartana + DIU (n = 1.715)</b>  |              |                |         |
| PAS                                 | 125,7±15,7   | 133,8±20,1     | < 0,001 |
| PAD                                 | 79,2±9,4     | 84,2±11,7      | < 0,001 |
| PP                                  | 50,9±14,1    | 49,6±16,1      | < 0,001 |
| Variável                            | Controlado   | Não controlado | p**     |
| <b>Olmesartana + DIU</b>            |              |                |         |
| MRPA                                | 288 (54,3)   | 242 (45,7)     | < 0,001 |
| Casual                              | 335 (63,2)   | 195 (36,8)     | 0,001   |
| <b>Candesartana + DIU</b>           |              |                |         |
| MRPA                                | 80 (53,0)    | 71 (47,0)      | 0,034   |
| Casual                              | 99 (65,6)    | 52 (34,4)      | 0,021   |
| <b>Telmisartana + DIU</b>           |              |                |         |
| MRPA                                | 59 (48,0)    | 64 (52,0)      | 0,430   |
| Casual                              | 73 (59,4)    | 50 (40,6)      | 0,490   |
| <b>Valsartana + DIU</b>             |              |                |         |
| MRPA                                | 887 (46,2)   | 1.033 (53,8)   | 0,094   |
| Casual                              | 1.136 (59,2) | 784 (40,8)     | 0,006   |
| <b>Losartana + DIU</b>              |              |                |         |
| MRPA                                | 779 (45,4)   | 936 (54,6)     | 0,382   |
| Casual                              | 965 (56,3)   | 750 (43,7)     | 0,992   |

\*Teste t pareado; \*\*teste qui-quadrado ou exato de Fisher. BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; DIU: diuréticos; MRPA: medida residencial da pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PP: pressão de pulso.

**Tabela 5** – Descrição da amostra e comparação do controle da pressão arterial pela medida casual e pela MRPA segundo utilização dos tipos de BRA em combinações duplas com ACCs, n = 2.149

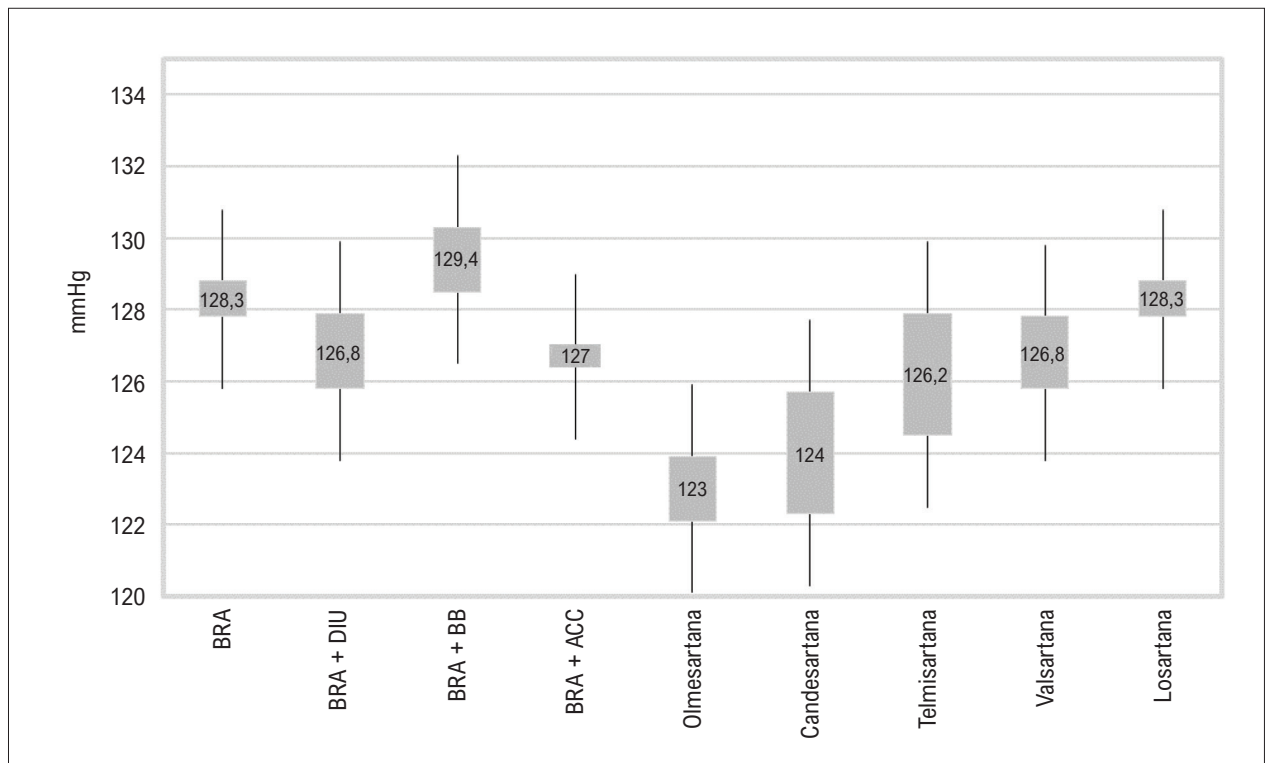
| Variável                            | MRPA       | Medida casual  | p*      |
|-------------------------------------|------------|----------------|---------|
| <b>Olmesartana + ACC (n = 626)</b>  |            |                |         |
| PAS                                 | 125,0±14,9 | 131,7±19,4     | < 0,001 |
| PAD                                 | 77,8±10,2  | 81,8±12,5      | < 0,001 |
| PP                                  | 51,9±14,5  | 49,9±15,9      | < 0,001 |
| <b>Candesartana + ACC (n = 419)</b> |            |                |         |
| PAS                                 | 127,4±14,6 | 135,1±18,4     | < 0,001 |
| PAD                                 | 78,6±10,2  | 83,6±11,6      | < 0,001 |
| PP                                  | 53,4±13,9  | 51,5±15,4      | < 0,001 |
| <b>Telmisartana + ACC (n = 136)</b> |            |                |         |
| PAS                                 | 128,7±15,8 | 132,4±18,8     | 0,003   |
| PAD                                 | 78,6±10,3  | 81,8±11,7      | < 0,001 |
| PP                                  | 55,1±13,6  | 50,7±14,1      | < 0,001 |
| <b>Valsartana + ACC (n = 433)</b>   |            |                |         |
| PAS                                 | 127,0±15,2 | 132,6±19,5     | < 0,001 |
| PAD                                 | 77,4±9,6   | 80,7±11,6      | < 0,001 |
| PP                                  | 54,2±13,6  | 51,8±15,4      | < 0,001 |
| <b>Losartana + ACC (n = 903)</b>    |            |                |         |
| PAS                                 | 128,2±14,5 | 135,9±18,7     | < 0,001 |
| PAD                                 | 79,6±9,6   | 84,7±11,3      | < 0,001 |
| PP                                  | 53,1±3,7   | 51,1±15,9      | < 0,001 |
| Variável                            | Controlado | Não controlado | p**     |
| <b>Olmesartana + ACC</b>            |            |                |         |
| MRPA                                | 302 (48,2) | 324 (51,8)     | 0,050   |
| Casual                              | 378 (60,4) | 248 (39,6)     | 0,034   |
| <b>Candesartana + ACC</b>           |            |                |         |
| MRPA                                | 173 (41,3) | 246 (58,7)     | 0,186   |
| Casual                              | 218 (52,0) | 201 (48,0)     | 0,075   |
| <b>Telmisartana + ACC</b>           |            |                |         |
| MRPA                                | 69 (50,7)  | 67 (49,3)      | 0,138   |
| Casual                              | 84 (61,8)  | 52 (38,2)      | 0,195   |
| <b>Valsartana + ACC</b>             |            |                |         |
| Casual                              | 270 (62,4) | 163 (37,6)     | 0,010   |
| MRPA                                | 206 (47,6) | 227 (52,4)     | 0,183   |
| <b>Losartana + ACC</b>              |            |                |         |
| MRPA                                | 361 (40,0) | 542 (60,0)     | 0,005   |
| Casual                              | 451 (49,9) | 452 (50,1)     | < 0,001 |

\*Teste t pareado; \*\*teste qui-quadrado ou exato de Fisher. ACC: antagonistas dos canais de cálcio; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; MRPA: medida residencial da pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PP: pressão de pulso.

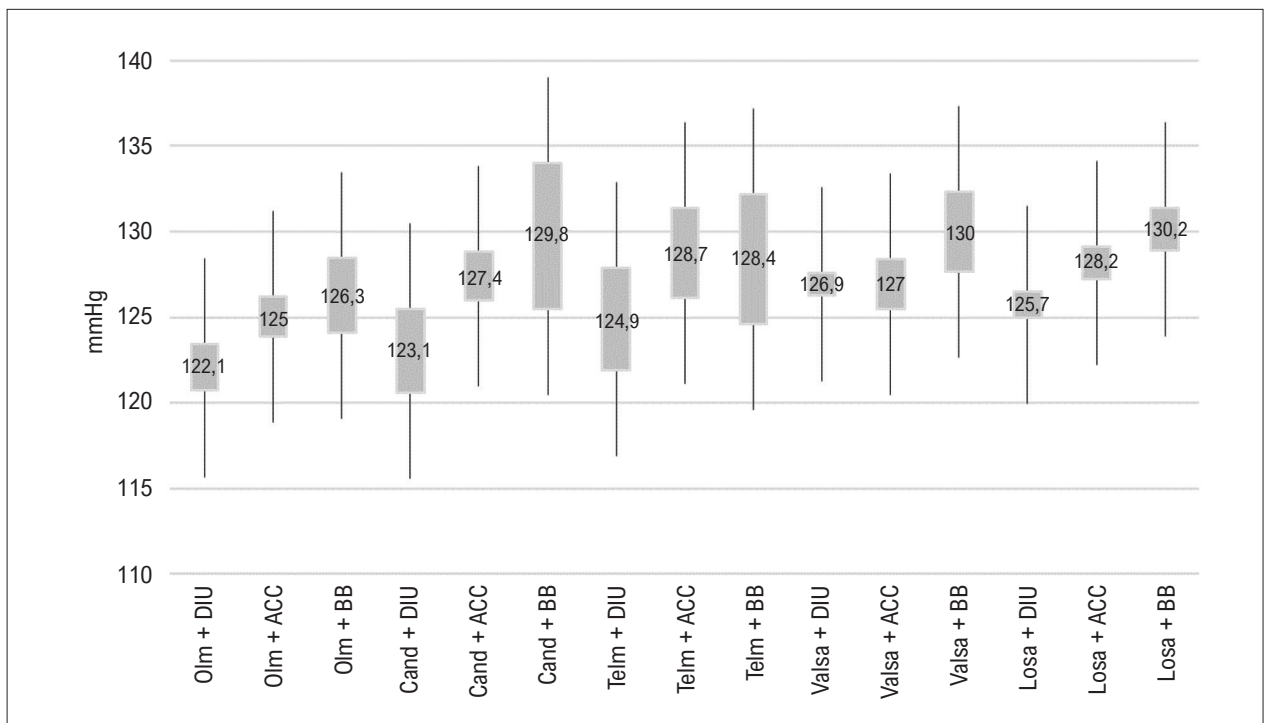
**Tabela 6** – Descrição da amostra e comparação do controle da pressão arterial pela medida casual e pela MRPA segundo utilização dos tipos de BRA em combinações duplas com BBs, n = 1.433

| Variável                          | MRPA       | Medida casual  | p*      |
|-----------------------------------|------------|----------------|---------|
| <b>Olmesartana + BB (n = 230)</b> |            |                |         |
| PAS                               | 126,3±17,0 | 132,0±20,6     | < 0,001 |
| PAD                               | 77,6±10,4  | 80,9±11,5      | < 0,001 |
| PP                                | 53,6±14,8  | 51,1±17,0      | < 0,001 |
| <b>Candesartana + BB (n = 65)</b> |            |                |         |
| PAS                               | 129,8±17,3 | 133,8±21,0     | < 0,001 |
| PAD                               | 75,8±11,8  | 79,1±14,2      | 0,012   |
| PP                                | 59,0±17,1  | 54,7±16,6      | 0,002   |
| <b>Telmisartana + BB (n = 75)</b> |            |                |         |
| PAS                               | 128,4±16,5 | 132,6±21,9     | 0,01    |
| PAD                               | 78,0±10,7  | 82,0±13,9      | < 0,001 |
| PP                                | 55,2±15,3  | 50,6±16,3      | < 0,001 |
| <b>Valsartana + BB (n = 213)</b>  |            |                |         |
| PAS                               | 130,0±16,8 | 137,0±21,9     | < 0,001 |
| PAD                               | 77,9±10,3  | 82,5±12,5      | < 0,001 |
| PP                                | 57,0±15,7  | 54,5±18,0      | < 0,001 |
| <b>Losartana + BB (n = 851)</b>   |            |                |         |
| PAS                               | 130,2±18,5 | 137,3±22,7     | < 0,001 |
| PAD                               | 78,8±10,3  | 83,4±12,3      | < 0,001 |
| PP                                | 56,2±16,7  | 53,8±17,9      | < 0,001 |
| Variável                          | Controlado | Não controlado | p**     |
| <b>Olmesartana + BB</b>           |            |                |         |
| MRPA                              | 114 (49,6) | 116 (50,4)     | 0,115   |
| Casual                            | 138 (60,0) | 92 (40,0)      | 0,251   |
| <b>Candesartana + BB</b>          |            |                |         |
| MRPA                              | 31 (47,7)  | 34 (52,3)      | 0,598   |
| Casual                            | 40 (61,5)  | 25 (38,5)      | 0,391   |
| <b>Telmisartana + BB</b>          |            |                |         |
| MRPA                              | 36 (48,0)  | 39 (52,0)      | 0,535   |
| Casual                            | 46 (61,3)  | 29 (38,7)      | 0,376   |
| <b>Valsartana + BB</b>            |            |                |         |
| MRPA                              | 91 (42,7)  | 122 (57,3)     | 0,610   |
| Casual                            | 113 (53,1) | 100 (46,9)     | 0,338   |
| <b>Losartana + BB</b>             |            |                |         |
| MRPA                              | 331 (38,9) | 520 (61,1)     | 0,001   |
| Casual                            | 433 (50,9) | 418 (49,1)     | 0,001   |

\*Teste t pareado; \*\*teste qui-quadrado ou exato de Fisher. BB: betabloqueadores; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; MRPA: medida residencial da pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PP: pressão de pulso.

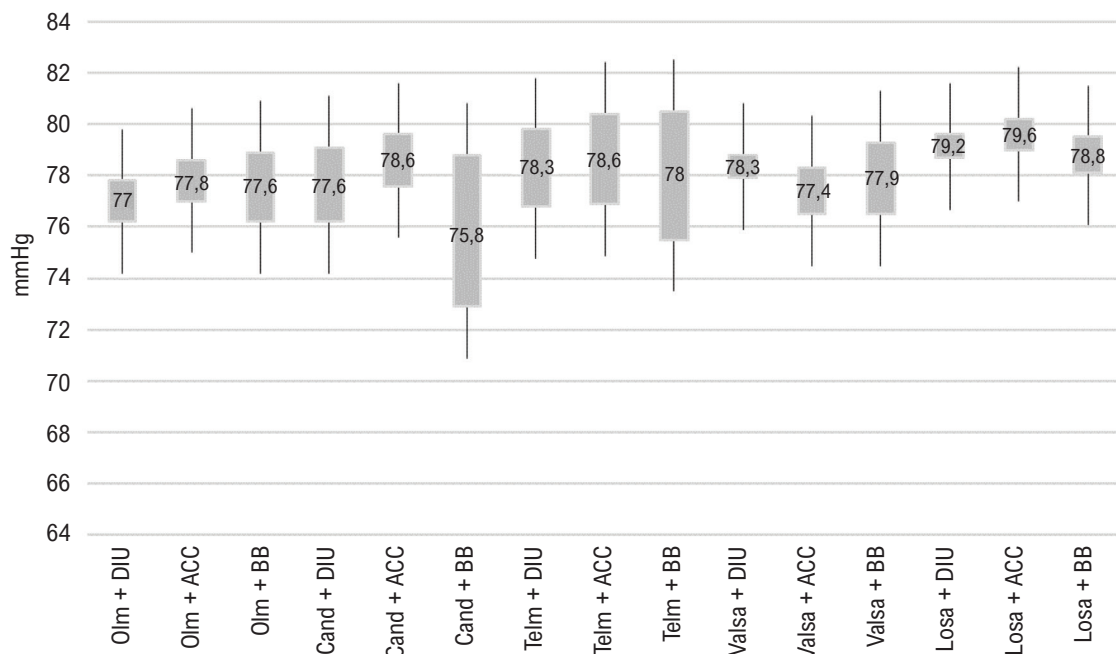


**Figura 2** – Comparação das médias de PAS (MRPA) obtidas com utilização de BRA (classes e tipos) em monoterapia ou em combinação dupla. ACC: antagonistas dos canais de cálcio; BB: betabloqueadores; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; DIU: diuréticos; MRPA: medida residencial da pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica. As diferenças são significativas quando não há sobreposição de intervalos de confiança de 95%.

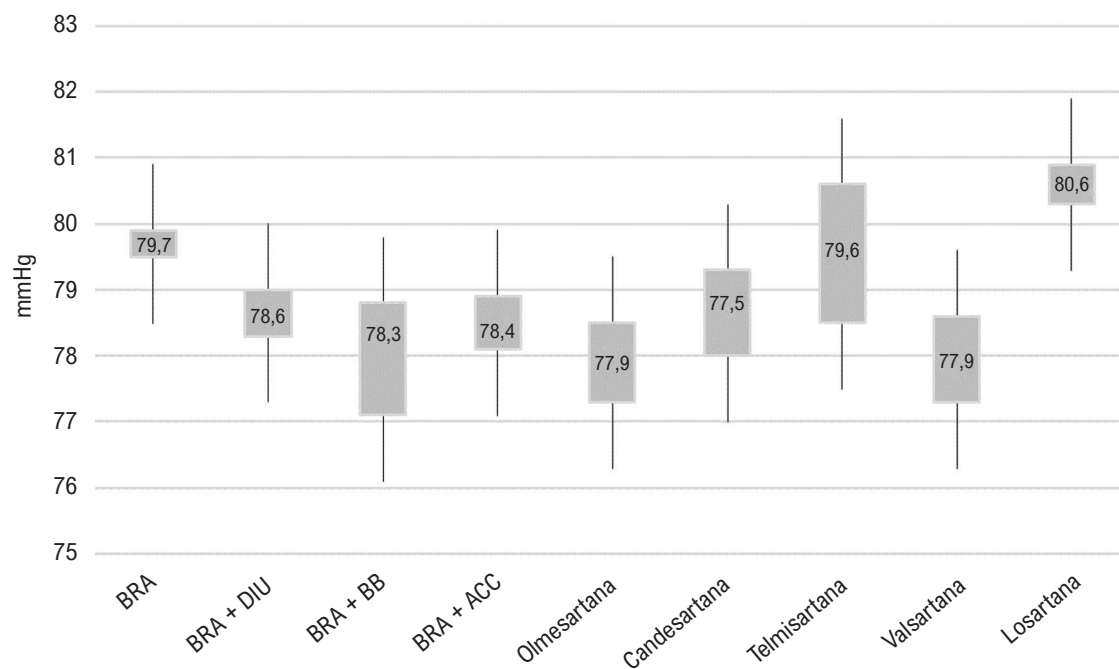


**Figura 3** – Comparação das médias de PAS (MRPA) obtidas com utilização dos diversos tipos de BRA em combinação dupla. ACC: antagonistas dos canais de cálcio; BB: betabloqueadores; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; Cand: candesartana; DIU: diuréticos; Losa: losartana; MRPA: medida residencial da pressão arterial; Olm: olmesartana; PAS: pressão arterial sistólica; Telm: telmisartana; Valsa: valsartana. As diferenças são significativas quando não há sobreposição de intervalos de confiança de 95%.

## Artigo Original



**Figura 4** – Comparação das médias de PAD (MRPA) obtidas com utilização de BRA (classes e tipos) em combinação dupla. ACC: antagonistas dos canais de cálcio; BB: betabloqueadores; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; Cand: candesartana; DIU: diuréticos; Losa: losartana; MRPA: medida residencial da pressão arterial; Olm: olmesartana; PAD: pressão arterial diastólica; Telm: telmisartana; Valsa: valsartana. As diferenças são significativas quando não há sobreposição de intervalos de confiança de 95%.



**Figura 5** – Comparação das médias de PAD (MRPA) obtidas com utilização de BRA (classes e tipos) em monoterapia ou em combinação dupla. ACC: antagonistas dos canais de cálcio; BB: betabloqueadores; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; DIU: diuréticos; MRPA: medida residencial da pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica. As diferenças são significativas quando não há sobreposição de intervalos de confiança de 95%.

ao comportamento da PA, tanto no consultório quanto no domicílio do paciente, com os diversos fármacos que compõem a classe dos BRAs.

A amostra estudada foi constituída por uma população de idade média próxima aos 60 anos e com IMC aumentado; além disso, há predomínio do sexo feminino. Com relação à distribuição da amostra pelas regiões geográficas, há predomínio das regiões Nordeste e Sudeste. É importante considerar que os fatores idade e excesso de peso aqui encontrados podem causar maior dificuldade na obtenção das metas preconizadas para o tratamento da HA.<sup>1,11-13</sup>

Cabe ressaltar que ocorreu no último ano, fruto de evidências publicadas com base de dados nacional sobre a MRPA, ajuste no valor de referência para a normalidade de 135x85 mmHg para 130x80 mmHg.<sup>1,14-16</sup> Essa mudança justifica a diferença encontrada nas taxas de controle pela medida casual e MRPA encontradas nesta análise em relação ao artigo publicado previamente.<sup>7</sup>

Em relação à estratégia de tratamento adotada nesta amostra, os BRAs foram usados em monoterapia em 48,5% dos casos; combinados com DIUs em 23,4%; com ACCs em 16,8%; e com BBs em 11,2%. Interessante notar que, a despeito de recomendações unânimes das diretrizes de hipertensão para a combinação dos fármacos na maioria dos cenários da doença hipertensiva, a monoterapia ainda permanece muito frequente.<sup>1-3</sup> As combinações duplas com DIUs e ACCs foram preferidas, o que está bem alinhado com as recomendações atuais.<sup>1,7,17-19</sup>

Outro aspecto relevante para a escolha de fármacos no tratamento da HA é que tenham preferencialmente meia-vida longa e que permitam uma única tomada ao dia, pois essas características interferem diretamente na adesão ao tratamento e no controle adequado da PA. Para os fármacos de meia-vida curta, há que se respeitar as características farmacodinâmicas e prescrever a tomada duas ou mais vezes ao dia para que o nível plasmático e a eficácia na redução dos níveis tensionais sejam mantidos.<sup>1,7,20-22</sup>

É interessante lembrar que existem diferenças importantes, do ponto de vista farmacológico, entre esses fármacos, pois esses aspectos podem estar relacionados às diferenças que encontramos na análise de comportamento da PA, visto que os BRAs têm meias-vidas diferentes: losartana 2 h, valsartana 6 h, candesartana 9 h, olmesartana 12h e telmisartana 24 h.<sup>23</sup>

Quando avaliamos a taxa de controle da PA pela medida casual e pela MRPA, encontramos 56,3% e 44,5% dentro das metas, respectivamente, e, ao analisarmos o comportamento da PA com os diferentes BRAs e também com as diferentes combinações duplas, encontramos diferenças no percentual de pacientes controlados.

Para uma análise mais refinada desse comportamento, realizamos (pela MRPA) uma avaliação das médias e do intervalo de confiança de PAS e PAD, assim como da variabilidade pressórica. Em relação à estratégia de combinação dos BRAs com outras classes de anti-hipertensivos, a combinação com BB apresentou valores mais altos para a média e variabilidade da PAS em comparação à combinação com DIU ou ACC. Entre os diferentes tipos de BRA em monoterapia, a losartana apresenta os valores médios de PAS e PAD mais elevados em relação aos BRA de meia-vida mais longa.

São limitações desta análise o fato de estarmos lidando com um estudo observacional, sem o detalhamento das doses empregadas em cada fármaco, e que também não é representativo da população brasileira. Por outro lado, trata-se de uma grande base de dados, e o estudo reflete as estratégias relacionadas ao uso dos BRA em pacientes hipertensos e permite obter parâmetros importantes em relação ao comportamento da PA com os diferentes fármacos em monoterapia e em combinação.

Esses achados são compatíveis com estudos randomizados previamente publicados que avaliaram a potência anti-hipertensiva dos diferentes BRAs<sup>24-28</sup> e, ainda mais importante, refletem a necessidade de revisarmos a estratégia dos fármacos anti-hipertensivos disponibilizados na cesta básica do SUS<sup>6</sup> e prescritos para o tratamento da doença hipertensiva, pois, sabidamente, pequenas diferenças na redução da PA em hipertensos têm repercussões importantes na morbimortalidade cardiovascular.

## Conclusões

Em hipertensos tratados com BRAs, a estratégia de monoterapia ainda é frequente e, quando combinados, a opção pelos DIUs e pelos ACCs é a preferida.

Dentre os BRAs, a losartana em monoterapia e combinação dupla ainda é utilizada em mais da metade dos pacientes, apesar de ser a menos eficiente na redução e no controle da PA.

Existem claras diferenças na meia-vida entre os fármacos que compõem a classe dos BRAs, percebidas no comportamento da PA avaliado tanto pela medida casual quanto pela MRPA. Essas diferenças podem refletir na efetividade do controle pressórico.

## Co-investigadores nacionais

Adriana Siqueira Serpa de Menezes, SAVE, Recife, PE. Andréa Araújo Brandão, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ. Anibal Prata Barbosa, Prog de Hip. Arterial Secretaria de Saúde de Duque de Caxias, RJ. Antonio Almeida Braga, PROCAPE, UPE, Recife, PE. Antonio Eduardo de Melo Filho, Clínica de Saúde Dr Antonio Eduardo de Melo, Triunfo, PE. Átila de Oliveira Melo, Liga de Hipertensão Arterial UFC, Goiânia, GO. André K Vidigal de Vasconcellos, Instituto de Cardiologia do Agreste, Caruaru, PE. Audes D. M. Feitosa, Unidade de Hipertensão e Cardiologia Preventiva, PROCAPE/UPE, Recife, PE. Breno Gontijo de Camargos, AngioCor, Taguatinga, DF. Bruno Alencar Fonseca, Clínica Blues, Belo Horizonte, MG. Bruno Daniel Ferrari, Fundação Educacional do Município de Assis, FEMA, SP. Bruno José Peixoto Coutinho, Cardiologia Hospital Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, PE. Carlo Bonasso, Clínica Médica Carlo Bonasso SS Ltda, São Paulo, SP. Carlos José Mota de Lima, Centro Cardiológico São Camilo, CE. Carlos Filinto de Almeida, Instituto do Coração de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS. Claudinelli Alvarenga Aguiar, Clínica do Esporte, Goiânia, GO. César Ricardo Soares Medeiros, Clínica de Cardiologia Dr César Medeiros, Ribeirão Preto, SP. Cristiano Pederneiras Jaeger, Instituto de Medicina Vascular - Coracentro, Porto Alegre/RS. Daniel Lages Dias, Novacordis, Paulínia, SP. Diogo da Silva Amorim, Liga de Hipertensão Arterial UFC, Goiânia, GO. Ednaldo M. Fontes Segundo, Cardiologista pela SBC, Instituto Paulo Gomes (IPG) em Estância, SE. Eduardo C.

## Artigo Original

D. Barbosa, Dept Hipertensão e Cardiometabolismo Hospital São Francisco, Santa Casa Porto Alegre, RS. Eduardo Érico Zen, Hospital Cardiológico Costantini, Curitiba, PR. Elder Gil A. Cruz, Clínica do Coração Dr. Elder Gil, Salgueiro, PE. Esther G. Diôgo de Lima de B. Carvalho, Clínica São Lucas, Guarabira, PB. Fábio Argenta, Mediodonto, Cuiabá, MT. Fabiano de Souza Ramos, MEDCOR Cardiologia, Nova Iguaçu- RJ. Flávia Karina Silva e Oliveira, Centro de Cardiologia, São José dos Campos, SP. Flávio H. A. P. Vêras, Clínica do Coração, Mossoró, RN. Francisco Deoclecio Pinheiro, Clínica de Especialidades Médicas de Itapipoca, Itapipoca, CE. Frank Land L. de Carvalho, Cardiovasf, Petrolina, PE. Germano Granja, Clínica do Coração, Ouricuri, PE. Giovanni Saraiva, Imedi e Icordis, Recife, PE. Gleidson Junio Oliveira de Souza, Liga de Hipertensão Arterial UFC, Goiânia, GO. Gustavo Barros - MCor / Recife-PE. Gustavo Guimarães Moreira de Castro, ITACORDIS e Universidade Iguaçu – UNIG, Itaboraí e Nova Iguaçu, RJ. Jadil Francisco Fusturath Júnior, Cardio Service, Porto Velho, RO. José Wladimir Tambelli Pires, Clínica de Cardiologia, Itapetininga/SP. João Evaristo de Oliveira Dantas, Cardiomed/Multimed, São Luís, MA. João Félix de Moraes Filho, Clínica Angiocárdio, Natal / RN. João Francisco Martins Pacheco, Endocardio, Belém, PA. Jonathan Scapin Zagatti, Cardio Ritmo Diagnósticos, Jales, SP. José Joaquim Raposo, Serviço de Cardiologia da Santa Casa de Limeira, SP. José Roberto Moya, Biocardios, Cuiabá, MT. Josafá de Oliveira Costa, Clínica Vitta, Igarassu, PE. Josiedson Pontes de Farias, Cardio Diagnósticos, Caruaru, PE. Juan Carlos Yugar Toledo. Endocor, Rio Preto, SP. Lilian Mesquita, Ergo Med Setor De Cardiologia/Geriatria, RJ. Lola Helbingen Santos, Cardiodiagnósticos, Goiânia, GO. Luam Vieira de Almeida Diógenes, Procardiaco, Teresina, PI. Luiz Kencis Júnior, Lapacor, São Paulo, SP. Marcelo Júlio de Oliveira, Clínica Cardiograficos, Ribeirão Preto, SP. Marco Antônio de M Alves, Escada Clinical Center, Escada, PE. Marco A. M. Gomes, Centro de Pesquisas Clínicas do Cesmac/Hospital do Coração de Alagoas. Marcos Alberto Pires Meira Júnior, Clinkar João Pessoa PB. Maria Christina Cavalcanti Ballut, MEDCENTRO, Manaus, AM. Marcus Vinícius de Oliveira, Cardiodiagnósticos, Goiânia-GO. Maria Beatriz M. B. L. Rodrigues, Cardiovida, Porto Velho, RO. Mayara Cedrim Santos, Instituto UNICAP de Pesquisa Clínica, Recife, PE. Naiara Pedrassi Engracia Garcia Caluz, Centro de Medicina Avançada Dr Luiz Kencis, São Paulo, SP. Nelson Dinamarco, Ambulatório de Hipertensão Arterial, Colegiado de Medicina, Universidade Estadual Santa Cruz – UESC. Nildo Magalhães, SOBAM Jundiá, SP. Paulo Roberto Pereira de Sant'Ana, MEDCOR Cardiologia, Nova Iguaçu- RJ. Rafael Nogueira de Macedo, Centro Cardiológico São Camilo, CE. Paulo Sérgio Lopes Soares, Universidade De Vassouras

- Hospital Universitário de Vassouras, RJ. Ricardo Mesquita de Freitas, Cardiocenter, Barreiras, BA. Roberto de A. Dutra, Clinicor, Itabuna, Bahia, BA. Roberto Dischinger Miranda, Serviço de Cardiologia, Disciplina de Geriatria e Gerontologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. Rodrigo Cunha de Sousa, Centro Integrado de Medicina Invasiva – CIMI, Uberaba, MG. Rogério Krakauer, Santa Casa de SP. Rogerio Ruiz, HD HomeDoctor, SP. Ruy Morando, Cincor - Centro Integrado do Coração, Americana, SP. Sérgio Augusto Vieira Simão, Consultório Médico Integrado, Tássia Tâmara Silva Feitosa, Ok Doutor, Recife, PE. Tobias Barreto, SE. Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva, CLINSAUDE e CEMISE, Aracaju, SE. Vanderlei Magalhães da Silveira, Cardiologista, Faculdade de Medicina, Universidade de Passo Fundo. Vanildo Guimarães, Diagnóstico Cardíaco, Recife, PE. Vilma Helena Burlamaqui, Consultório de Cardiologia, Niterói, RJ. Vitor Bruno Teixeira de Holanda, Climile, Ananindeua, PA. Waldir de Vasconcelos Ratier Thomaz, Rio de Janeiro, RJ. Weimar Sebba Barroso, Liga de Hipertensão Arterial UFC, Goiânia, GO. Wenderson Tavares dos Santos, Hospital Biocor, Belo Horizonte, MG

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barroso WKS, Brandão AA, Vitorino PVO, Feitosa A, Barbosa ECD, Gomes MM; Obtenção de dados: Barroso WKS, Brandão AA, Feitosa A, Barbosa ECD, Gomes MM; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barroso WKS, Brandão AA, Vitorino PVO, Feitosa A, Barbosa ECD, Miranda RD, Redon J, Camafort-Babkowski M, Coca A, Gomes MM; Análise estatística: Barroso WKS, Vitorino PVO; Obtenção de financiamento: Barroso WKS; Redação do manuscrito: Barroso WKS, Brandão AA, Vitorino PVO, Feitosa A, Barbosa ECD, Coca A.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Indústria Farmacêutica EMS. Barroso WKS é bolsista CNPQ 313481/2020-2

### Vinculação acadêmica

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

## Referências

1. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq. Bras. Cardiol. 2021;116(3):516-658.
2. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. J Hypertens. 2017; 35: 1529-45.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39: 3021-104.
4. Departamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Posicionamento Brasileiro sobre Fármacos Anti-hipertensivos. Arq Bras Cardiol. 2014; 102: 203-10.
5. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant level data meta-analysis. LANCET. 2021; 397: 1625 - 1636.

6. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. <http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmacutica/medicamentos-renome> ISBN 978-85-334-2748-8
7. Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Brandão AA, Miranda RD, Vitorino PVO, et al. Treated Hypertensive Patients Assessed by Home Blood Pressure Telemonitoring. TeleHBP Study. *Arq Bras Cardiol.* 2021; [online]. ahead print, PPO-0 doi.org/10.36660/abc.20200073.
8. Barroso WKS. MRPA no Diagnóstico e Controle da Hipertensão Arterial. 1a ed. São Paulo: DDS Comunicação e Serviços Editoriais, 2019.
9. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C and Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine.* 1999; 341: 1097-105.
10. Brandão AA, Alessi A, Feitosa AM, Machado CA, Figueiredo CEP, Amodeo C, et al. 6a Diretrizes de monitorização ambulatorial da pressão arterial e 4a Diretrizes de monitorização residencial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(5 suppl 1):1-29.
11. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 2037-114.
12. Aprahamian, I, Sassaki, E, dos Santos, MF, et al. Hypertension and frailty in older adults. *J Clin Hypertens.* 2018; 20: 186– 192.
13. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(6):367-85.
14. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nobre F, Mion Jr. D, Argenta F, et al. What are the Optimal Reference Values for Home Blood Pressure Monitoring? *Arq. Bras. Cardiol.* 2021; 116(3): 501-503.
15. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP. Correlation between office and home blood pressure in clinical practice: a comparison with 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines recommendations. *Journal of Hypertension* 2020, 38:176–181.
16. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, MD, Miranda RD MD, Barbosa ECD, Brandão AA, et al. The impact of changing home blood pressure monitoring cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg on hypertension phenotypes *J Clin Hypertens.* 2021;00:1–5.
17. Departamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Posicionamento Brasileiro sobre Fármacos Anti-hipertensivos. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102: 203-10.
18. Feitosa AD, Gomes MM, Passarelli Júnior O, Barroso WKS, Miranda RDS, Barbosa EDB, et al. Pharmacological Treatment of Hypertension: From the Golden Trio to the Octet. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(2):270-2.
19. Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet (London, England).* 2016; 388: 2665-712.
20. Gianfranco Parati, Sverre Kjeldsen, Antonio Coca, William C. Cushman, Jiguang Wang. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. *Hypertension.* 2021; 77: 692-705.
21. Thomopoulos C, Parati G and Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015; 33: 195-211.
22. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(1):28–36.
23. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2014; 384(9943):591-598.
24. Abraham HMA, White CM, White WB, The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *Drug Saf.* 2015 Jan; 38(1): 33–54. doi: 10.1007/s40264-014-0239-7
25. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative Efficacy of Olmesartan, Losartan, Valsartan, and Irbesartan in the Control of Essential Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* 2001; 3:283-292.
26. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3.
27. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR, Laragh J. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) Trial. Outcomes in Patients Receiving Monotherapy. *Hypertension* 2006, 48: 385-391.
28. Kondrack R, Mohiuddin S. Valsartan/hydrochlorothiazide: pharmacology and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009 Sep; 5 (9):1125-34. doi: 10.1517/17425250903136730
29. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al.. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547 - 1559.



## Diferenças entre os Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA) no Tratamento da Hipertensão Arterial

*Differences among Angiotensin Receptor Blockers (BRA) in the Treatment of Arterial Hypertension*

José Geraldo Mill<sup>1,2</sup> 

Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo,<sup>1</sup> Vitória, ES – Brasil

Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes,<sup>2</sup> Vitória, ES – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Bloqueadores do Receptor de Angiotensina Avaliados por Medida de Consultório e Residencial da Pressão Arterial. Estudo TeleMRPA

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte e incapacidade no Brasil, e a hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco para morbimortalidade cardiovascular.<sup>1</sup> O diagnóstico precoce e o tratamento correto são ações prioritárias para o enfrentamento do problema.<sup>2</sup> A Pesquisa Nacional de Saúde realizada pelo Ministério da Saúde em 2013 (PNS-2013) determinou a prevalência de HA pela medida direta da pressão arterial (PA) e uso de anti-hipertensivos drogas em uma amostra representativa da população adulta brasileira. A prevalência de 32,3% (IC 95%: 31,7 - 33,0) indicou cerca de 50 milhões de hipertensos.<sup>3</sup> Cerca de 70% dependem do Sistema Único de Saúde (SUS) tanto para diagnóstico quanto para assistência farmacêutica, aspecto essencial do plano de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT).<sup>2</sup>

De acordo com as diretrizes atuais, o tratamento inicial da HA deve ser realizado com medidas gerais, incluindo atividade física aeróbica regular, redução da ingestão de sal, aumento do consumo de frutas e hortaliças e redução de peso na presença de obesidade ou sobrepeso.<sup>4</sup> Essas medidas beneficiam a todos e não só aos hipertensos. Mesmo adotando essas estratégias, muitos pacientes ainda dependem do uso regular de medicamentos para o controle da PA elevada. Assim, o uso desses medicamentos apresenta grande importância, pois, dada a dimensão do problema, mesmo pequenas reduções pressóricas geram impacto positivo para milhões de indivíduos afetando as taxas de morbimortalidade por DCV.<sup>5</sup> Assim, a busca por tratamentos eficazes para o controle da PA é de suma importância para a adoção de políticas públicas nessa área.

O SUS disponibiliza pelo menos um medicamento dentre as sete classes de anti-hipertensivos mais utilizados na rotina clínica, contribuindo para a alta cobertura medicamentosa em hipertensos no Brasil em comparação a outros países. Pesquisa nacional realizada em 2016 mostrou que 93,8%

dos indivíduos que sabiam seu estado hipertensivo usavam pelo menos um anti-hipertensivo.<sup>6</sup> Índices de tratamento elevados (>80%) também foram relatados na PNS-2013 e na coorte ELSA-Brasil, onde a maioria dos participantes é atendida por plano de saúde privado.<sup>7,8</sup> Um achado importante na PNS foi mostrar que a frequência de uso independia da escolaridade e da renda, confirmando a universalidade do acesso, um dos objetivos da política nacional de enfrentamento DCNT no Brasil.<sup>2</sup>

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são o anti-hipertensivo mais utilizado no Brasil.<sup>7,8</sup> Após a introdução do losartana, composto protótipo do BRA no arsenal terapêutico da HA há mais de 30 anos, uma série de outros compostos com o mesmo mecanismo de ação foram disponíveis para uso. A eficácia desses compostos no controle da PA é o tema central do artigo de Barroso et al.,<sup>9</sup> publicado nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Este robusto estudo incluiu 12.813 pacientes hipertensos para comparar a eficácia terapêutica do BRA usado em monoterapia ou em combinação com outros anti-hipertensivos. Além disso, eles correlacionaram o efeito da PA com a meia-vida de cada BRA. O efeito sobre a PA foi avaliado pela avaliação da PA no consultório e pelo monitoramento domiciliar da PA (MRPA). Este último permite informações mais precisas sobre o efeito na PA a longo prazo de qualquer medicamento anti-hipertensivo. Em média, cada paciente obteve mais de 20 registros de PA ao longo de três dias de tratamento. Vale ressaltar que a prescrição era aberta a qualquer BRA a critério do médico. Como esperado, a losartana foi o BRA mais prescrito, tanto em monoterapia quanto em diferentes combinações. Apesar de ser o fármaco de menor custo entre os BRA, uma desvantagem é sua meia-vida curta, exigindo intervalos menores entre os usos das pílulas, reduzindo assim a adesão ao tratamento. O estudo mostrou que as taxas de controle da PA foram maiores, tanto no consultório quanto na medida domiciliar, quando foi utilizado o BRA de vida mais longa. Como dito anteriormente, a taxa de anti-hipertensivos por pacientes no Brasil é razoável. O mesmo não pode ser dito em relação ao controle da PA, que ainda apresenta índices insuficientes,<sup>6-8</sup> principalmente naqueles atendidos pelo sistema público de saúde e em uso de monoterapia, apesar das recomendações atuais,<sup>4,7</sup> pois o mecanismo da hipertensão permanece desconhecido para a maioria dos pacientes.<sup>4</sup>

Os resultados apresentados por Barroso et al.,<sup>9</sup> são importantes porque permitem duas conclusões principais.

### Palavras-chave

Hipertensão; Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina; Losartana; Diagnóstico Precoce

Correspondência: José Geraldo Mill •

Depto. Ciências Fisiológicas da UFES – Av. Marechal Campos 1468.  
CEP 29040-090, Vitória, ES – Brasil  
E-mail: josegmill@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220281>

Uma delas tem impacto direto na abordagem terapêutica da hipertensão. Independentemente do BRA escolhido, este é mais eficaz para o controle da PA quando combinado com outras classes de anti-hipertensivos. A outra impacta nas políticas públicas de enfrentamento das DCNT apontando para a necessidade de avaliar a inclusão de pelo menos um

BRA de meia-vida maior no SUS, melhorando o manejo da PA de pacientes hipertensos. Mesmo com medicamentos mais caros, níveis pressóricos mais baixos e estáveis são custo-efetivos, pois aumentam a prevenção de eventos que impactam negativamente na qualidade de vida e nos custos econômicos e sociais das DCV.

## Referências

1. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(1):115-373. doi.org/10.36660/abc.20211012.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DNCT) no Brasil, 2011-2022. Brasília;2011.p.30-160. (Textos Básicos de Saúde.Série B).
3. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2018;21(Suppl. 1):e180021.
4. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238
5. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;5;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
6. Mengue SS, Bertoldi AD, Ramos LR, Farias MR, Oliveira MA, Tavares NUL, et al. Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2016;50(supl 2):1S-8S. doi:1.159S15188787.21656154
7. Monteiro CN, Lima MG, Szwarcwald CL, Bastos TF, Barros MBA. Use of antihypertensive and antidiabetic medications in Brazil: an analysis of socioeconomic differences. National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2019; 22;(Suppl 02):E190014. doi: 10.1590/1980-549720190014.supl.2.eCollection 2019.
8. Chór D, Ribeiro ALP, Carvalho MS, Duncam BB, Lotufo PA, Nobre AA, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127382. doi: 10.1371/journal.pone.0127382. eCollection 2015.
9. Barroso WKS, Brandão AA, Vitorino PVO, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, et al. Bloqueadores do Receptor de Angiotensina Avaliados por Medida de Consultório e Residencial da Pressão Arterial. *Estudo TeleMRPA. Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(6):1069-1082.



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

## Evolução e Estado Atual das Práticas de Implante Transcateter de Válvula Aórtica na América Latina – Estudo WRITTEN LATAM

*Recent Developments and Current Status of Transcatheter Aortic Valve Replacement Practice in Latin America – the WRITTEN LATAM Study*

Fernando Luiz de Melo Bernardi,<sup>1</sup> Henrique Barbosa Ribeiro,<sup>1,2,3</sup> Luis Nombela-Franco,<sup>4</sup> Enrico Cerrato,<sup>5</sup> Gabriel Maluenda,<sup>6</sup> Tamim Nazif,<sup>7</sup> Pedro Alves Lemos,<sup>8</sup> Matias Szejfman,<sup>9</sup> Pablo Lamelas,<sup>10</sup> Dario Echeverri,<sup>11</sup> Marcelo Antonio Cartaxo Queiroga Lopes,<sup>12</sup> Fábio Sândoli de Brito Jr.,<sup>1,3</sup> Alexandre A. Abizaid,<sup>1</sup> José A. Mangione,<sup>13</sup> Helene Eltchaninoff,<sup>14</sup> Lars Søndergaard,<sup>15</sup> Josep Rodes-Cabau<sup>16</sup>

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas – Instituto do Coração,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Samaritano Paulista,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sirio-Libanês – Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista,<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Clínico San Carlos,<sup>4</sup> Madrid – Espanha

San Luigi Gonzaga University Hospital,<sup>5</sup> Orbassano – Itália

Hospital Clínico San Borja Arriarán,<sup>6</sup> Santiago – Chile

Columbia University Medical Center,<sup>7</sup> New York – EUA

Hospital Israelita Albert Einstein,<sup>8</sup> São Paulo, SP – Brasil

Sanatorio Finochietto,<sup>9</sup> Buenos Aires – Argentina

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires,<sup>10</sup> Buenos Aires – Argentina

Fundacion Cardioinfantil Instituto de Cardiología,<sup>11</sup> Bogotá, Cundinamarca – Colômbia

Hospital Alberto Urquiza Wanderley,<sup>12</sup> Cabedelo, João Pessoa, PB – Brasil

Beneficência Portuguesa de São Paulo,<sup>13</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hôpital Charles Nicolle,<sup>14</sup> Rouen, Normandy – França

Copenhagen University Hospital,<sup>15</sup> København – Dinamarca

Institut Universitaire de Cardiologie Et de Pneumologie de Québec,<sup>16</sup> Québec – Canadá

### Resumo

**Fundamento:** Implante transcateter de valva aórtica (TAVI) é um procedimento adotado em todo o mundo e suas práticas evoluem rapidamente. Variações regionais e temporais são esperadas.

**Objetivo:** Comparar a prática de TAVI na América Latina com aquela no resto do mundo e avaliar suas mudanças na América Latina de 2015 a 2020.

**Método:** A pesquisa foi realizada em centros de TAVI em todo o mundo entre março e setembro de 2015, e novamente nos centros latino-americanos entre julho de 2019 e janeiro de 2020. As seguintes questões foram abordadas: i) informação geral sobre os centros; ii) avaliação pré-TAVI; iii) técnicas do procedimento; iv) conduta pós-TAVI; v) seguimento. As respostas da pesquisa dos centros latino-americanos em 2015 (LATAM15) foram comparadas àquelas dos centros no resto do mundo (WORLD15) e ainda àquelas da pesquisa dos centros latino-americanos de 2020 (LATAM20). Adotou-se o nível de significância de 5% na análise estatística.

**Resultados:** 250 centros participaram da pesquisa em 2015 (LATAM15=29; WORLD15=221) e 46 na avaliação LATAM20. No total, foram 73.707 procedimentos, sendo que os centros WORLD15 realizaram, em média, 6 e 3 vezes mais procedimentos do que os centros LATAM15 e LATAM20, respectivamente. Os centros latino-americanos realizaram menor número de TAVI minimalista do que os do restante do mundo, mas aumentaram significativamente os procedimentos menos invasivos após 5 anos. Quanto à assistência pós-procedimento, observaram-se menor tempo de telemetria e de manutenção do marca-passo temporário, além de menor uso de terapia dupla antiplaquetária nos centros LATAM20.

**Conclusão:** A despeito do volume de procedimentos ainda significativamente menor, muitos aspectos da prática de TAVI nos centros latino-americanos evoluíram recentemente, acompanhando a tendência dos centros dos países desenvolvidos.

**Palavras-chave:** Substituição da Valva Aórtica Transcateter; Estenose da Valva Aórtica; América Latina.

**Correspondência:** Henrique Barbosa Ribeiro •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: hbribeiro@gmail.com, henrique.ribeiro@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 08/12/2020, revisado em 04/06/2021, aceito em 01/09/2021

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210327>

## Abstract

**Background:** Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is a worldwide adopted procedure with rapidly evolving practices. Regional and temporal variations are expected to be found.

**Objective:** To compare TAVR practice in Latin America with that around the world and to assess its changes in Latin America from 2015 to 2020.

**Methods:** A survey was applied to global TAVR centers between March and September 2015, and again to Latin-American centers between July 2019 and January 2020. The survey consisted of questions addressing: i) center's general information; ii) pre-TAVR evaluation; iii) procedural techniques; iv) post-TAVR management; v) follow-up. Answers from the 2015 survey of Latin-American centers (LATAM15) were compared with those of other centers around the world (WORLD15) and with the 2020 updated Latin-American survey (LATAM20). A 5% level of significance was adopted for statistical analysis.

**Results:** 250 centers participated in the 2015 survey (LATAM15=29; WORLD15=221) and 46 in the LATAM20. Combined centers experience accounted for 73 707 procedures, with WORLD15 centers performing, on average, 6- and 3-times more procedures than LATAM15 and LATAM20 centers, respectively. LATAM centers performed less minimalistic TAVR than WORLD15 centers, but there was a significant increase in less invasive procedures after 5 years in Latin-American centers. For postprocedural care, a lower period of telemetry and maintenance of temporary pacing wire, along with less utilization of dual antiplatelet therapy was observed in LATAM20 centers.

**Conclusion:** Despite still having a much lower volume of procedures, many aspects of TAVR practice in Latin-American centers have evolved in recent years, following the trend observed in developed country centers.

**Keywords:** Transcatheter Aortic Valve Replacement; Aortic Valve Stenosis; Latin America.

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

## Introdução

O implante transcatheter de válvula aórtica (TAVI) vem sendo adotado no mundo todo para o tratamento da estenose aórtica importante sintomática em pacientes de vários perfis de risco. Este feito foi alcançado ao longo de mais de uma década de avanços da tecnologia e da assistência ao paciente. Como consequência, as práticas de TAVI têm evoluído rapidamente, resultando em melhora significativa dos desfechos clínicos.<sup>1-4</sup>

Na América Latina, os primeiros procedimentos de TAVI foram realizados em 2008 no Brasil e na Colômbia.<sup>5,6</sup> A despeito do crescimento regular dos casos observado desde então, existe a preocupação quanto à adoção das práticas mais atuais pelos centros da América Latina.<sup>8-10</sup> Nos países em desenvolvimento, disparidades na prática de procedimentos médicos de alto custo podem ser exacerbadas devido a vários fatores, como sistemas de saúde de menor renda, menores volumes de procedimento nos centros, menor experiência dos operadores e indisponibilidade de certos dispositivos. Compreender tais diferenças é crucial para o melhor entendimento das práticas contemporâneas e para a busca de padronização dos serviços. Além disso, pode auxiliar no desenvolvimento de políticas pelos reguladores locais para a maior difusão da TAVI nas populações desassistidas, considerando que publicações científicas latino americanas sobre o tema são limitadas.

Portanto, os objetivos geral e secundário deste estudo foram: i) comparar a prática da TAVI entre centros latino-americanos e do resto do mundo com base em dados obtidos na pesquisa WRITTEN de 2015; ii) avaliar as alterações na prática de TAVI na América Latina após 5 anos através de nova aplicação da pesquisa no continente.

## Métodos

A pesquisa WRITTEN 2015 foi um questionário com base na Internet, planejado para investigar as práticas nos centros de TAVI em todo o mundo. O desenho dessa pesquisa foi descrito

anteriormente.<sup>7</sup> Em resumo, pelo menos um expert de TAVI regional de cada país ou região foi contatado e convidado para distribuir a pesquisa WRITTEN 2015 localmente. A pesquisa foi promovida através de listas de mala direta de cardiologia intervencionista, anúncios de sociedades oficiais de cardiologia intervencionista, propaganda de website e e-mails personalizados para operadores de TAVI. Os convites foram distribuídos em diferentes áreas geográficas simultaneamente por 6 meses (de março a setembro de 2015). Uma segunda pesquisa foi realizada de julho de 2019 a janeiro de 2020, com método similar, envolvendo apenas centros da América Latina, sem um ponto de corte específico no número de procedimentos realizados por cada centro (Figura 1). A pesquisa consistiu em uma plataforma online hospedada em website de pesquisa colaborativa ([www.cardiogruppo.org/TAVI/](http://www.cardiogruppo.org/TAVI/)) com 59 questões abordando cinco domínios da TAVI (Tabela suplementar 1): (i) informação geral sobre o programa de cada instituição, (ii) seleção de pacientes, (iii) técnicas do procedimento e de imagem, (iv) conduta pós-procedimento e (v) seguimento. Foi solicitado que apenas um indivíduo de cada centro de TAVI respondesse à pesquisa e apenas um questionário por centro foi aceito.

## Análise estatística

Para a análise do estudo, as respostas correspondentes às práticas de TAVI dos centros latino-americanos em 2015 (LATAM15) foram usadas como referência. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e porcentagens, sendo as contínuas expressas como mediana e intervalo interquartil (IIQ). Na comparação das variáveis categóricas, usou-se o teste exato de Fisher para avaliar a associação entre variáveis independentes (grupo dos centros) e dependentes (resultados do questionário) para respostas dicotômicas com valor de P bicaudal. Para as questões com mais de duas respostas possíveis, a associação entre variáveis independentes e dependentes foi testada com o teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram comparadas usando o

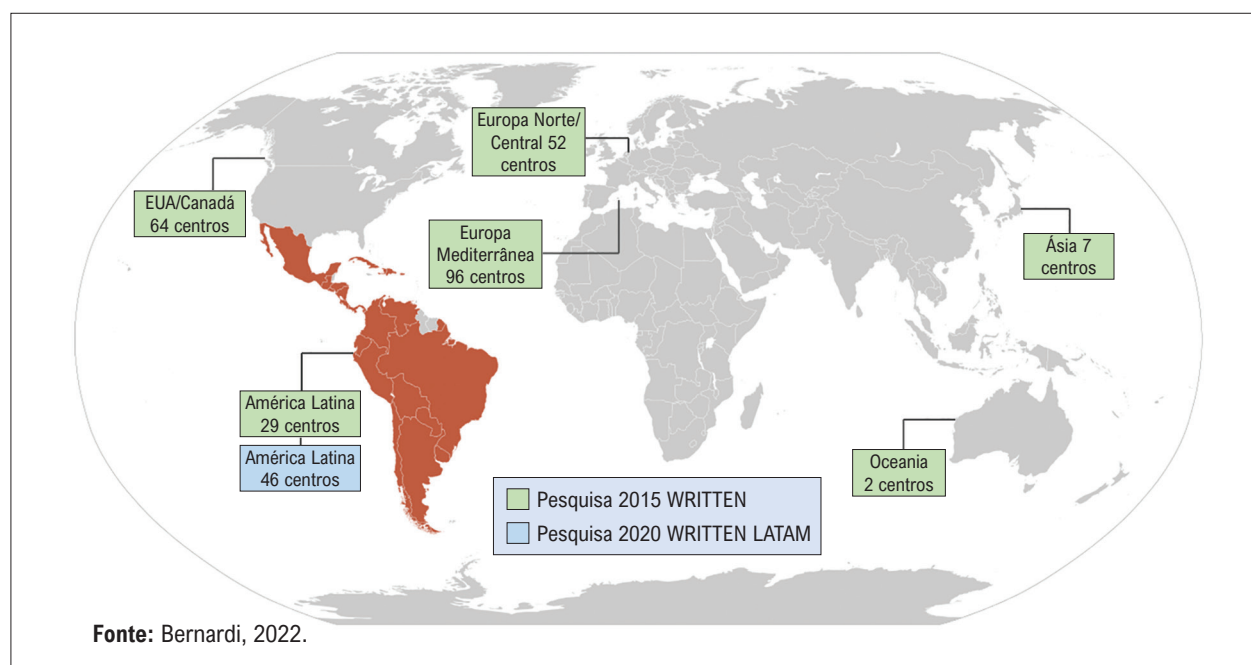


Figura 1 – Distribuição geográfica dos centros participantes das pesquisas de 2015 e 2020.

teste de Mann-Whitney, devido à sua distribuição não normal, confirmada pelo teste de Shapiro-Wilk, também com valor de P bicaudal. Adotou-se nível de significância de 5% para todas as análises estatísticas, que foram realizadas com o software GraphPad Prism, versão 7.0 (GraphPad Software, EUA).

## Resultados

Como publicado anteriormente, 250 centros responderam ao questionário de forma adequada, sendo incluídos na pesquisa de 2015.<sup>7</sup> Desses, 29 (11,6%) eram de centros latino-americanos (LATAM15). A Figura 1 ilustra a distribuição global dos centros. A Figura 2 resume a inclusão dos 46 centros participantes da pesquisa na América Latina em 2020 (LATAM20). Dos 296 questionários, 263 (88,8%) foram respondidos integralmente, enquanto nos demais, 80% das questões foram respondidas. Os poucos dados faltantes foram considerados completamente aleatórios e nenhum tratamento especial foi feito. Os nomes das cidades e países de todos os centros são listados nas Tabelas suplementares 2 e 3.

Ao término do estudo, o número total de TAVI realizadas pelos centros latino-americanos participantes em 2015 e 2020 (LATAM15 e LATAM20) e do resto do mundo (WORLD15) somaram juntos 73.707 procedimentos. Em comparação aos centros LATAM15, os centros WORLD15 realizaram maior número de procedimentos no total de sua experiência (mediana: 34, IIQ: 12 a 101 vs. 200, IIQ: 84 a 453,  $p < 0,001$ ), assim como no ano anterior à finalização da pesquisa (mediana 12, IIQ: 5 a 23 vs. 60, IIQ: 27 a 110,  $p < 0,001$ ). Em comparação aos centros LATAM15, a experiência total dos centros LATAM20 foi cerca de duas vezes maior (mediana 62, IIQ: 22 a 138,  $p = 0,08$ ) mas apenas levemente superior à do ano anterior à finalização da pesquisa (mediana 16, IIQ:

6 a 30,  $p = 0,29$ ). Os resultados da pesquisa completa são apresentados nas Tabelas suplementares de 4 a 7.

## Avaliação pré-procedimento

Em todos os três grupos, a maioria dos pacientes submetidos a TAVI apresentava risco cirúrgico alto ou proibitivo. No entanto, ao se comparar os centros LATAM15 e LATAM20, observou-se aumento na proporção de pacientes com risco cirúrgico intermediário e baixo ao longo do tempo (Figura 3). Os centros WORLD15 apresentaram uma mediana maior de número de reuniões do 'heart team' mensais do que os centros LATAM15 (4, IIQ: 2 a 4 vs. 1, IIQ: 1 a 2,  $p = 0,001$ ), com leve aumento nos centros LATAM20 (1,5, IIQ: 1 a 4,  $p = 0,27$ ). O escore da Sociedade de Cirurgiões Torácicos Americana (STS) foi a ferramenta de estratificação de risco mais comum, usada rotineiramente por 90%, 69% e 98% dos centros LATAM15, WORLD15 e LATAM20, respectivamente. Por outro lado, apenas 28%, 47% e 39% dos centros, respectivamente, aplicaram testes de fragilidade de maneira rotineira. Com relação a testes de imagem pré-TAVI (Figura 4), praticamente todos os centros incluíram tomografia computadorizada cardíaca em sua prática. Ecocardiografia transesofágica antes do procedimento foi realizada de rotina mais frequentemente nos centros LATAM15.

Uma menor proporção de centros WORLD15 e LATAM20 administrou regularmente terapia de dupla antiagregação plaquetária (DAPT) antes de procedimentos transfemorais em comparação aos centros LATAM15 (45% e 56% vs. 83%,  $p < 0,001$  e  $p = 0,02$ , respectivamente). Com relação ao tempo da intervenção coronariana percutânea (ICP) quando da detecção de lesão coronariana proximal grave, a abordagem mais comum pelos centros de todos

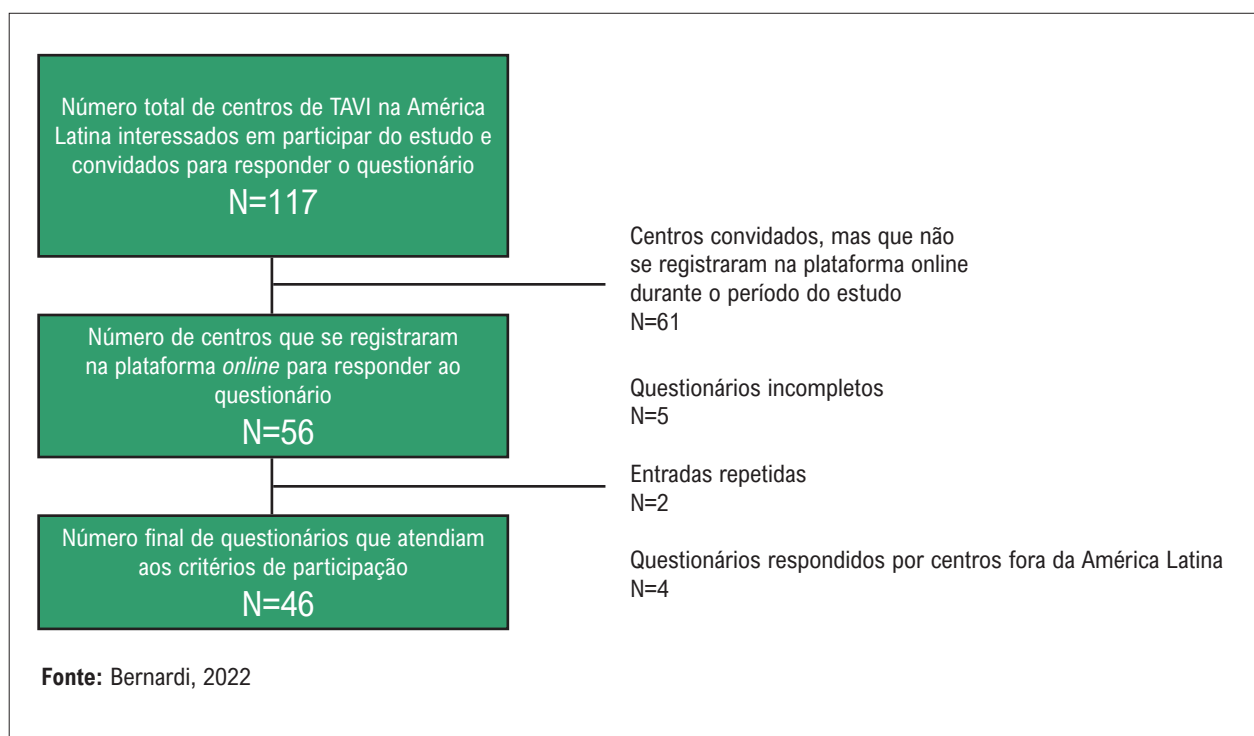


Figura 2 – Fluxograma do recrutamento da pesquisa 2020 WRITTEN LATAM.

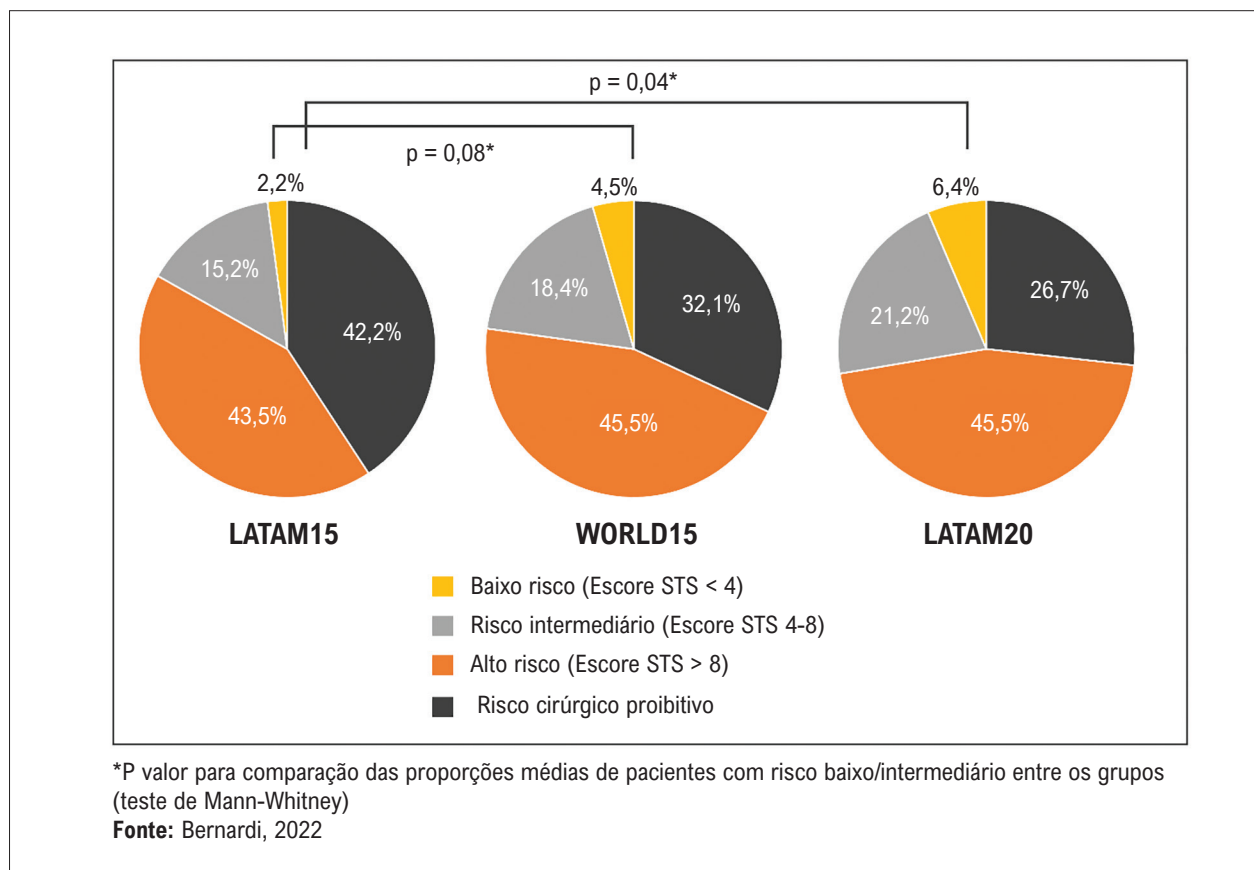
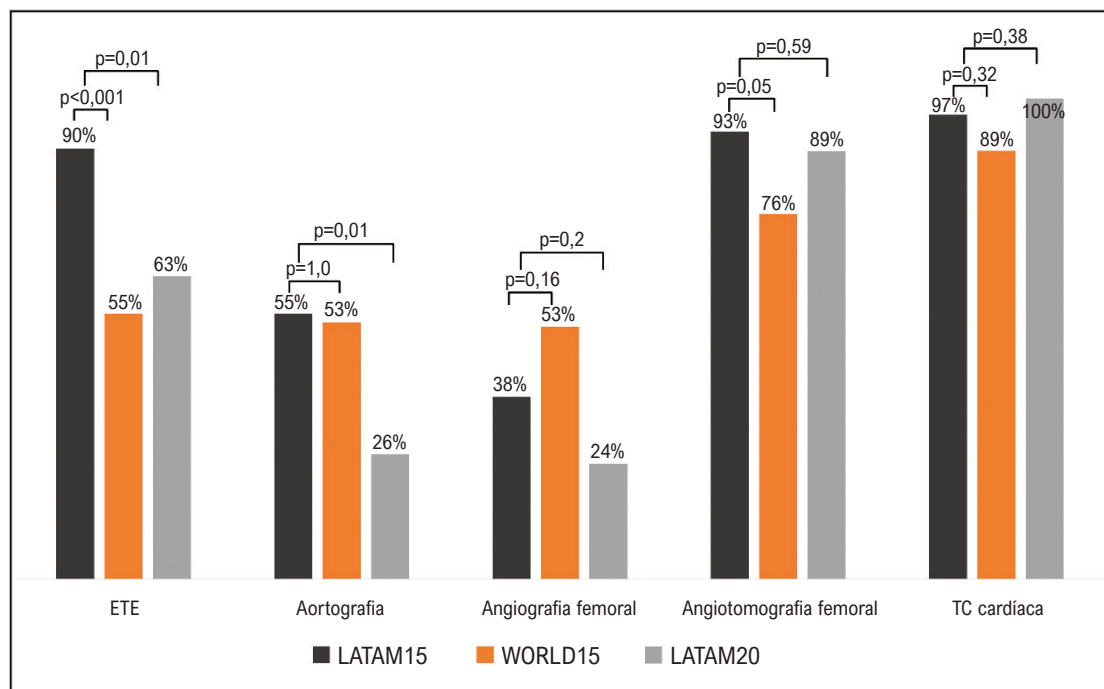


Figura 3 – Proporções médias de pacientes tratados de acordo com o perfil de risco.



Fonte: Bernardi, 2022.

**Figura 4** – Comparação dos exames de imagem realizados rotineiramente antes do procedimento (% de centros). ETE: ecocardiograma transesofágico; TC: tomografia computadorizada.

os grupos foi a realização de ICP antes da TAVI. Em casos considerados de risco para obstrução coronariana, os três grupos concordaram quanto à adoção de deixar um fio-guia de proteção na coronária durante a TAVI como estratégia mais comum (Tabela suplementar 4). Quanto à profilaxia antibiótica, mais de 90% dos centros administram antibióticos de rotina, sendo que metade deles administra 1 dose e a outra metade, pelo menos 2 doses.

#### Manejo periprocedimento

As comparações das respostas sobre manejo periprocedimento estão sumarizadas na Tabela 1. A abordagem transfemoral foi a mais empregada pelos centros dos três grupos, mas uma maior proporção de centros LATAM15 em relação a centros WORLD15 optou pelo acesso transfemoral em  $\geq 90\%$  dos seus casos (72% vs. 42%, respectivamente,  $p=0,003$ ). Não houve alteração significativa após 5 anos (LATAM20 87%,  $p=0,14$ ). Quase todos os centros reportaram a presença de um anestesiolista para auxiliar nos procedimentos transfemorais, mas os centros LATAM15 mais comumente realizaram esses procedimentos sob anestesia geral em comparação aos centros WORLD15 e LATAM20 (Figura 5). Além disso, 86% dos centros LATAM15 reportaram a presença de cirurgião cardíaco para auxiliar TAVI transfemoral vs. 61% dos centros WORLD15 ( $p=0,01$ ) e 52% dos LATAM20 ( $p=0,005$ ). Ainda, cardiologistas intervencionistas assistiram regularmente procedimentos

transapicais/transaórticos na maioria dos centros LATAM15 (88%) e WORLD15 (88%), com uma significativa redução após 5 anos nos centros LATAM20 (56%,  $p=0,008$ ). Com relação à utilização de ecocardiografia transesofágica para orientação do procedimento, 83% dos centros LATAM15 reportaram sempre utilizá-la em comparação a 41% dos centros WORLD15 e 15% dos LATAM20 (Tabela 1).

Nos casos transfemorais, TAVI com uma abordagem totalmente percutânea foi mais frequentemente realizada pelos centros WORLD15 e LATAM20 (Figura 5). Para esses, o dispositivo Perclose (Abbott Vascular, Abbott Park, IL) foi o mais utilizado em todos os grupos (Tabela 1). Quando perguntados sobre as estratégias de proteção no acesso percutâneo transfemoral, todos os grupos apontaram como estratégia mais frequente deixar um fio-guia de proteção contralateral apenas em casos de acesso iliofemoral mais desafiador e utilizar balão periférico durante o fechamento do acesso apenas na presença de complicação. No caso de perfuração femoral, a rotina mais comum consistiu no uso de stent revestido autoexpansível ou balão-expansível pelo próprio operador (Tabela 1).

A maioria dos centros dos três grupos relatou o uso regular do sistema Corevalve (Medtronic, Minneapolis, MN) e das válvulas Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, CA). Entretanto, em 2015 uma maior proporção de centros latino-americanos implantou uma válvula autoexpansível em  $> 50\%$  dos seus pacientes em comparação aos centros do resto do mundo

**Tabela 1 – Comparação das condutas técnicas periprocedimento entre os centros LATAM15, WORLD15 e LATAM20**

|                                                                                              | LATAM15<br>(N=29) | WORLD15<br>(N=221) | valor de p | LATAM20<br>(N=46) | valor de p <sup>#</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|------------|-------------------|-------------------------|
| Locais onde a TAVI é realizada de rotina (% centros)                                         |                   |                    |            |                   |                         |
| Sala cirúrgica                                                                               | 3%                | 9%                 | 0,48       | 0                 | 0,38                    |
| Laboratório de hemodinâmica                                                                  | 83%               | 63%                | 0,04       | 83%               | 1,0                     |
| Sala híbrida                                                                                 | 24%               | 45%                | 0,04       | 19%               | 0,77                    |
| ETE durante TAVI (% centros)                                                                 |                   |                    |            |                   |                         |
| Sempre                                                                                       | 83%               | 41%                | <0,001     | 15%               | <0,001                  |
| Apenas em certos pacientes                                                                   | 10%               | 42%                |            | 63%               |                         |
| Nunca                                                                                        | 7%                | 17%                |            | 22%               |                         |
| Tipo de dispositivo de oclusão usado de rotina no acesso percutâneo transfemoral (% centros) |                   |                    |            |                   |                         |
| 1 Perclose                                                                                   | 0                 | 1%                 | 0,03       | 9%                | 0,17                    |
| 2 ou mais Perclose                                                                           | 90%               | 59%                |            | 83%               |                         |
| Prostar                                                                                      | 10%               | 40%                |            | 2%                |                         |
| Fio-guia de proteção da artéria contralateral nos casos percutâneos femorais (% centros)     |                   |                    |            |                   |                         |
| Sempre                                                                                       | 33%               | 35%                | 0,06       | 32%               | 1,0                     |
| Nunca                                                                                        | 4,8%              | 25,2%              |            | 4%                |                         |
| Apenas em acessos iliofemorais desafiadores                                                  | 62%               | 40%                |            | 61%               |                         |
| Balão periférico durante fechamento do acesso nos casos percutâneos (% centros)              |                   |                    |            |                   |                         |
| Rotineiramente                                                                               | 10%               | 12,9%              | 1,0        | 4%                | 0,6                     |
| Apenas em caso de complicação                                                                | 90%               | 87,1%              |            | 96%               |                         |
| Se perfuração femoral nos casos percutâneos (% centros)                                      |                   |                    |            |                   |                         |
| Em geral, implante de <i>stent</i> revestido autoexpansível ou balão-expansível              | 70%               | 78%                | 0,99       | 78%               | 0,54                    |
| Em geral, assistido por cirurgião vascular ou radiologista intervencionista                  | 30%               | 22%                |            | 22%               |                         |
| Dispositivo de proteção embólica de rotina (% centros)                                       | 0                 | 16%                | 0,02       | 0                 | 1,0                     |

Observação: <sup>#</sup> Valor de p dos centros LATAM20 em comparação aos resultados dos centros LATAM15. TAVI: implante transcater de válvula aórtica; ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico.

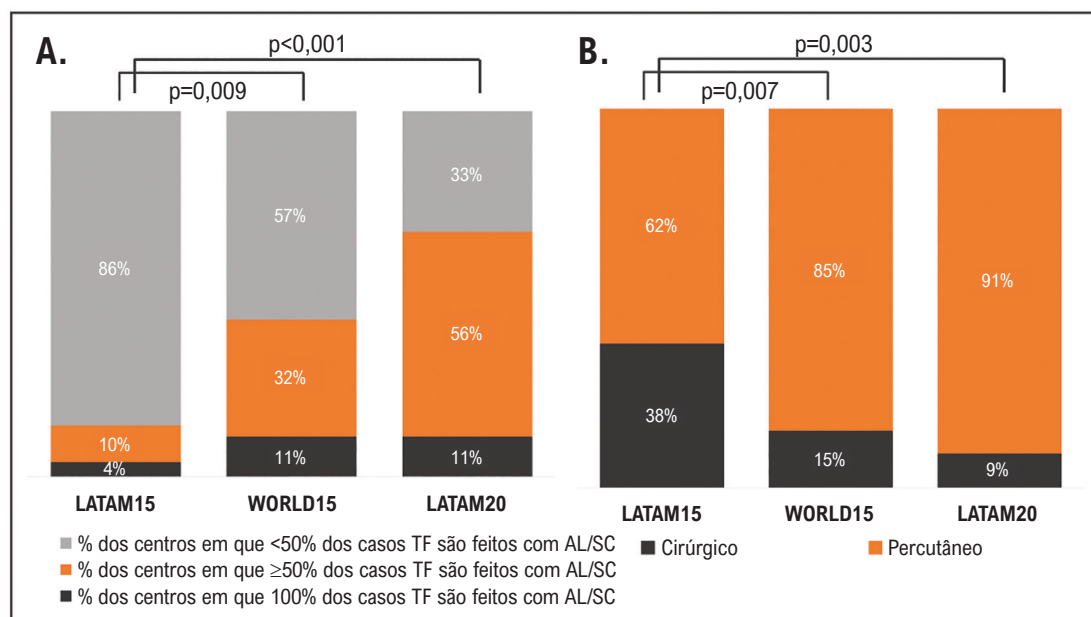
sem, sem uma alteração significativa deste cenário após 5 anos nos centros latino-americanos. Importante notar que, em 2015, apenas as válvulas cardíacas transcater Corevalve e Sapien XT estavam comercialmente disponíveis na América Latina para essas famílias de próteses. Em contraste, na pesquisa LATAM20, a maioria dos centros usou os sistemas Evolut R e Sapien 3. Os centros WORLD15 utilizaram mais rotineiramente a valvoplastia com pré-dilatação do que os centros LATAM15 e LATAM20 (Tabela 2). Nem os centros LATAM15, nem os LATAM20 relataram o uso de dispositivos de proteção embólica como rotina em comparação a 16% dos centros WORLD15 (Tabela 1).

#### Manejo pós-procedimento e seguimento

Os principais achados do manejo pós-procedimento são apresentados na Tabela 3. A manutenção de telemetria pós-TAVI variou muito entre as instituições, sem diferença

entre os centros LATAM15 e WORLD15 (72% vs. 59% durante 48 horas), embora tenha havido significativa redução nos centros LATAM20 (72% dos centros mantiveram telemetria por apenas 24 horas). Quando uma válvula autoexpansível foi implantada, os centros LATAM15 tenderam a remover o marca-passo temporário mais tarde do que os centros WORLD15 e LATAM20, não tendo sido observada diferença com as válvulas balão-expansíveis. A conduta inicial preferida no bloqueio atrioventricular transitório por todos os grupos foi manter o marca-passo temporário e observar, independentemente do tipo da válvula. Os centros também concordaram quanto à conduta em um novo bloqueio de ramo esquerdo, a maioria optando por manter a telemetria ou o marca-passo temporário por período mais longo enquanto se espera uma outra indicação de implante de marca-passo permanente (Tabela suplementar 5).

## Artigo Original



**Figura 5 – A)** Porcentagens de procedimentos transfemorais realizados com sedação consciente / anestesia local (% de centros). TF: transfemoral; AL: anestesia local; SC: sedação consciente. **B)** Tipo de acesso vascular realizado rotineiramente para casos transfemorais (% de centros).

**Tabela 2 – Comparação entre os grupos do tipo de válvula implantada na TAVI**

|                                                                       | LATAM15<br>(N=29) | WORLD15<br>(N=221) | valor de p | LATAM20<br>(N=46) | valor de p <sup>#</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|------------|-------------------|-------------------------|
| <b>Tipo de THV implantada de rotina (% centros)</b>                   |                   |                    |            |                   |                         |
| Válvula Corevalve                                                     | 86%               | 79%                |            | 91%               |                         |
| Válvula Sapien                                                        | 72%               | 84%                |            | 93%               |                         |
| Válvula Acurate                                                       | 10%               | 4%                 |            | 41%               |                         |
| Válvula Lotus                                                         | 3%                | 26%                |            | 11%               |                         |
| Válvula Portico                                                       | 0                 | 1%                 |            | 0                 |                         |
| Centros onde >50% dos casos recebem THV autoexpansível (% centros)    | 52%               | 33%                | 0,06       | 46%               | 0,64                    |
| <b>Valvoplastia com pré-dilatação por balão de rotina (% centros)</b> |                   |                    |            |                   |                         |
| Para válvulas auto-expansíveis                                        | 44%               | 50%                | 0,68       | 47%               | 0,81                    |
| Para válvulas balão-expansíveis                                       | 52%               | 68%                | 0,13       | 37%               | 0,23                    |
| Nenhum caso                                                           | 30%               | 14%                | 0,04       | 44%               | 0,32                    |

Observação: <sup>#</sup> P-valor dos centros LATAM20 em comparação aos resultados dos centros LATAM15. THV: válvula cardíaca transcater.

Quanto à terapia antitrombótica à alta hospitalar, na ausência de qualquer indicação de anticoagulação, DAPT com aspirina e clopidogrel foi a estratégia de escolha da maioria das instituições. Entretanto, nos últimos 5 anos, mais centros latino-americanos deram alta a seus pacientes em uso de apenas um agente antiagregante plaquetário (Figura 6). A duração da DAPT foi heterogênea, mas ~90% dos centros suspenderam um dos agentes em 6 meses.

Nos pacientes com indicação de anticoagulantes, a terapia antitrombótica variou consideravelmente, sendo a associação de um anticoagulante oral com apenas um antiagregante plaquetário a opção preferida pela maioria dos centros em todos os grupos. Nesses casos, a utilização dos novos anticoagulantes orais (NOAC) aumentou significativamente de 4% para 28% nos centros latino-americanos no período de 5 anos (Figura 6).

Tabela 3 – Comparação das respostas relacionadas ao manejo pós-procedimento entre os centros LATAM15, WORLD15 e LATAM20

|                                                                                                           | LATAM15<br>(N=29) | WORLD15<br>(N=221) | valor de p | LATAM20<br>(N=46) | valor de p <sup>#</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|------------|-------------------|-------------------------|
| Manutenção de telemetria após TAVI (% centro)                                                             |                   |                    |            |                   |                         |
| 24h                                                                                                       | 36%               | 20%                | 0,13       | 72%               | 0,002                   |
| 48h                                                                                                       | 36%               | 39%                |            | 24%               |                         |
| >48h                                                                                                      | 28%               | 41%                |            | 4%                |                         |
| Manutenção de MPT após THV autoexpansível (na ausência de bloqueio AV ou de novo distúrbio de condução)   |                   |                    |            |                   |                         |
| Remover sempre no final do procedimento                                                                   | 0                 | 11%                | 0,004      | 24%               | <0,001                  |
| Pelo menos 12-24h                                                                                         | 30%               | 40%                |            | 59%               |                         |
| Pelo menos 48h                                                                                            | 59%               | 27%                |            | 4%                |                         |
| Sem protocolo padrão                                                                                      | 11%               | 22%                |            | 13%               |                         |
| Manutenção de MPT após THV balão-expansível (na ausência de bloqueio AV ou de novo distúrbio de condução) |                   |                    |            |                   |                         |
| Remover sempre no final do procedimento                                                                   | 71%               | 46%                | 0,08       | 70%               | 0,17                    |
| Pelo menos 12-24h                                                                                         | 10%               | 24%                |            | 15%               |                         |
| Pelo menos 48h                                                                                            | 10%               | 6%                 |            | 0                 |                         |
| Sem protocolo padrão                                                                                      | 10%               | 24%                |            | 15%               |                         |
| Conduta para bloqueio AV transitório em THV autoexpansível (% centros)                                    |                   |                    |            |                   |                         |
| Implantação direta de marca-passo permanente                                                              | 4%                | 13%                | 0,31       | 7%                | 0,26                    |
| MPT e observação                                                                                          | 81%               | 66%                |            | 63%               |                         |
| A depender da existência de distúrbios de condução prévios                                                | 11%               | 14%                |            | 28%               |                         |
| Outra                                                                                                     | 4%                | 6%                 |            | 2%                |                         |
| Conduta para bloqueio AV transitório em THV balão-expansível (% centros)                                  |                   |                    |            |                   |                         |
| Implantação direta de marca-passo permanente                                                              | 4,5%              | 7%                 | 0,06       | 4%                | 0,04                    |
| MPT e observação                                                                                          | 87%               | 66%                |            | 63%               |                         |
| A depender da existência de distúrbios de condução prévios                                                | 0                 | 17%                |            | 26%               |                         |
| Outra                                                                                                     | 9%                | 10%                |            | 2%                |                         |

Observação: <sup>#</sup> Valor de p dos centros LATAM20 em comparação aos resultados dos centros LATAM15. TAVI: implante transcater de válvula aórtica; THV: válvula cardíaca transcater; bloqueio AV: bloqueio atrioventricular; MPT: marca-passo temporário.

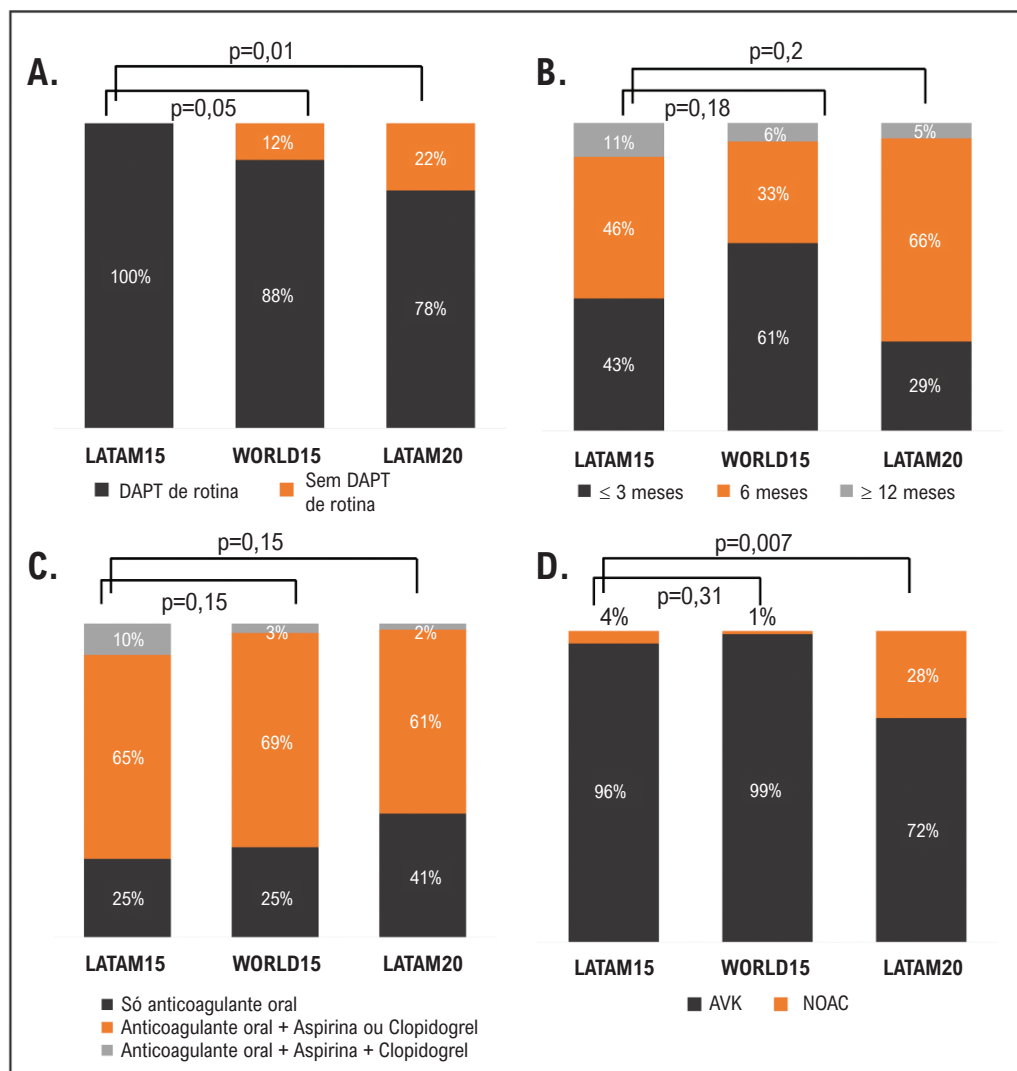
## Discussão

No presente estudo, as práticas contemporâneas de TAVI nos centros latino-americanos e suas mudanças entre 2015 e 2020 foram avaliadas, tendo para comparação o *status* das práticas nos centros de países desenvolvidos em 2015. Os principais achados foram os seguintes: 1) no geral, os centros latino-americanos apresentaram experiência cumulativa e volume anual de procedimentos muito menores do que os centros do resto do mundo; 2) houve aumento na proporção de pacientes de risco cirúrgico baixo e intermediário sendo tratados com TAVI na América Latina; 3) a adoção de abordagens minimalistas de TAVI aumentou nos centros latino-americanos de 2015 a 2020, uma tendência já observada nos centros de países desenvolvidos em 2015; 4) o manejo pós-procedimento variou consideravelmente entre as instituições, mas algumas alterações significativas na prática foram observadas nos centros latino-americanos durante

o período estudado, como redução no tempo de telemetria e da manutenção do marca-passo temporário após o procedimento, menor frequência de administração de DAPT na alta hospitalar e maior utilização de NOAC nos casos com recomendação clínica de anticoagulação.

## Volume por centro

Estudos recentes salientaram a importância do volume e da experiência do centro como indicadores na TAVI, relacionando-os a melhores desfechos clínicos e a mudanças nas técnicas/práticas de TAVI.<sup>8-11</sup> No presente estudo, observamos que o volume de procedimentos nos centros latino-americanos é ainda inferior ao dos países desenvolvidos. Mesmo em 2020, a mediana do número de procedimentos realizados nas instituições latino-americanas correspondeu a um terço daquela nos centros do resto do mundo 5 anos antes. Nossos dados corroboram uma estimativa de 2017



Fonte: Bernardi, 2022.

**Figura 6 – Terapia antitrombótica após TAVI.** A) DAPT de rotina após TAVI na ausência de outra indicação para anticoagulação (% de centros). DAPT: terapia dupla antiplaquetária; B) Duração rotineira da DAPT (% de centros); C) Terapia antitrombótica rotineira em casos com indicação de anticoagulação (% de centros); D. Tipo de anticoagulante oral utilizado quando há indicação de anticoagulação (% de centros). AVK: antagonista da vitamina K; NOAC: novos anticoagulantes orais.

sobre a dispersão geográfica da TAVI pelo mundo, mostrando que os países latino-americanos implantam, por 1 milhão de habitantes, menos de 10 válvulas, enquanto países como os Estados Unidos, França e Alemanha implantam mais de 100.<sup>12</sup> Ao se considerar a proporção de números de centros por habitantes idosos, essa discrepância é ainda mais evidente. Atualmente, estima-se que existam 200 centros ativos de TAVI na América Latina para uma população idosa de ~56 milhões (3,6 centros/milhão) vs. 698 centros nos Estados Unidos para ~52 milhões de idosos (13,4 centros/milhão), de acordo com o Registro Nacional de Dados Cardiovasculares.<sup>13,14</sup> Os fatores econômicos estão entre os motivos mais prováveis para explicar essa disparidade.

Nas últimas décadas, a despeito do crescimento econômico e da melhoria nos indicadores sociais, a desigualdade de riqueza persiste sendo um importante problema na América Latina, impactando de forma direta o bem-estar da população e os sistemas de saúde.<sup>15</sup> Países em desenvolvimento em geral ficam atrás dos mais ricos quanto à implementação de procedimentos médicos de alta tecnologia e custo em seus sistemas de saúde, o que é o caso da TAVI e da cirurgia cardiovascular em geral.<sup>16</sup> Com as alterações demográficas na América Latina tendendo ao envelhecimento populacional, espera-se que a demanda por TAVI aumente. Para que os sistemas de saúde deem conta dessa demanda, os governos e

líderes locais precisam encontrar maneiras de melhorar a custo-efetividade da TAVI no continente. A implementação de políticas para a redução dos custos dos procedimentos é fundamental, primeiramente ao reduzir os preços dos dispositivos que hoje representam, em média, ~70% do custo total do procedimento. Isso poderia ser obtido com o subsídio ou redução das taxas de importação, estimulando a vinda de mais indústrias médicas para a América Latina e criando incentivos para a fabricação local de próteses de alto custo, o que vem acontecendo no Brasil recentemente. Quanto à efetividade, o presente estudo sinaliza para a redução nas disparidades quanto às práticas atuais de TAVI entre países latino-americanos e do restante do mundo. Além disso, dados do registro brasileiro de TAVI de 2016 mostram desfechos clínicos em concordância com a literatura.<sup>17</sup> Essas boas práticas se devem principalmente a um importante apoio das sociedades e indústrias médicas locais, promovendo sessões científicas, treinamentos práticos e programas intensivos de *proctoring* na América Latina nos últimos anos.

### Manejo periprocedimento

Além da relação volume-desfecho, existe uma relação volume-prática, pois os centros com maior volume de TAVI alteram suas práticas rotineiras ao longo do tempo. Uma análise recente do registro norte-americano de terapia valvar transcatheter (TVT) sobre a curva de aprendizado de TAVI demonstra que, à medida que a experiência cumulativa da instituição progride, aumenta a probabilidade de os procedimentos de TAVI serem realizados com sedação consciente, anestesia local e acesso vascular totalmente percutâneo, a chamada abordagem minimalista.<sup>8,11</sup> A despeito da falta de dados definitivos na literatura mostrando que essas técnicas menos invasivas estão diretamente associadas com melhora nos desfechos clínicos duros,<sup>18-21</sup> com certeza elas representam um avanço na *expertise* desses 'heart teams'.

O presente estudo capturou este fenômeno. Em 2015, uma maior proporção de centros ao redor do mundo já havia adotado o uso rotineiro da TAVI minimalista em comparação aos centros latino-americanos. Interessante notar que, após 5 anos, embora os centros latino-americanos continuem com baixos volumes de procedimentos em geral, com mediana de apenas 16 casos por ano, essas técnicas mais atuais vêm sendo consistentemente incorporadas. A proporção de centros que realizaram mais de metade dos casos com anestesia local e sedação consciente aumentou cerca de seis vezes. Tendência similar foi observada no registro TVT nos últimos anos, com relato de aumento consistente dos procedimentos com sedação consciente, atualmente correspondendo a 64% dos casos da América do Norte.<sup>22</sup> Da mesma forma, abordagem totalmente percutânea como prática rotineira aumentou de 62% para 91% nos centros latino-americanos, mostrando que a prática de TAVI está evoluindo no continente a despeito das limitações para aumentar o volume de procedimentos.

### Manejo pós-procedimento e seguimento

O manejo pós-procedimento adequado é outro fator fundamental, ainda que por vezes negligenciado, num programa de TAVI. Importante salientar que, a maioria dos ensaios clínicos até o momento visou avaliar aspectos do procedimento de

TAVI. Consequentemente, há escassez de dados definitivos sobre a melhor conduta em relação aos pacientes após o procedimento. Não é de surpreender que o presente estudo mostre heterogeneidade na prática entre os centros nesse aspecto. No entanto, algumas mudanças significativas na prática foram observadas nos centros latino-americanos nos últimos 5 anos. Houve menos prescrição rotineira de DAPT na alta hospitalar e utilização mais frequente de NOAC para pacientes com indicação de anticoagulação. Tais mudanças na prática podem ser atribuídas a dados publicados entre as duas pesquisas mostrando o potencial benefício da terapia antiplaquetária oral única na redução de complicações de sangramento<sup>23</sup> e ao uso mais disseminado de NOAC na cardiologia em geral, devido ao melhor perfil de segurança nos pacientes idosos. No entanto, o regime antitrombótico ótimo e a utilização de NOAC após TAVI permanecem em debate, particularmente após os resultados desanimadores de um grande ensaio randomizado recente testando a rivaroxabana no pós-TAVI.<sup>24</sup> Portanto, dados de ensaios clínicos randomizados futuros são necessários para definir o melhor manejo pós-procedimento.

Por fim, a progressão das práticas de TAVI na América Latina revela que mesmo os centros dos países em desenvolvimento e com menores volumes podem acompanhar a rápida evolução nessa área. Isso tem sido catalisado graças ao grande engajamento das sociedades médicas na disseminação do conhecimento na América Latina. No Brasil, por exemplo, adotou-se uma certificação formal de TAVI desde 2017. Através de programas educacionais multifacetados e em vários níveis, o país já treinou mais de 700 cardiologistas. Da mesma forma, iniciativas similares foram adotadas em outros países, como Argentina, Chile, Colômbia e México. Todos esses esforços contribuíram para o aumento do número de novos centros que realizam TAVI na América Latina e desempenharam papel significativo no desenvolvimento das técnicas mais modernas e na adesão às mesmas. Entretanto, muito há que se fazer para que se continue a diminuir a lacuna em relação aos países desenvolvidos. À medida que aumenta o número de centros de TAVI, será necessário expandir a supervisão e fornecer programas de educação médica continuada. Na era pós-COVID-19, inovações, como telemonitoramento, podem ter valor inestimável. A criação de programas de simulação virtual para reduzir a curva de aprendizado dos centros/operadores de baixo volume parece outra opção atraente.<sup>25</sup> Por fim, melhorar a publicação de conteúdo científico pelos centros latino-americanos se faz necessário, além da criação de bancos de dados de abrangência nacional nos países latino-americanos para determinar os reais desfechos clínicos e definir as potenciais oportunidades de melhoria.

### Limitações

Embora este estudo tenha sido uma oportunidade única para capturar variações na prática entre centros e regiões do mundo, assim como as mudanças nos centros latino-americanos nos últimos 5 anos, algumas limitações devem ser mencionadas. Primeiramente, este foi um estudo baseado numa pesquisa voluntária autorrelatada, estando propenso a viés. Seus resultados podem sub- ou superestimar a verdadeira realidade dos centros participantes. Relatos sobre as diferenças nas características de base dos pacientes tratados

## Artigo Original

em cada centro, que poderiam influenciar a adoção de práticas diferentes, não estavam disponíveis. Além disso, o estudo não incluiu informação sobre desfechos clínicos. Portanto, não se pode concluir se as diferenças na prática impactaram os desfechos dos pacientes. Ademais, há grande heterogeneidade entre os países, as regiões e as instituições latino-americanas. É difícil supor que uma pesquisa possa representar com precisão a realidade de todo o continente, a despeito da estimativa de que ~15% do total de centros latino americanos de TAVI participaram da última pesquisa. De toda forma, os resultados do presente manuscrito indicam a direção em que seguimos e as lacunas que ainda precisam ser preenchidas, além de servirem como guia para os centros de menor experiência na definição de seus protocolos institucionais. Por fim, como a pesquisa WRITTEN não foi reconduzida no resto do mundo no período 2019-2020, não foi possível fazer uma comparação direta da prática de TAVI atual na América Latina com a de outros centros.

## Conclusão

Em conclusão, diferenças referente às práticas de TAVI existem entre os países latino americanos e países mais desenvolvidos, havendo um atraso de pelo menos 5 anos na adoção disseminada de algumas técnicas mais modernas na América Latina. Algumas dessas diferenças na prática de TAVI parecem ligadas ao menor volume de procedimentos nos centros latino-americanos, enquanto outras podem estar meramente associadas à falta de consenso global e variabilidade regional. Entretanto, a lacuna parece estar diminuindo, pois a relação volume de procedimentos/desenvolvimento das práticas de TAVI tem se transformado nos últimos anos através da adoção de técnicas mais refinadas mesmo pelos centros latino-americanos de menor volume. De toda maneira, estudos futuros no continente serão necessários para avaliar o impacto de tais mudanças na prática sobre os desfechos clínicos dos pacientes.

## Referências

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232.
2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
3. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31. doi: 10.1056/NEJMoa1700456.
4. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
5. Brito FS Jr, Carvalho LA, Sarmento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, et al. Outcomes and Predictors of Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results of the Brazilian Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(5):153-62. doi: 10.1002/ccd.25778.
6. Dager AE, Nuis RJ, Caicedo B, Fonseca JA, Arana C, Cruz L, et al. Colombian Experience with Transcatheter Aortic Valve Implantation of Medtronic CoreValve. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(3):351-8.
7. Cerrato E, Nombela-Franco L, Nazif TM, Eltchaninoff H, Søndergaard L, Ribeiro HB, et al. Evaluation of Current Practices in Transcatheter Aortic Valve Implantation: The WRITTEN (WoRldwIde TAVI ExperiNce) Survey. *Int J Cardiol*. 2017;228:640-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.104.
8. Carroll JD, Vemulapalli S, Dai D, Matsouaka R, Blackstone E, Edwards F, et al. Procedural Experience for Transcatheter Aortic Valve Replacement and Relation to Outcomes: The STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):29-41. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.056.
9. Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, Li Z, Dai D, Kosinski AS, et al. Procedural Volume and Outcomes for Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2541-50. doi: 10.1056/NEJMsa1901109.
10. Wassef AWA, Rodes-Cabau J, Liu Y, Webb JG, Barbanti M, Muñoz-García AJ, et al. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(17):1669-79. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.044.
11. Russo MJ, McCabe JM, Thourani VH, Guerrero M, Genereux P, Nguyen T, et al. Case Volume and Outcomes After TAVR with Balloon-Expandable Prostheses: Insights from TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):427-40. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.031.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bernardi FLM, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Cerrato E, Nazif T, Rodes-Cabau J; Obtenção de dados: Bernardi FLM, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Cerrato E, Maluenda G, Nazif T, Lemos PA, Szejtman M, Lamelas P, Echeverri D, Brito Jr. FS, Mangione JA, Søndergaard L, Rodes-Cabau J; Análise e interpretação dos dados: Bernardi FLM, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Cerrato E; Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Bernardi FLM, Ribeiro HB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bernardi FLM, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Cerrato E, Maluenda G, Nazif T, Lemos PA, Szejtman M, Lamelas P, Echeverri D, Lopes MACQ, Brito Jr. FS, Abizaid AA, Mangione JA, Eltchaninoff H, Søndergaard L, Rodes-Cabau J.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Fernando Luiz de Melo Bernardi pelo Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## Aprovação ética e consentimento informado

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

12. Pilgrim T, Windecker S. Expansion of Transcatheter Aortic Valve Implantation: New Indications and Socio-Economic Considerations. *Eur Heart J*. 2018;39(28):2643-5. doi: 10.1093/eurheartj/ehy228.
13. National Cardiovascular Data Registry. Washington: American College of Cardiology. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://www.ncdr.com/WebNCDR/tvt/publicpage>.
14. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World population ageing 2019: Highlights. v. 40, New York: Department of Economic and Social Affairs; 2019. p.40-1307.
15. United Nations. Inequality Matters: Report on the World Social Situation. New York: Department of Economic and Social Affairs; 2013.
16. Reichert HA, Rath TE. Cardiac Surgery in Developing Countries. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49(2):98-106.
17. Bernardi FL, Ribeiro HB, Carvalho LA, Sarmento-Leite R, Mangione JA, Lemos PA, et al. Direct Transcatheter Heart Valve Implantation Versus Implantation with Balloon Predilatation: Insights from the Brazilian Transcatheter Aortic Valve Replacement Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(8):e003605. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003605.
18. Holper EM, Kim RJ, Mack M, Brown D, Brinkman W, Herbert M, et al. Randomized Trial of Surgical Cutdown Versus Percutaneous Access in Transfemoral TAVR. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(3):457-64. doi: 10.1002/ccd.25002.
19. Mayr NP, Michel J, Bleiziffer S, Tassani P, Martin K. Sedation or General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). *J Thorac Dis*. 2015;7(9):1518-26. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.21.
20. Husser O, Fujita B, Hengstenberg C, Frerker C, Beckmann A, Möllmann H, et al. Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The German Aortic Valve Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(6):567-78. doi: 10.1016/j.jcin.2017.12.019.
21. Bernardi FL, Gomes WF, Brito FS Jr, Mangione JA, Sarmento-Leite R, Siqueira D, et al. Surgical Cutdown Versus Percutaneous Access in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights from the Brazilian TAVI Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(3):501-5. doi: 10.1002/ccd.25820.
22. Butala NM, Chung M, Secemsky EA, Manandhar P, Marquis-Gravel G, Kosinski AS, et al. Conscious Sedation Versus General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Replacement: Variation in Practice and Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(11):1277-87. doi: 10.1016/j.jcin.2020.03.008.
23. Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Del Blanco BG, Pelletier M, Webb JG, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(13):1357-65. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.014.
24. Dargas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020 Jan 9;382(2):120-9.
25. Aggarwal S, Choudhury E, Ladha S, Kapoor P, Kiran U. Simulation in cardiac catheterization laboratory: Need of the hour to improve the clinical skills. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(3):521-6.

#### \*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

## TAVI na América Latina – Chegaremos Lá!

*Transcatheter Aortic Valve Implant in Latin America – We will Get There!*

Silvio Gioppato<sup>1</sup> e Rodrigo Modolo<sup>2</sup>

Departamento de Medicina Interna – Divisão de Cardiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas – UNICAMP,<sup>1</sup> Campinas, SP – Brasil

Boston Scientific Corporation,<sup>2</sup> Maple Grove – EUA

Minieditorial referente ao artigo: Evolução e Estado Atual das Práticas de Implante Transcateter de Válvula Aórtica na América Latina – estudo WRITTEN LATAM

A exemplo da intervenção coronária percutânea, o Implante Transcateter de Válvula Aórtica (TAVI) caminha a passos largos na direção de superar a abordagem cirúrgica e se tornar o procedimento predominante no tratamento da estenose aórtica. Desde o primeiro implante percutâneo feito pela equipe do Dr. Alain Cribier, que completa 2 décadas este ano, o TAVI vem demonstrando, estudo após estudo, robustas evidências da sua eficácia e segurança.<sup>1</sup> Em cada etapa desta jornada, os desafios foram sendo sucessivamente superados tanto pelo aperfeiçoamento dos dispositivos como pelos aprendizados adquiridos pelos operadores, o que permitiu avançar de forma consistente do cenário do risco cirúrgico proibitivo até o de baixo risco em pouco mais de 15 anos.<sup>2-7</sup> E a evolução é ininterrupta<sup>8-10</sup> – estudos em andamento investigam a expansão do TAVI para populações de pacientes jovens, valva aórtica bicúspide, assintomáticos e mesmo na insuficiência aórtica pura.

Hoje a pergunta de 1 milhão de dólares é sobre a durabilidade dos dispositivos que, em parte, começa a ser respondida. Em 2019, Thyregod et al.,<sup>11</sup> publicaram o resultado de 5 anos do estudo NOTION (The Nordic Aortic Valve Intervention Trial) mostrando não haver diferenças tanto no objetivo primário composto de morte por qualquer causa, AVC ou infarto (TAVR 38% x SAVR 36%;  $p=0,86$ ) como nos eventos individuais. Mais recentemente, no congresso do American College of Cardiology (ACC 2022), Michael Reardon apresentou os resultados de 5 anos combinando os estudos CoreValve US Pivotal e SURTAVI mostrando que em pacientes de risco intermediário ou alto a taxa de deterioração estrutural da válvula foi significativamente menor no grupo TAVI comparado ao grupo cirúrgico (2,57% x 4,38%;  $p=0,0095$ ). Mas esses dados ainda são insuficientes para responder se o TAVI será o Padrão Ouro no tratamento das doenças da valva aórtica, independentemente de etiologia, idade ou tipo de disfunção.

### Palavras-chave

Estenose da Valva Aórtica; Valva Aórtica/anormalidades; Substituição da Valva Aórtica; Transcateter/métodos; Intervenção Coronária Percutânea/métodos.

#### Correspondência: Rodrigo Modolo •

Boston Scientific Corporation – 1 Scimed Place, Maple Grove, MN 55311 – Minnesota, USA.

E-mail: modolo.rodrigo@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220325>

Aspecto também importante é o financiamento da tecnologia. Sempre que surge um avanço tecnológico com segurança e eficácia comprovadas por estudos clínicos, ocorre um choque entre evidência e custo da tecnologia, gerando um debate que acaba consumindo tempo entre a consolidação das evidências e a incorporação da tecnologia aos sistemas de saúde do mundo todo. Contudo, nos países em desenvolvimento, esse embate é ainda mais alongado, criando um paradoxo no qual a tecnologia está presente na prática médica, mas inacessível à maior parte da população por anos. Tal descompasso estabelece um distanciamento entre as realidades dos países desenvolvidos e em desenvolvimento no que tange ao volume de procedimentos, número de centros capacitados, expertise dos operadores e a disponibilidade de diferentes dispositivos.

Com olhar voltado para o tema, nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Bernardini et al.,<sup>12</sup> buscaram como objetivo primário comparar a prática da TAVI entre centros latino-americanos e do resto do mundo a partir de dados da pesquisa WRITTEN 2015 que abarcou 250 centros no mundo todo, sendo 29 na América Latina (AL), aqui representados como LATAM 15, e 221 nos demais países e continentes (WORLD 15). A pesquisa consistiu num questionário composto por 59 perguntas abrangendo diferentes domínios do TAVI que foi enviado para diversos centros no mundo todo, cuja decisão de participação foi espontânea e voluntária. Como objetivo secundário os autores buscaram avaliar também a evolução na prática da TAVI na AL após 5 anos através de uma nova rodada do questionário no continente em 2020 (LATAM 20).

Os resultados não surpreendem quando comparados ao resto do mundo, sendo observado que na AL a experiência cumulativa e o volume anual de procedimentos foram muito menores (mediana 34 vs. 200;  $p<0,001$ ) refletindo o hiato existente entre países desenvolvidos e aqueles em desenvolvimento. Entretanto, há um lado positivo observado neste estudo que mostra uma aproximação das práticas dos centros LATAM 20 com os centros WORLD 15. Vale destacar o crescimento, mesmo sem atingir diferença estatística, de quase duas vezes no volume de procedimentos dos centros LATAM 20 comparado aos LATAM 15 (mediana 62 vs. 34;  $p=0,08$ ), o aumento significativo na proporção de pacientes de risco cirúrgico intermediário e baixo (15,2% vs. 21,2% e 2,2% vs. 6,4%, respectivamente,  $p=0,04$ ) e o aumento significativo no número de centros realizando procedimentos transfemorais com sedação consciente/anestesia local (LATAM 15 4% x

LATAM 20 11%;  $p < 0,001$ ). A aproximação das práticas também aparece nas condutas peri e pós-procedimento e de seguimento, as quais nos centros LATAM 20 estão em compasso com aquelas observadas nos centros WORLD 15.

O fato de os achados estarem lastreados em informações retrospectivas, fornecidas por meio de questionários facultativos e não compulsórios, fragilizam a extrapolação das interpretações. Mas não enfraquecem a visão de que o descompasso entre a AL e o resto do mundo existe e precisa ser considerado pelas autoridades de saúde pública

desses países. Os autores também reforçam a importância do trabalho de educação continuada desenvolvido pelas sociedades médicas em parceria com a indústria para o crescimento e aperfeiçoamento consistente da técnica no nosso meio.

### Conflito de interesse

Dr. Modolo é empregado da Boston Scientific Corporation (EUA), fabricante das válvulas Acurate.

## Referências

1. Cribier A. Commemorating the 15-year anniversary of TAVI: insights into the early stages of development, from concept to human application, and perspectives. *EuroIntervention*. 2017;13(1):29-37. doi: 10.4244/EIJV13I1A3.
2. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8. doi: 10.1056/NEJMoa1400590.
3. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232.
4. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
5. Melo P, Modolo R. The Role of Inflammation in Post-TAVI Outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2021;117(5):1028-9. doi: 10.36660/abc.20210809.
6. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380(18):1706-15. doi: 10.1056/NEJMoa1816885.
7. Soeiro AM, Cardozo FA, Guimaraes PO, Pereira MP, Souza PVR, Boros GAB, et al. Patient in Cardiorespiratory Arrest - Is it Possible to Perform Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) in this Scenario? *Arq Bras Cardiol* 2021;117(2):404-6. doi: 10.36660/abc.20201097.
8. Bourantas CV, Modolo R, Baumbach A, Sondergaard L, Prendergast BD, Ozkor M, et al. The evolution of device technology in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2019;14(18):e1826-e1833. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01048.
9. Serruys PW, Kawashima H, Chang CC, Modolo R, Wang R, de Winter RJ, et al. Chronic haemodynamic performance of a biorestorative transcatheter heart valve in an ovine model. *EuroIntervention*. 2021;17(12):e1009-e1018. doi: 10.4244/EIJ-D-21-00386.
10. Modolo R, Chang CC, Abdelghani M, Kawashima H, Ono M, Tateishi H, et al. Quantitative Assessment of Acute Regurgitation Following TAVR: A Multicenter Pooled Analysis of 2,258 Valves. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13(11):1303-11. doi: 10.1016/j.jcin.2020.03.002.
11. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients. *Circulation*. 2019 Feb 1. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036606.
12. Bernardi FLM, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Cerrato E, Maluenda G, Nazif T, et al. Evolução e Estado Atual das Práticas de Implante Transcateter de Válvula Aórtica na América Latina – estudo WRITTEN LATAM. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(6):1085-1096.



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

# A Curva Volume-Tempo Obtida pela Ecocardiografia Tridimensional na Cardiomiopatia Chagásica: Análise do Mecanismo das Adaptações Hemodinâmicas

*The Volume-Time Curve by Three-Dimensional Echocardiography in Chagas Cardiomyopathy: Insights into the Mechanism of Hemodynamic Adaptations*

Airandes de Sousa Pinto,<sup>1,2</sup> Maria Carmo Pereira Nunes,<sup>3</sup> Carlos Alberto Rodrigues,<sup>2</sup> Bráulio Muzzi Ribeiro de Oliveira,<sup>4</sup> João da Rocha Medrado Neto,<sup>1</sup> Timothy C. Tan,<sup>5</sup> Manoel Otavio da Costa Rocha<sup>3</sup>

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>1</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Estadual de Feira de Santana,<sup>2</sup> Feira de Santana, BA – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>3</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG,<sup>4</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

University of Western Sydney – Department of Cardiology,<sup>5</sup> Penrith South, New South Wales – Austrália

## Resumo

**Fundamento:** A ecocardiografia tridimensional (ECO 3D) permite a geração de uma curva volume-tempo representativa das alterações no volume ventricular esquerdo (VE) ao longo de todo o ciclo cardíaco.

**Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo demonstrar as adaptações hemodinâmicas presentes na cardiomiopatia chagásica (CC) por meio das medidas de volume e fluxo obtidas pela curva volume-tempo por ECO 3D.

**Métodos:** Vinte pacientes com CC e 15 indivíduos saudáveis foram incluídos prospectivamente em um estudo de desenho transversal. Realizou-se ECO 3D em todos os indivíduos e as curvas volume-tempo do VE foram geradas. O fluxo foi obtido pela primeira derivada da curva volume-tempo por meio do software MATLAB. A significância estatística foi definida com  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Embora os pacientes com CC tivessem menor fração de ejeção do VE em comparação com o grupo controle ( $29,8 \pm 7,5$  vs.  $57,7 \pm 6,1$ ,  $p < 0,001$ ), o volume ( $61,5 \pm 25,2$  vs.  $53,8 \pm 21,0$ ,  $p = 0,364$ ) e o fluxo de ejeção máximo durante a sístole ( $-360,3 \pm 147,5$  vs.  $-305,6 \pm 126,0$ ,  $p = 0,231$ ) mostraram-se semelhantes entre os grupos. Da mesma forma, o fluxo máximo na fase de enchimento inicial e durante a contração atrial mostrou-se semelhante entre os grupos. Um aumento na pré-carga expressa pelo volume diastólico final do VE ( $204,8 \pm 79,4$  vs.  $93,0 \pm 32,6$ ),  $p < 0,001$  pode manter o fluxo e o volume ejetado semelhantes aos dos controles.

**Conclusão:** Com uma ferramenta não invasiva, demonstramos que o aumento no volume diastólico final do VE pode ser o principal mecanismo de adaptação que mantém o fluxo e o volume ejetado no cenário de disfunção sistólica ventricular esquerda severa.

**Palavras-chave:** Ecocardiografia Tridimensional; Fibrilação Atrial; Volume ejetado; Cardiopatia Chagásica; Lei de Frank-Starling.

## Abstract

**Background:** Three-dimensional echocardiography (3D ECHO) allows the generation of a volume-time curve representative of changes in the left ventricular (LV) volume throughout the entire cardiac cycle.

**Objective:** This study aims to demonstrate the hemodynamic adaptations present in Chagas cardiomyopathy (CC) by means of the volume and flow measurements obtained by the volume-time curve by 3D ECHO.

**Methods:** Twenty patients with CC and 15 healthy subjects were prospectively enrolled in a cross-sectional design study. 3D ECHO was performed in all subjects and the volume over time curves of the LV was generated. The flow was obtained by the first derivative of the volume-time curve using the software MATLAB. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**Correspondência:** Maria do Carmo P. Nunes •

Departamento de Medicina Interna - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - Av. Professor Alfredo Balena, 190. CEP 30130-100, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: mcarmo@waymail.com.br

Artigo recebido em 09/12/2020, revisado em 05/07/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201308>

**Results:** Although CC patients had lower LV ejection fraction compared to the control group ( $29.8 \pm 7.5$  vs.  $57.7 \pm 6.1$ ,  $p < 0.001$ ), stroke volume ( $61.5 \pm 25.2$  vs.  $53.8 \pm 21.0$ ,  $p = 0.364$ ) and maximum ejection flow during systole ( $-360.3 \pm 147.5$  vs.  $-305.6 \pm 126.0$ ,  $p = 0.231$ ) were similar between the groups. Likewise, the maximum flow in the early diastolic filling phase and during atrial contraction was similar between groups. An increase in preload expressed by LV end diastolic volume ( $204.8 \pm 79.4$  vs.  $93.0 \pm 32.6$ ,  $p < 0.001$ ) may maintain the flow and stroke volumes similar to the controls.

**Conclusion:** Using a non-invasive tool, we demonstrated that an increase in LV end-diastolic volume may be the main adaptation mechanism that maintains the flow and stroke volumes in the setting of severe LV systolic dysfunction.

**Keywords:** Echocardiography, Three Dimensional Echocardiogram; Atrial Fibrillation; Stroke Volume; Chagas Cardiomyopathy; Frank-Starling Law.

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

## Introdução

Os métodos atuais de ecocardiografia bidimensional (2D) para avaliação do volume ventricular esquerdo (VE) são limitados pela variabilidade inter-observador e por premissas geométricas.<sup>1</sup> O advento da ecocardiografia tridimensional (ECO 3D) permitiu que os volumes ventriculares fossem avaliados sem o uso de quaisquer premissas geométricas, permitindo a geração de uma curva volume-tempo representativa das alterações no volume do VE ao longo de todo o ciclo cardíaco, estando, portanto, muito menos sujeitos à variabilidade do observador devido à detecção semiautomática das bordas do VE.<sup>2</sup> No entanto, atualmente, o ECO 3D vir usado para a avaliação morfológica das estruturas cardíacas, a avaliação hemodinâmica ainda é realizada por meio de variáveis ecocardiográficas 2D, incluindo dimensão e velocidade na equação da continuidade. Embora as medidas uniplanares das dimensões VE sejam rotineiramente usadas para avaliar o aumento da câmara cardíaca, as medidas de volume 3D representam melhor a dilatação geral da câmara.<sup>1</sup> Além disso, as medidas do fluxo instantâneo dentro de uma câmara cardíaca podem ser obtidas usando dados da primeira derivada das curvas de volume.

Esta abordagem não invasiva para a caracterização da dilatação das câmaras cardíacas não foi estudada em pacientes com cardiomiopatia chagásica. Portanto, este estudo tem como objetivo demonstrar as adaptações hemodinâmicas presentes na cardiomiopatia chagásica por meio das medidas de volume e fluxo obtidas pela curva volume-tempo por meio da ecocardiografia 3D.

## Métodos

Um total de 44 pacientes com cardiomiopatia chagásica foram inicialmente recrutados para o estudo. Foram excluídos pacientes com hipertensão arterial, fibrilação atrial, cardiopatia valvar, cardiopatia congênita, pericardiomiopatia e portadores de marca-passo. Com base nesses critérios de exclusão, 24 pacientes foram excluídos e 20 pacientes foram incluídos no estudo (fluxograma do estudo, Figura 1). Os participantes do grupo controle não apresentavam histórico clínico de doença cardiovascular. Os exames clínico e ecocardiográfico estavam normais.

Definiu-se cardiomiopatia chagásica como presença de fração de ejeção VE menor ou igual a 54% e diâmetro diastólico final VE maior que 56 mm.

O estudo ecocardiográfico foi realizado por um único examinador, utilizando-se ecocardiógrafo IE 33-Philips de acordo com o protocolo da Sociedade Americana de

Ecocardiografia.<sup>3</sup> Realizou-se ecocardiografia tridimensional em todos os participantes com um transdutor X3-1. As curvas volume-tempo do ventrículo esquerdo foram geradas pelo software próprio Qlab (Figura 2, A). Essas curvas geraram o volume diastólico final ventricular esquerdo, o volume sistólico final ventricular esquerdo e o volume sistólico. A curva de volume foi criada em intervalos de cerca de 03 ms. O software MATLAB versão R2017a gerou um polinômio ajustado para a curva de volume ventricular esquerda (Figura 2, B). A correlação entre as curvas de volume geradas pelo Qlab e o polinômio obtido pelo Matlab apresentou  $r \geq 0,99$  em todos os pacientes.

Os valores de fluxo durante o ciclo cardíaco (Figura 2, C) foram obtidos pela primeira derivada do polinômio representativo da curva de volume.

Para nossa análise, utilizamos o fluxo máximo durante a sístole, enchimento precoce e contração atrial (Figura 2, C). Além disso, calculamos a razão entre o fluxo sistólico máximo e volume diastólico final ventricular esquerdo (QS/VDFVE) (Figura 2, D).

## Análise estatística

O estudo foi projetado para atingir 95% de poder para detectar uma redução de 50% na razão entre o pico do fluxo sistólico instantâneo (QS) e o volume diastólico final VE em pacientes com cardiomiopatia chagásica em comparação com o grupo controle com base nos valores obtidos por Marshall et al. ( $n_1 = 12$ ,  $n_2 = 10$ , média  $x_1 = 3,4 \text{ seg}^{-1}$  e  $x_2 = 1,22 \text{ seg}^{-1}$ ).<sup>4</sup> Portanto, considerando um erro alfa de 0,05 e uma razão paciente: controle de 1, obteve-se uma amostra de 3 pacientes e 3 controles. Para os cálculos, utilizou-se o software G Power versão 3.1.

Utilizou-se o teste do qui-quadrado para comparar as variáveis categóricas entre os grupos. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão ou como mediana ou intervalo interquartil se apresentassem distribuição não normal. Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade das variáveis.

Utilizou-se o teste t de Student não pareado para comparar variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para comparar variáveis com distribuição não normal entre os grupos.

As correlações foram realizadas pelo método de Pearson. A significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ . Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

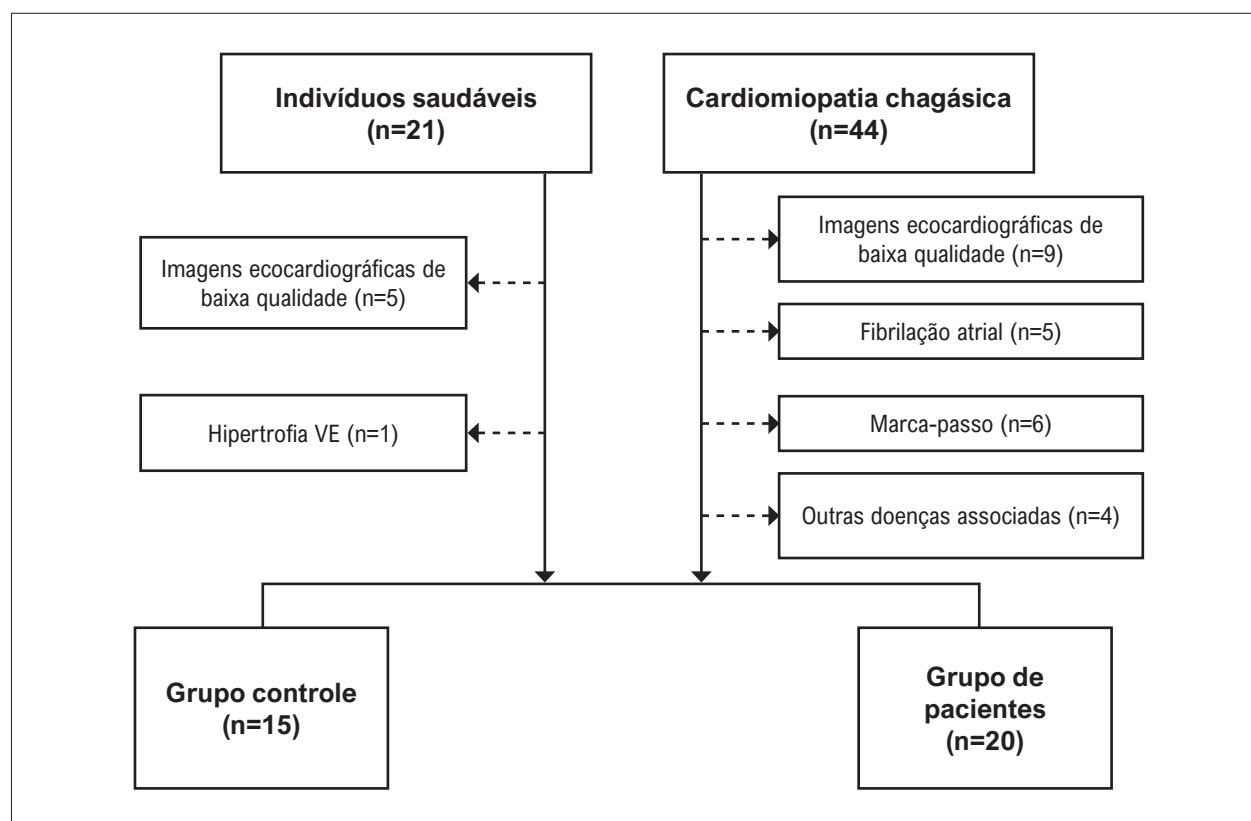


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

O Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE:48354315.8.3001.5091) aprovou o estudo, e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes.

## Resultados

Vinte pacientes com CC, idade média de  $45 \pm 12$ , 55% do sexo masculino, foram comparados com 15 controles saudáveis pareados por sexo e idade. Não houve diferença de sexo entre pacientes e controles. As características ecocardiográficas da população estudada encontram-se na tabela 1. A maioria dos pacientes (70%) apresentava dispnéia aos esforços, em tratamento para insuficiência cardíaca, principalmente com inibidores da enzima conversora da angiotensina e betabloqueadores (Tabela 2).

A frequência cardíaca (batimentos por minuto) foi semelhante entre a cardiomiopatia chagásica e o grupo controle —  $62,4 \pm 10,2$  vs.  $66,1 \pm 11,0$ ,  $p=0,3$ , respectivamente.

Os pacientes com CC apresentaram maiores volumes diastólico e sistólico final de VE e menor fração de ejeção VE, em comparação ao grupo controle. No entanto, o volume ejetado e o fluxo de ejeção máximo durante a sístole (QS) foram semelhantes entre os grupos. Houve uma forte correlação entre o QS e o volume sistólico:  $r=0,91$ ,  $p<0,001$ .

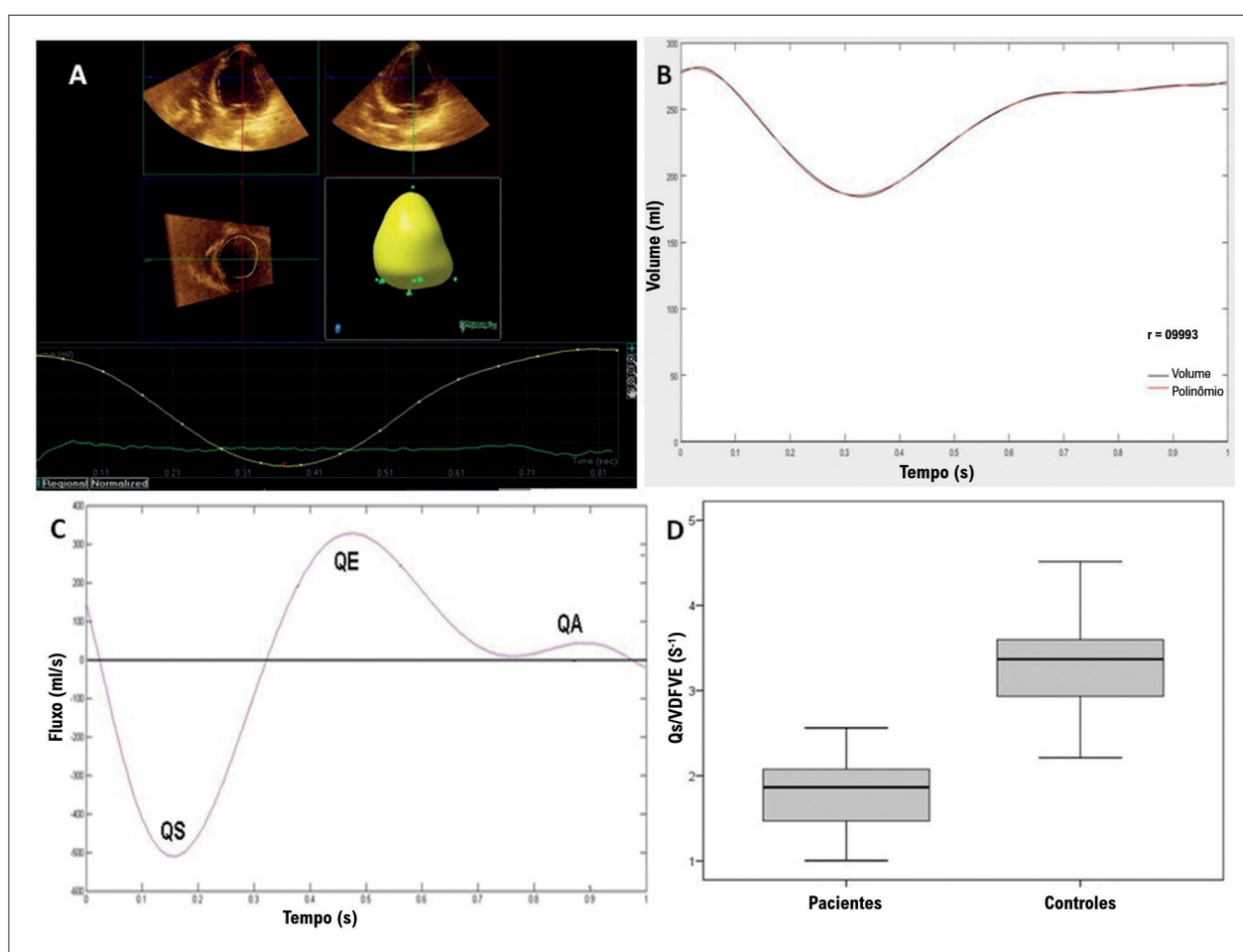
O grupo CC apresentou uma razão QS/volume diastólico final do VE menor em comparação com os controles (Figura 2, D). A razão QS/volume diastólico final do VE apresentou forte correlação com a fração de ejeção:  $r=0,89$ ,  $p<0,001$ .

A avaliação por Doppler da velocidade mitral não mostrou nenhuma diferença em E, A, razão E/A e tempo de desaceleração da onda E. Como esperado, os pacientes com CC apresentaram aumento da pré-carga em comparação ao grupo controle, demonstrado pelo aumento do volume diastólico final do VE e da razão E/e'.

O fluxo máximo na fase de enchimento passivo e precoce (QE) e durante a contração atrial (QA) se mostrou semelhante entre pacientes e controles.

## Discussão

Em nosso estudo, avaliamos as adaptações hemodinâmicas do VE na CC por meio de curvas de volume e fluxo por ecocardiografia 3D em comparação a um grupo controle. Embora os pacientes com CC tivessem função sistólica VE severa com fração de ejeção de 30%, o volume ejetado foi semelhante ao grupo controle. Essa discrepância pode ser explicada pelos mecanismos adaptativos que ocorrem na disfunção sistólica crônica do VE.<sup>5,6</sup> O ventrículo com baixa fração de ejeção, mas com volume diastólico final elevado, ejeta a mesma quantidade



**Figura 2** – A) Curva de volume do ventrículo esquerdo gerada pelo software Qlab em paciente com cardiomiopatia chagásica. B) Representação da curva de volume do ventrículo esquerdo, em preto, gerada pelo software Qlab e o intervalo do polinômio gerado pelo software MATLAB, em vermelho. C) Curva de fluxo obtida em paciente com cardiomiopatia chagásica durante o ciclo cardíaco. Valores negativos ocorrem durante a sístole e valores positivos durante a diástole. QS= Fluxo sistólico máximo absoluto, QE= fluxo de pico durante o enchimento ventricular esquerdo precoce. QA = pico de fluxo durante a contração atrial. D) Boxplot do valor absoluto do volume diastólico final do QS/VE de acordo com o grupo de estudo.

de sangue que um ventrículo com volume diastólico final e fração de ejeção normais.<sup>7</sup> Isso se deve à preservação do mecanismo de Frank-Starling na CC em repouso, o que está de acordo com os achados de Holubasch et al.<sup>5</sup>

A ecocardiografia tridimensional permite a medição não invasiva da pré-carga, apresentando alta precisão. O volume diastólico final do VE é a melhor representação da pré-carga, que expressa o grau de estiramento do miocárdio antes da contração. As limitações na avaliação precisa do volume ventricular por métodos ecocardiográficos padrão levam ao uso de pressões de enchimento ventricular como medida substituta da pré-carga. No entanto, a relação entre as pressões de enchimento e o volume ventricular não é linear, dependendo da complacência da câmara cardíaca esquerda.<sup>8</sup>

A curva volume-tempo pela ecocardiografia 3D também fornece informações para o cálculo do fluxo em qualquer estágio do ciclo cardíaco. Em nosso estudo, o fluxo foi obtido por interpolação polinomial. A interpolação

polinomial é um método preciso de baixa complexidade que permite medir a variação de qualquer curva derivável. Recentemente, usamos essa ferramenta para realizar uma análise da taxa de crescimento da Covid-19.<sup>9,10</sup>

O fluxo máximo de ejeção (QS) se mostrou semelhante entre os grupos, não refletindo a função sistólica do ventrículo esquerdo. A forte correlação entre o QS absoluto e o volume ejetado sugere que o mesmo mecanismo que normalizou o volume sistólico (VS) competiu pela normalização do QS. Portanto, o QS/volume diastólico final do VE retira o efeito da dilatação ventricular esquerda, que é o aumento da pré-carga, e produz uma variável que permite avaliar a função sistólica global do VE. De fato, em nosso estudo, o QS absoluto/volume diastólico final do VE foi menor nos pacientes que tinham CC do que nos controles normais, o que está de acordo com os achados de outros autores.<sup>4,11,12</sup>

Esse artifício é o mesmo usado para calcular a fração de ejeção. Dividindo-se o VS pelo volume diastólico final

## Artigo Original

**Tabela 1 – Características ecocardiográficas da população estudada**

| Variável*                           | Cardiomiopatia chagásica (n=20) | Controles (n=15) | Valor de p |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------|------------|
| Diâmetro diastólico final VE (mm)   | 68,4±9,2                        | 46,6±4,2         | <0,001     |
| Diâmetro sistólico final VE (mm)    | 56,1±10,8                       | 30,1±3,7         | <0,001     |
| Volume diastólico final VE (mL)     | 204,8±79,4                      | 93,0±32,6        | <0,001     |
| Volume sistólico final VE (mL)      | 143,3±60,8                      | 39,2±13,6        | <0,001     |
| Volume sistólico (mL)               | 61,5±25,2                       | 53,8±21,0        | 0,364      |
| Fração de ejeção VE 3D (%)          | 29,8±7,5                        | 57,7±6,1         | <0,001     |
| QS (mL/s)                           | - 360,3±147,5                   | -305,6±126,0     | 0,231      |
| QS/volume diastólico final VE (s-1) | 1,80±0,40                       | 3,28±0,64        | <0,001     |
| QE (mL/s)                           | 270,4±135,3                     | 201,9±61,5       | 0,104      |
| QA (mL/s)                           | 134,4±88,1                      | 109,1±37,8       | 0,623      |
| QE/QA                               | 2,2±1,3                         | 1,8±0,5          | 0,382      |
| Velocidade de pico mitral E (m/s)   | 81,0±30,2                       | 81,9±19,5        | 0,921      |
| Tempo de desaceleração (ms)         | 166,5 (79)                      | 190,0 (38)       | 0,290      |
| Velocidade de pico mitral A (m/s)   | 51,2±24,5                       | 55,4±15,6        | 0,583      |
| Razão E/A mitral                    | 1,9±1,1                         | 1,6±0,6          | 0,404      |
| Razão E/e'                          | 15,2±9,3                        | 7,6±1,7          | 0,002      |

Os dados são expressos como média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). VE: ventricular esquerdo; QS: pico de fluxo sistólico instantâneo; QE: pico de fluxo durante o enchimento ventricular esquerdo inicial; QA: pico de fluxo durante a contração atrial.

**Tabela 2 – Medicamentos usados pelos 20 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica dilatada**

| Medicações                                      | Número de pacientes (%) |
|-------------------------------------------------|-------------------------|
| Diuréticos                                      | 19 (95)                 |
| Espironolactona                                 | 5 (25)                  |
| Inibidores da enzima conversora da angiotensina | 16 (80)                 |
| Antagonistas dos receptores de angiotensina     | 3 (15)                  |
| Digoxina                                        | 13 (65)                 |
| Amiodarona                                      | 6 (30)                  |
| Terapia anticoagulante                          | 8 (40)                  |
| Betabloqueadores                                | 17 (85)                 |
| Aspirina                                        | 1 (5)                   |

do ventrículo esquerdo, o resultado é mais do que uma porcentagem do volume final do ventrículo esquerdo que é ejetado. A proporção representa a normalização do volume sistólico pelo representante da pré-carga: o volume final do VE. Como a pré-carga é um dos determinantes da função sistólica, isso pode explicar a importância prognóstica da fração de ejeção nas cardiomiopatias.

Da mesma forma, Hammersmeister et al.,<sup>11</sup> validaram um método de avaliação do volume e fluxo VE em 1974, em diversas doenças cardiovasculares, por cateterismo cardíaco.<sup>11</sup> O volume ventricular foi calculado por ventriculografia na frequência de 60 quadros/s, pelo método área-comprimento. O fluxo foi obtido pela primeira derivada do polinômio que se aproximou da

curva de volume. No entanto, esse método é limitado devido à sua natureza invasiva. Por outro lado, em nosso estudo, obtivemos a curva de volume VE durante o ciclo cardíaco com frequência três vezes maior do que método semelhante ao descrito por Hammermeister et al.,<sup>11</sup> Além disso, encontramos uma forte correlação entre o polinômio e a curva de volume VE, permitindo o cálculo do fluxo com grande precisão.

A ausência de diferença entre os valores do fluxo diastólico entre os grupos também foi observada por Hammermeister et al.,<sup>13</sup> O comportamento em “U” dessas variáveis frente à piora da função diastólica explica esses resultados, conforme observado por Ohno et al.,<sup>6</sup> em um estudo experimental.<sup>6</sup> Apesar disso, a razão E/e' foi maior

no grupo com CC do que no grupo controle, o que está de acordo com os achados de Oliveira et al.,<sup>14</sup> que observaram que essa variável foi um preditor independente para nível elevado de peptídeo natriurético tipo B (BNP) na CC.<sup>14</sup>

A ecocardiografia tridimensional permite revisitar os estudos experimentais do início do século passado, quando o mecanismo de Frank-Starling foi descrito e os fatores mecânicos relacionados ao volume e os fatores mecânicos relacionados ao volume ejetado, reconhecido na época como uma medida da função cardíaca, foram estudados.<sup>15</sup>

Este estudo teve as seguintes limitações: a função diastólica do ventrículo esquerdo não foi classificada, mas foram tomados os parâmetros para avaliar a função diastólica. Os valores normais para o QS/volume diastólico final VE basearam-se nos controles, que podem não ser os valores de referência. Finalmente, a importância clínica e as implicações prognósticas desses achados ainda não são totalmente conhecidas. No entanto, este estudo teve como objetivo demonstrar as adaptações hemodinâmicas presentes na cardiomiopatia chagásica por meio das medidas de volume e fluxo obtidas pela curva volume-tempo.

## Conclusões

Nosso estudo mostra que o fluxo sistólico instantâneo e o volume ejetado foram semelhantes entre pacientes com disfunção ventricular grave devido a CC e controles saudáveis. Utilizando uma ferramenta não invasiva pela primeira vez na CC, demonstramos que o aumento no volume diastólico final VE, que é uma medida da pré-carga ventricular, é o principal mecanismo de adaptação que mantém o fluxo e o volume ejetado no cenário de disfunção sistólica severa. O QS/volume diastólico final VE, no presente estudo, mostrou-se representativo da função

sistólica global do ventrículo esquerdo, cuja utilidade e valor prognóstico devem ser estudados em pesquisas cuja utilidade e valor prognóstico devem ser estudados em pesquisas posteriores.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pinto AS, Nunes MC, Rodrigues C, Oliveira BM, Medrado Neto JR, Tan TC, Rocha MOC; Obtenção de dados: Pinto AS, Nunes MC; Análise e interpretação dos dados: Pinto AS, Nunes MC, Rodrigues C, Oliveira BM, Medrado Neto JR, Rocha MOC; Análise estatística: Pinto AS, Nunes MC, Medrado Neto JR; Obtenção de financiamento: Nunes MC, Rocha MOC; Redação do manuscrito: Pinto AS, Nunes MC, Rodrigues C.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEMIG e CNPq.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Airandes de Sousa Pinto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

## Referências

- Mehrotra R, Alagesan R, Srivastava S. Quantitative assessment of left ventricular systolic function using 3-dimensional echocardiography. *Indian Heart J.* 2013;65(5):620–8. DOI: 10.1016/j.ijhj.2013.08.027
- Velasco O, Beckett MQ, James AW, Loehr MN, Lewis TG, Hassan T, et al. Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: Characterization of Cardiac Anatomy and Function—Current Clinical Applications and Literature Review Update. *BioRes Open Access.* 2017;6(1):15–8. doi: 10.1089/biores.2016.0033.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–71. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
- Marshall RC, Berger HJ, Costin JC, Freedman GS, Wolberg J, Cohen LS, et al. Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiography: sequential left ventricular ejection fraction, normalized left ventricular ejection rate, and regional wall motion. *Circulation.* 1977;56(5):820–9. doi: 10.1161/01.cir.56.5.820.
- Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling Mechanism in the Failing Human Heart: Investigations on the Organ, Tissue, and Sarcomere Levels. *Circulation.* 1996;94(4):683–9. doi: 10.1161/01.cir.94.4.683.
- Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation.* 1994;89(5):2241–50. DOI: 10.1161/01.cir.89.5.2241
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–847. DOI: 10.1161/01.cir.89.5.2241
- Bers, DM, Borlaug, BA. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Eleventh Edition. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- Pinto AS, Santos EG, Rodrigues CA, Nunes PC, Cruz LA, Costa MG, Rocha MOC. Covid-19 growth rate analysis: application of a low-complexity tool for understanding and comparing epidemic curves. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020 Jan 1;53.
- Pinto AS, Rodrigues CA, Sobrinho CL, Cruz LA, Santos EG, Nunes PC, et al. Covid-19 epidemic curve in Brazil: A sum of multiple epidemics, whose inequality and population density in the states are correlated with growth rate and daily acceleration. An ecological Study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022 vol 55. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0118-2021>

## Artigo Original

11. Hammermeister KE, Brooks RC, Warbasse JR. The rate of change of left ventricular volume in man. I. Validation and peak systolic ejection rate in health and disease. *Circulation*. 1974;49(4):729–38. DOI: 10.1161/01.cir.49.4.729
12. Magorien DJ, Shaffer P, Bush C, Magorien RD, Kolibash AJ, Unverferth DV, et al. Hemodynamic correlates for timing intervals, ejection rate and filling rate derived from the radionuclide angiographic volume curve. *Am J Cardiol*. 1984;53(4):567–71. DOI: 10.1161/01.cir.49.4.729
13. Hammermeister KE, Warbasse JR. The rate of change of left ventricular volume in man. II. Diastolic events in health and disease. *Circulation*. 1974;49(4):729–38. doi: 10.1161/01.cir.49.4.729.
14. Oliveira BMR, Botoni FA, Ribeiro ALP, Pinto AS, Reis AM, Nunes MCP, et al. Correlation between BNP levels and Doppler echocardiographic parameters of left ventricle filling pressure in patients with Chagasic cardiomyopathy. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2009;26(5):521–7. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00842.x.
15. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol*. 1914;48(5):357–79. doi: 10.1113/jphysiol.1914.sp001669.



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

# É Possível Estudar de Forma não Invasiva as Adaptações Hemodinâmicas da Cardiomiopatia Chagásica pela Curva Volume-Tempo Utilizando a Ecocardiografia 3D?

*Is it Possible to Non-Invasively Study the Hemodynamic Adaptations of Chagas Cardiomyopathy by the Volume-Time Curve Using 3D Echocardiography?*

José Luiz Barros Pena<sup>1,2</sup>

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais,<sup>1</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Felício Rocho,<sup>2</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A Curva Volume-Tempo Obtida pela Ecocardiografia Tridimensional na Cardiomiopatia Chagásica:

Análise do Mecanismo das Adaptações Hemodinâmicas

A ecocardiografia tridimensional (3DE) representa uma grande inovação no ultrassom cardiovascular.<sup>1</sup> O aumento do poder de processamento computacional e os avanços no desenvolvimento de transdutores permitiram a aquisição de estruturas cardíacas de qualquer ponto de vista espacial, sem suposições sobre sua forma. Estudos recentes demonstraram que, quando os tamanhos das câmaras cardíacas são quantificados pelo 3DE, seus volumes são semelhantes aos obtidos pela ressonância magnética cardíaca em comparação com a ecocardiografia bidimensional (2DE).<sup>2,3</sup> A utilidade da 3DE foi particularmente demonstrada principalmente em imagens anatômicas realísticas de valvas cardíacas e na orientação e monitoramento de procedimentos cardíacos.<sup>4</sup>

A 3DE permite o cálculo do volume do ventrículo esquerdo (VE) ao longo do ciclo cardíaco, possibilitando a construção de uma curva volume-tempo. Esse método é mais preciso que a 2DE, pois a construção do volume ventricular esquerdo é realizada por meio da análise de centenas de pontos na borda do endocárdio. Nenhum plano específico ou modelo geométrico é necessário para descrever a estrutura complexa do VE. Neste artigo, Pinto et al.,<sup>5</sup> testaram a hipótese de estudar as adaptações hemodinâmicas da cardiomiopatia chagásica não invasiva utilizando a curva volume-tempo gerada pelo 3DE.<sup>5</sup> Eles geraram um polinômio ajustado à curva de volume do VE por meio de software específico. O objetivo foi apresentar um estudo transversal avaliando a função do VE, comparando curvas de volume em 20 pacientes com cardiomiopatia chagásica (CC) e 15 controles saudáveis pareados por sexo e idade.

Os pacientes CC apresentaram maiores volumes diastólico e sistólico final do VE e fração de ejeção do VE menor do que

o grupo controle. No entanto, o volume sistólico e o fluxo máximo de ejeção durante a sístole, QS, foram semelhantes entre os grupos. Uma forte correlação entre fluxo e volumes sistólicos foi demonstrada,  $R_s=0,91$ ,  $p<0,001$ .

O grupo CC apresentou uma relação volume diastólico final QS/VE inferior ao controle. A relação volume diastólico final QS/VE apresentou forte correlação com a fração de ejeção,  $R_s=0,89$ ,  $p<0,001$ .

O fluxo máximo nas fases de enchimento inicial e passivo, QE e durante contração atrial, QA, foi semelhante entre pacientes e controles.

Embora os pacientes CC apresentassem disfunção sistólica grave do VE com fração de ejeção de 30%, os volumes sistólicos foram semelhantes aos controles.<sup>5</sup>

Qualquer VE com uma fração de ejeção baixa, mas com volume diastólico final aumentado ejeta a mesma quantidade de sangue que um VE com volume diastólico final e fração de ejeção normais. Essa diferença ocorre devido à preservação do mecanismo de Frank-Starling em pacientes com CC em repouso.<sup>6</sup>

De acordo com o mecanismo, quanto maior o volume diastólico ventricular, mais as fibras miocárdicas são distendidas durante a diástole. Dentro de uma faixa fisiológica normal, quanto mais as fibras miocárdicas são distendidas, maior a tensão nas fibras musculares e maior a força de contração ventricular quando estimuladas.<sup>6</sup>

Holubarsch et al.,<sup>7</sup> descobriram que o mecanismo de Frank-Starling é mantido no estágio final da insuficiência de corações humanos, enquanto alterações significativas da distensibilidade miocárdica diastólica são evidentes na insuficiência cardíaca crônica.<sup>7</sup>

A ecocardiografia tridimensional pode medir com precisão a pré-carga de forma não invasiva, e a curva volume-tempo pode calcular o fluxo em qualquer estágio do ciclo cardíaco.<sup>8,9</sup>

Hammermeister et al.,<sup>10</sup> validaram de forma invasiva essa medida em 1974. A taxa de ejeção sistólica do VE de pico ( $S\ dV/dt$ ) foi calculada a partir de um único plano e os volumes do VE medidos cineangiograficamente em 113 pacientes adultos e relacionados a outras medidas de função cardiovascular. A média de  $S\ dV/dt$  para o grupo de 29 pacientes normais não foi significativamente diferente em

## Palavras-chave

Ecocardiografia, Tridimensional/métodos; Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Chagásica; Volume Diastólico; Pressão Sanguínea.

**Correspondência:** José Luiz Barros Pena •

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – Pós-Graduação – Alameda Ezequiel Dias, 275. CEP 30130-110, Belo Horizonte, MG – Brasil  
E-mail: jlbpena@cardiol.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20220284>

pacientes com doença arterial coronariana, estenose aórtica, estenose mitral ou cardiomiopatia. S  $dV/dt$  correlacionou-se mal com a fração de ejeção e a pressão diastólica final do VE.<sup>10</sup>

Este estudo mostra que o fluxo sistólico instantâneo e o volume sistólico foram semelhantes entre pacientes com disfunção ventricular grave por CC e controles saudáveis. O grande mérito da metodologia é o emprego pioneiro desta ferramenta não invasiva em CC.

Eles demonstraram e confirmaram que o aumento do volume diastólico final do VE em pacientes com CC é o principal mecanismo de adaptação que mantém o fluxo e os volumes sistólicos na disfunção sistólica grave.

A relação QS/Volume diastólico final do VE representa a função sistólica global do ventrículo esquerdo. Mais estudos são recomendados para confirmar a utilidade e valor prognóstico desses achados na melhoria do manejo clínico de pacientes com CC.

## Referências

1. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(1):1-46. doi: 10.1093/ehjci/jer316.
2. Ruddox V, Mathisen M, Bækkevar M, Aune E, Edvardsen T, Otterstad JE. Is 3D echocardiography superior to 2D echocardiography in general practice? A systematic review of studies published between 2007 and 2012. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1306-15. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.002.
3. Saraiva RM, Scolin EMB, Pacheco NP, Bouret ME, Mediano MFF, Holanda MT, Costa ARD. 3-Dimensional Echocardiography and 2-D Strain Analysis of Left Ventricular, Left Atrial and Right Ventricular Function in Healthy Brazilian Volunteers. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Nov;113(5):935-45. doi: 10.5935/abc.20190155.
4. Velasco O, Beckett MQ, James AW, Loehr MN, Lewis TG, Hassan T, Janardhanan R. Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: Characterization of Cardiac Anatomy and Function-Current Clinical Applications and Literature Rev Update. *Biores Open Access*. 2017;06(1):15-8. doi: 10.1089/biores.2016.0033.
5. Pinto AS, Nunes MC, Rodrigues C, Oliveira BM, Medrado Neto JR, Tan TC, et al. The volume-time curve by three-dimensional Echocardiography in Chagas cardiomyopathy: insights into the mechanism of hemodynamic adaptations. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(6):1099-1105.
6. Delicce AV, Makaryus AN. Physiology, Frank Starling Law. 2022 Feb 10. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 29262149.
7. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling Mechanism in the Failing Human Heart: Investigations on the Organ, Tissue, and Sarcomere Levels. *Circulation*. 1996;94(4):683-9. doi: 10.1161/01.cir.94.4.683.
8. 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): 1-39e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
9. Thavendiranathan P, Rankin K. 3-Dimensional Echocardiography: Moving from Pretty Pictures Toward Patient Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(10):1927-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.020.
10. Hammermeister KE, Brooks RC, Warbasse JR. The rate of change of left ventricular volume in man. I. Validation and peak systolic ejection rate in health and disease. *Circulation*. 1974;49(4):729-38. DOI: 10.1161/01.cir.49.4.729.



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

# Escore Albumina-Bilirrubina para Predizer Desfechos em Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Idiopática

*Albumin-Bilirubin Score to Predict Outcomes in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy*

Mei Jiang,<sup>1,2\*</sup> Xue-biao Wei,<sup>3\*</sup> Jie-leng Huang,<sup>2</sup> Ze-da-zhong Su,<sup>2</sup> Ying-wen Lin,<sup>2</sup> Dan-qing Yu<sup>1,2</sup>

The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University,<sup>1</sup> Guangzhou, Guangdong – China

Department of Cardiology, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences,<sup>2</sup> Guangzhou, Guangdong – China

Department of Geriatric Intensive Medicine, Guangdong Provincial Geriatrics Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences,<sup>3</sup> Guangzhou, Guangdong – China

\*Os autores contribuíram igualmente para esse artigo

## Resumo

**Fundamento:** A disfunção hepática é uma variável postulada de prognóstico desfavorável na cardiomiopatia dilatada (CMD).

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo investigar o valor prognóstico do escore albumina-bilirrubina (ALBI), um modelo relativamente novo para a avaliação da função hepática, em pacientes com CMD idiopática.

**Métodos:** Um total de 1.025 pacientes com CMD idiopática foram incluídos retrospectivamente e divididos em três grupos com base nos escores de ALBI: grau 1 ( $\leq -2,60$ ,  $n = 113$ ), grau 2 ( $-2,60$  a  $-1,39$ ,  $n = 835$ ) e grau 3 ( $> -1,39$ ,  $n = 77$ ). Foi analisada a associação do escore ALBI com eventos clínicos adversos maiores (ECAM) intra-hospitalares e mortalidade a longo prazo. Valor de  $p$  inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** A taxa de ECAM intra-hospitalares foi significativamente maior nos pacientes com grau 3 (2,7% versus 7,1% versus 24,7%,  $p < 0,001$ ). A análise multivariada mostrou que o escore ALBI foi um preditor independente para ECAM intra-hospitalares (*odds ratio* ajustada = 2,80, IC 95%: 1,63 – 4,80,  $p < 0,001$ ). Após seguimento mediano de 27 meses, 146 (14,2%) pacientes morreram. A curva de Kaplan-Meier indicou que a taxa cumulativa de sobrevida a longo prazo foi significativamente menor em pacientes com grau mais alto de ALBI (log-rank = 45,50,  $p < 0,001$ ). O escore ALBI foi independentemente associado à mortalidade a longo prazo (*hazard ratio* ajustada = 2,84, IC 95%: 1,95 – 4,13,  $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** O escore ALBI, como modelo de risco simples, pode ser considerado uma ferramenta de estratificação de risco para pacientes com CMD idiopática.

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia Dilatada; Insuficiência Cardíaca; Prognóstico.

## Abstract

**Background:** Liver dysfunction is a postulated variable for poor prognosis in dilated cardiomyopathy (DCM).

**Objective:** This study aimed to investigate the prognostic value of the albumin-bilirubin (ALBI) score, a relatively new model for evaluating liver function, in patients with idiopathic DCM.

**Methods:** A total of 1025 patients with idiopathic DCM were retrospectively included and divided into three groups based on ALBI scores: grade 1 ( $\leq -2.60$ ,  $n = 113$ ), grade 2 ( $-2.60$  to  $-1.39$ ,  $n = 835$ ), and grade 3 ( $> -1.39$ ,  $n = 77$ ). The association of ALBI score with in-hospital major adverse clinical events (MACEs) and long-term mortality was analyzed.  $P$ -value less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** The in-hospital MACE rate was significantly higher in the grade 3 patients (2.7% versus 7.1% versus 24.7%,  $p < 0.001$ ). Multivariate analysis showed that ALBI score was an independent predictor for in-hospital MACEs (adjusted odds ratio = 2.80, 95%CI: 1.63 – 4.80,  $p < 0.001$ ). After a median 27-month follow-up, 146 (14.2%) patients died. The Kaplan-Meier curve indicated that the cumulative rate of long-term survival was significantly lower in patients with higher ALBI grade (log-rank = 45.50,  $p < 0.001$ ). ALBI score was independently associated with long-term mortality (adjusted hazard ratio = 2.84, 95%CI: 1.95 – 4.13,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** ALBI score as a simple risk model could be considered a risk-stratifying tool for patients with idiopathic DCM.

**Keywords:** Dilated Cardiomyopathy; Heart Failure; Prognosis.

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

**Correspondência:** Dan-qing Yu •

Department of Cardiology, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080 - China

E-mail: gdydq100@126.com

Artigo recebido em 21/01/2021, revisado em 29/07/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210035>

## Introdução

A cardiomiopatia dilatada (CMD), uma das principais causas de insuficiência cardíaca, caracteriza-se por dilatação ventricular e disfunção sistólica.<sup>1</sup> Cerca de 50% dos casos têm causa desconhecida, o que é denominado CMD idiopática.<sup>2</sup> Dados epidemiológicos indicam que a mortalidade em um ano da CMD é de 25% a 30%, e que aumentou continuamente em 5 anos.<sup>3</sup> Portanto, a avaliação contínua do risco é essencial para identificar pacientes com alto risco de morte e estabelecer estratégias de tratamento ideais para melhorar o prognóstico.

A lesão hepática é comum em pacientes com insuficiência cardíaca por causa da perfusão prejudicada e da congestão sistêmica devido a alterações hemodinâmicas.<sup>4</sup> A disfunção hepática foi identificada como um dos fatores de risco para desfechos desfavoráveis em pacientes com CMD.<sup>5</sup> O escore albumina-bilirrubina (ALBI) é um método simples e objetivo para avaliar a função hepática. Em estudos anteriores, o escore ALBI tem sido amplamente utilizado em pacientes com hepatopatias, incluindo carcinoma hepatocelular, cirrose hepática e insuficiência hepática.<sup>6-8</sup> Além disso, Matsue e colaboradores indicaram que o escore ALBI está associado à sobrecarga hídrica e ao prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca aguda.<sup>9</sup> No entanto, ainda não está claro se esse escore pode ser considerado uma ferramenta de estratificação de risco em pacientes com CMD idiopática. Portanto, o presente estudo foi realizado para investigar a associação do escore ALBI e desfechos adversos na CMD idiopática.

## Métodos

### Desenho do estudo e pacientes

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado no Hospital Popular da Província de Guangdong. Pacientes diagnosticados com CMD idiopática foram incluídos consecutivamente entre janeiro de 2010 e novembro de 2015. O diagnóstico de CMD estava de acordo com a declaração do grupo de trabalho de doenças miocárdicas e pericárdicas da Sociedade Europeia de Cardiologia.<sup>10</sup> Os critérios de exclusão foram os seguintes: 1) idade < 18 anos; 2) presença de tumor maligno; 3) gravidez; 4) doença autoimune; 5) histórico de terapia de sincronização cardíaca ou transplante cardíaco; e 6) CMD com etiologia definida, como cardiopatia hipertensiva, doença arterial coronariana (> 50% de lesão obstrutiva em um ou mais vasos epicárdicos), valvopatia, cardiopatia congênita, desencadeantes de miocardite, cardiomiopatia alcoólica, cardiomiopatia periparto, cardiomiopatia causada por distúrbio endócrino, não compactação do miocárdio ventricular e cardiomiopatia induzida por arritmia. Além disso, também excluímos pacientes sem registros de albumina ou bilirrubina sérica de admissão. Foram incluídos um total de 1.025 pacientes com CMD idiopática. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Popular da Província de Guangdong, com dispensa de consentimento informado.

### Examinação e coleta de dados

Foram coletadas amostras de sangue venoso para medir as concentrações de albumina e bilirrubina pela manhã após pernoite. Os níveis séricos de albumina e bilirrubina foram detectados em um analisador bioquímico automatizado (Beckman Coulter AU5821 ou AU5831; Beckman Coulter Inc, Califórnia, EUA). O ecocardiograma transtorácico foi realizado rotineiramente dentro de 24 horas da admissão. Foram medidos diâmetro do átrio esquerdo (DAE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e outros índices de ecocardiograma de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.<sup>11</sup>

As variáveis clínicas foram coletadas do prontuário eletrônico por um pesquisador e verificadas aleatoriamente por outro. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe, expressa em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) foi calculada usando a equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.<sup>12</sup> O escore ALBI foi calculado usando a fórmula seguinte:  $(0,66 \times \log_{10} \text{bilirrubina} - 0,085 \times \text{albumina})$ .

### Acompanhamento e desfechos

Todos os pacientes com sobrevida intra-hospitalar foram acompanhados por meio de entrevistas telefônicas. Também revisamos os registros de readmissão hospitalar e entrevistas ambulatoriais para possíveis eventos. O desfecho primário foi mortalidade a longo prazo e o desfecho secundário compreendeu eventos clínicos adversos maiores (ECAM) intra-hospitalares, como morte, acidente vascular cerebral, diálise e insuficiência cardíaca aguda durante a hospitalização.

### Análise estatística

Os pacientes incluídos foram divididos em 3 grupos com base na pontuação ALBI: grau 1 ( $\leq -2,60$ ,  $n = 113$ ); grau 2 ( $-2,60$  a  $-1,39$ ,  $n = 835$ ); e grau 3 ( $> -1,39$ ,  $n = 77$ ). A distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão e as variáveis contínuas com distribuição não normal são apresentadas como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas são apresentadas em números e percentuais. As variáveis contínuas foram comparadas usando ANOVA de uma via quando normalmente distribuídas e o teste Kruskal-Wallis H quando não normalmente distribuídas. O teste do qui-quadrado foi realizado para as variáveis categóricas. A análise da curva característica de operação do receptor (ROC) foi usada para determinar os níveis de corte ideais do escore ALBI para prever eventos adversos. Foram usadas a regressão logística e a análise de sobrevivência de Cox para avaliar o efeito do escore ALBI em ECAM intra-hospitalares e mortalidade a longo prazo, respectivamente. Variáveis significativas na análise univariada (exceto os elementos do ALBI) foram incluídas na análise multivariada. Além disso, curvas de Kaplan-

Meier foram elaboradas e comparadas pelo teste log-rank entre os grupos. Para todas as análises,  $p < 0,05$  foi considerado como indicativo de significância estatística. Todas as análises foram realizadas no software SPSS (versão 16,0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA).

## Resultados

Em total, foram incluídos 1.025 pacientes nesta análise. As características basais entre os grupos são apresentadas na Tabela 1. Os pacientes no grupo com grau 3 eram mais propensos a serem masculinos. Além disso, pacientes com grau maior de ALBI apresentaram pior função cardíaca, isto é, foi maior a taxa de pacientes com classe funcional da New York Heart Association (NYHA)  $> II$ . Foram observadas tendências positivas para creatinina sérica, alanina transaminase (ALT), bilirrubina total e DAE em relação ao aumento do escore de ALBI. No entanto,

observou-se tendência negativa para hemoglobina e albumina sérica em relação ao aumento do escore ALBI. Diuréticos (incluindo furosemida e espironolactona) e digoxina foram usados com mais frequência em pacientes com grau mais alto de ALBI.

Durante a internação hospitalar, 15 pacientes (1,5%) foram a óbito; 48 (4,7%) apresentaram insuficiência cardíaca aguda; 23 (2,2%) necessitaram de diálise renal e 23 (2,2%) apresentaram acidente vascular cerebral. A taxa de ECAM intra-hospitalar foi significativamente maior em pacientes com grau 3 do que naqueles com graus 1 e 2 (2,7% versus 7,1% versus 24,7%,  $p < 0,001$ , Tabela 1). Na análise de regressão logística univariada, escore ALBI, classe funcional da NYHA  $> II$ , anemia, TFG  $< 60$  mL/min/1,73  $= m^2$ , IgALT(log<sup>10</sup>ALT), bilirrubina total, DAE, DDFVE, FEVE, e uso de betabloqueador foram associados aos ECAM intra-hospitalares (Tabela 2). Após ajuste para potenciais fatores de risco, o escore ALBI foi um preditor

**Tabela 1 – Características basais classificadas por tercil de grau de ALBI**

| Variáveis clínicas                           | Grau 1<br>(n=113) | Grau 2<br>(n=835) | Grau 3<br>(n=77)  | p      |
|----------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| <b>Idade (anos)</b>                          | 52,8±12,5         | 55,9±13,6         | 52,7±16,2         | 0,018  |
| <b>Sexo</b>                                  |                   |                   |                   |        |
| Masculino, n (%)                             | 70(61,9)          | 609(72,9)         | 65(84,4)          | 0,003  |
| Feminino, n (%)                              | 43(38,1)          | 226(27,1)         | 12(15,6)          |        |
| <b>Hipertensão, n (%)</b>                    | 31(27,4)          | 221(26,5)         | 18(23,4)          | 0,809  |
| <b>Diabetes, n (%)</b>                       | 15(13,3)          | 148(17,7)         | 9(11,7)           | 0,228  |
| <b>Tabagismo, n (%)</b>                      | 29(25,7)          | 233(27,9)         | 20(26,0)          | 0,840  |
| <b>Classe funcional da NYHA&gt;II</b>        | 43(38,1)          | 445(53,3)         | 53(68,8)          | <0,001 |
| <b>Hemoglobina (g/L)</b>                     | 143,3±17,0        | 139,4±18,4        | 134,0±24,6        | 0,004  |
| <b>Creatinina sérica, (umol/L)</b>           | 85,0(69,3,102,5)  | 94,0(78,5,113,0)  | 113,5(90,0,152,0) | <0,001 |
| <b>Testes de função hepática</b>             |                   |                   |                   |        |
| ALT (U/L)                                    | 24,5(16,8,34,0)   | 29,0(19,0,48,0)   | 31,5(20,3,106,8)  | 0,001  |
| Albumina (g/L)                               | 41,9±2,2          | 34,8±3,5          | 25,9±3,3          | <0,001 |
| <b>Bilirrubina total, (umol/L)</b>           | 15,6(11,4,20,8)   | 21,6(15,1,31,2)   | 45,7(23,7,78,3)   | <0,001 |
| <b>Dados ecocardiográficos</b>               |                   |                   |                   |        |
| DAE, (mm)                                    | 41,4±7,0          | 44,6±7,2          | 46,8±9,5          | <0,001 |
| DDFVE, (mm)                                  | 67,1±8,3          | 67,0±8,7          | 68,0±8,0          | 0,604  |
| FEVE, (%)                                    | 30,1±7,5          | 29,2±7,7          | 27,5±8,7          | 0,075  |
| <b>Medicamentos durante a hospitalização</b> |                   |                   |                   |        |
| IECA/BRA                                     | 95(84,1)          | 708(84,8)         | 60(77,9)          | 0,286  |
| Betabloqueadores                             | 90(79,6)          | 658(78,8)         | 54(70,1)          | 0,196  |
| Lasix                                        | 90(79,6)          | 730(87,4)         | 72(93,5)          | 0,015  |
| Aldactone                                    | 89(78,8)          | 741(88,7)         | 72(93,5)          | 0,003  |
| Digoxina                                     | 48(42,5)          | 509(61,0)         | 65(84,4)          | <0,001 |
| ECAM intra-hospitalares                      | 3(2,7)            | 59(7,1)           | 19(24,7)          | <0,001 |

ALBI: albumina-bilirrubina; ALT: alanina transaminase; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; DDFVE: dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo; ECAM: eventos cardíacos adversos maiores; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; NYHA: New York Heart Association.

independente de ECAM intra-hospitalares (*odds ratio* ajustada = 2,80, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,63 – 4,80,  $p < 0,001$ , Tabela 2).

Após seguimento mediano de 27 meses, 146 (14,2%) pacientes foram a óbito. A curva de Kaplan-Meier indicou que a taxa cumulativa de sobrevivência a longo prazo foi significativamente menor em pacientes com grau mais alto de ALBI (teste log-rank = 45,50,  $p < 0,001$ , Figura 1). O modelo de risco proporcional univariado de Cox de mortalidade a longo prazo é mostrado na Tabela 3. O escore ALBI foi associado com risco aumentado de morte a longo prazo (*hazard ratio* não ajustada = 3,16, IC 95%: 2,31 – 4,33,  $p < 0,001$ ). Outras variáveis significativas incluíam idade, classe funcional da NYHA, anemia, TFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, IgALT, hipoproteinemia, bilirrubina total, DAE, DDFVE, FEVE, e uso de betabloqueador e digoxina. Esses fatores de risco significativos, exceto os componentes do escore ALBI, foram incluídos no modelo multivariado de sobrevivência de Cox, que revelou que o escore ALBI permaneceu um preditor independente para mortalidade a longo prazo (*hazard ratio* ajustada = 2,84, IC 95%: 1,95 – 4,13,  $p < 0,001$ , Tabela 4). Além disso, o

escore ALBI foi incluído neste modelo como uma variável categórica e não contínua. O resultado mostrou que, em comparação com grau 1 de ALBI, a *hazard ratio* ajustada foi de 5,69 (IC 95%: 1,40 – 23,18,  $p = 0,015$ , Tabela 4) e 16,79 (IC 95%: 3,91 – 72,04,  $p < 0,001$ , Tabela 4) para grau 2 e 3, respectivamente.

A análise da curva ROC indicou que a área sob a curva do escore ALBI, albumina sérica e bilirrubina total para prever a morte a longo prazo foi de 0,684 (IC 95%: 0,654 – 0,714, Figura 2), 0,662 (IC 95%: 0,631 – 0,692, Figura 2) e 0,588 (IC 95%: 0,556 – 0,619, Figura 2), respectivamente. O escore ALBI demonstrou capacidade preditiva relativamente superior para morte a longo prazo do que a albumina sérica (0,684 versus 0,662,  $p = 0,026$ , Figura 2) e bilirrubina total (0,684 versus 0,588,  $p = 0,002$ , Figura 2).

## Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar o papel prognóstico do escore ALBI em pacientes com CMD idiopática. Os resultados mostraram que o escore

**Tabela 2 – Análise de regressão logística univariada e multivariada para para ECAM intra-hospitalares**

| Variáveis clínicas                | Análise univariada |        | Análise multivariada |             |        |
|-----------------------------------|--------------------|--------|----------------------|-------------|--------|
|                                   | OR                 | p      | OR                   | 95% IC      | p      |
| Escore ALBI                       | 4,07               | <0,001 | 2,80                 | 1,63 – 4,80 | <0,001 |
| Idade (anos)                      | 1,01               | 0,440  |                      |             |        |
| Sexo feminino                     | 0,92               | 0,754  |                      |             |        |
| Hipertensão                       | 0,85               | 0,540  |                      |             |        |
| Diabetes                          | 1,24               | 0,456  |                      |             |        |
| Tabagismo                         | 0,85               | 0,554  |                      |             |        |
| Classe funcional da NYHA>II       | 1,88               | 0,010  | 1,20                 | 0,70 – 2,05 | 0,506  |
| Anemia                            | 2,16               | 0,015  | 1,75                 | 0,88 – 3,47 | 0,112  |
| TFGe<60mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | 2,42               | <0,001 | 1,70                 | 1,02 – 2,83 | 0,040  |
| IgALT                             | 2,73               | <0,001 | 1,77                 | 1,08 – 2,92 | 0,025  |
| Hipoproteinemia                   | 2,48               | <0,001 |                      |             |        |
| Bilirrubina total                 | 1,01               | 0,001  |                      |             |        |
| DAE                               | 1,03               | 0,049  | 1,01                 | 0,97 – 1,04 | 0,680  |
| DDFVE                             | 1,04               | 0,004  | 1,03                 | 1,00 – 1,06 | 0,085  |
| FEVE                              | 0,95               | 0,001  | 0,97                 | 0,94 – 1,01 | 0,152  |
| Uso de IECA/BRA                   | 0,74               | 0,312  |                      |             |        |
| Uso de betabloqueador             | 0,41               | <0,001 | 0,47                 | 0,28 – 0,79 | 0,004  |
| Uso de lasix                      | 1,21               | 0,603  |                      |             |        |
| Uso de aldactone                  | 0,97               | 0,921  |                      |             |        |
| Uso de digoxina                   | 1,59               | 0,065  |                      |             |        |

ALBI: albumina-bilirrubina; ALT: alanina transaminase; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BT: bilirrubina total; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; DB: direct bilirubin; DDFVE: dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: intervalo de confiança; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; NYHA: New York Heart Association; OR: odds ratio; TFG: taxa de filtração glomerular estimada.

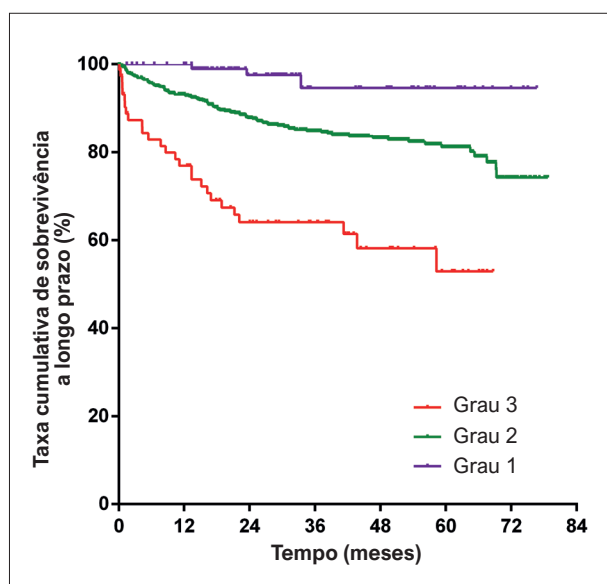


Figura 1 – Curva Kaplan-Meier de sobrevida geral.

ALBI foi um fator de risco independente para ECAM intra-hospitalares e mortalidade a longo prazo. Além disso, o escore ALBI apresentou melhor capacidade preditiva para morte a longo prazo do que a albumina sérica e a bilirrubina total. O escore ALBI pode ser facilmente medido e seria útil na identificação de pacientes com CMD idiopática que apresentam alto risco de desfechos desfavoráveis.

A CMD é caracterizada por remodelação ventricular que pode evoluir gradualmente para insuficiência cardíaca esquerda e até insuficiência cardíaca global.<sup>13,14</sup> Além disso, a disfunção ventricular direita é prevalente em pacientes com CMD,<sup>15</sup> e tem demonstrado influenciar o curso e o prognóstico da CMD.<sup>16</sup> A progressão da disfunção ventricular direita pode levar à congestão sistêmica, resultando em congestão sinusoidal e edema perissinusoidal, que prejudicam o fornecimento de oxigênio e nutrientes aos hepatócitos.<sup>17-19</sup> Além disso, o débito cardíaco diminuído e a perfusão hepática inadequada podem desencadear lesão hipóxica. Essa lesão dos hepatócitos pode se manifestar como albumina sérica diminuída e bilirrubina elevada.

A albumina, que reflete a função sintética do fígado, tem múltiplos papéis fisiológicos, como contrabalançar a pressão hidrostática, funções antioxidantes e anti-inflamatórias

Tabela 3 – Risco proporcional univariado de Cox de mortalidade a longo prazo

| Variáveis clínicas                | HR   | IC 95%      | p      |
|-----------------------------------|------|-------------|--------|
| Escore ALBI                       | 3,16 | 2,31 – 4,33 | <0,001 |
| Idade (anos)                      | 1,03 | 1,02 – 1,04 | <0,001 |
| Sexo feminino                     | 0,96 | 0,67 – 1,39 | 0,845  |
| Hipertensão                       | 0,99 | 0,69 – 1,44 | 0,975  |
| Diabetes                          | 0,96 | 0,62 – 1,49 | 0,854  |
| Tabagismo                         | 1,03 | 0,72 – 1,49 | 0,859  |
| Classe funcional da NYHA>II       | 1,81 | 1,28 – 2,54 | 0,001  |
| Anemia                            | 1,97 | 1,25 – 3,10 | 0,003  |
| TFGe<60mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | 2,09 | 1,51 – 2,91 | <0,001 |
| IgALT                             | 1,78 | 1,21 – 2,62 | 0,004  |
| Hipoproteinemia                   | 2,46 | 1,73 – 3,48 | <0,001 |
| Bilirrubina total                 | 1,01 | 1,00 – 1,01 | <0,001 |
| DAE                               | 1,03 | 1,01 – 1,05 | 0,016  |
| DDFVE                             | 1,04 | 1,03 – 1,06 | <0,001 |
| FEVE                              | 0,96 | 0,94 – 0,98 | <0,001 |
| Uso de IECA/BRA                   | 0,93 | 0,60 – 1,44 | 0,733  |
| Uso de betabloqueador             | 0,53 | 0,37 – 0,75 | <0,001 |
| Uso de lasix                      | 1,08 | 0,67 – 1,76 | 0,742  |
| Uso de aldactone                  | 1,43 | 0,83 – 2,48 | 0,202  |
| Uso de digoxina                   | 1,55 | 1,09 – 2,20 | 0,016  |

ALBI: albumina-bilirrubina; ALT: alanina transaminase; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; DDFVE: dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; NYHA: New York Heart Association; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 4 – Risco proporcional multivariado de Cox de mortalidade a longo prazo

| Variáveis clínicas                | HR    | IC 95%       | p      |
|-----------------------------------|-------|--------------|--------|
| <b>Modelo 1</b>                   |       |              |        |
| ALBI                              | 2,84  | 1,95 – 4,13  | <0,001 |
| Idade (anos)                      | 1,03  | 1,02 – 1,05  | <0,001 |
| Classe funcional da NYHA>II       | 1,25  | 0,86 – 1,82  | 0,236  |
| Anemia                            | 1,25  | 0,76 – 2,06  | 0,382  |
| TFGe<60mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | 1,30  | 0,91 – 1,85  | 0,156  |
| IgALT                             | 1,46  | 1,00 – 2,14  | 0,050  |
| DAE                               | 1,00  | 0,98 – 1,03  | 0,898  |
| DDFVE                             | 1,04  | 1,02 – 1,06  | <0,001 |
| FEVE                              | 0,99  | 0,97 – 1,01  | 0,348  |
| Uso de betabloqueador             | 0,65  | 0,45 – 0,95  | 0,024  |
| Uso de digoxina                   | 1,05  | 0,72 – 1,54  | 0,804  |
| <b>Modelo 2</b>                   |       |              |        |
| ALBI                              |       |              |        |
| Grau 1                            | -     | -            | -      |
| Grau 2                            | 5,69  | 1,40 – 23,18 | 0,015  |
| Grau 3                            | 16,79 | 3,91 – 72,04 | <0,001 |
| Idade (anos)                      | 1,03  | 1,02 – 1,05  | <0,001 |
| Classe funcional da NYHA>II       | 1,24  | 0,85 – 1,81  | 0,262  |
| Anemia                            | 1,37  | 0,84 – 2,24  | 0,205  |
| TFGe<60mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | 1,29  | 0,90 – 1,84  | 0,168  |
| IgALT                             | 1,57  | 1,08 – 2,28  | 0,019  |
| DAE                               | 1,00  | 0,98 – 1,03  | 0,758  |
| DDFVE                             | 1,04  | 1,02 – 1,07  | <0,001 |
| FEVE                              | 0,98  | 0,96 – 1,01  | 0,180  |
| Uso de betabloqueador             | 0,59  | 0,41 – 0,85  | 0,005  |
| Uso de digoxina                   | 1,08  | 0,74 – 1,58  | 0,702  |

ALBI: albumina-bilirrubina; ALT: alanina transaminase; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; DDFVE: dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; NYHA: New York Heart Association; TFGGe: taxa de filtração

e transportar moléculas e drogas.<sup>20</sup> Verificamos que a hipoalbuminemia estava relacionada a resultados adversos em pacientes com CMD idiopática. Isso pode ser explicado por várias teorias. Em primeiro lugar, além de ser um marcador de lesão hepática, a hipoalbuminemia está frequentemente associada à disfunção renal.<sup>20,21</sup> A albumina é restringida pela barreira glomerular normal, e a albumina filtrada pode ser reabsorvida pelas células tubulares proximais.<sup>22</sup> No entanto, o aumento da secreção urinária de proteína pode ser encontrada na insuficiência renal, que resulta em hipoalbuminemia. Portanto, a hipoalbuminemia pode refletir a disfunção renal concomitante e pressagiar desfechos desfavoráveis. Em segundo lugar, a hipoalbuminemia resulta em pressão osmótica sérica mais baixa e pode exacerbar o edema pulmonar e o derrame pleural, precipitando insuficiência cardíaca refratária em pacientes com CMD.<sup>21</sup>

Em terceiro lugar, tem sido demonstrado que os níveis séricos de albumina e pré-albumina refletem o estado nutricional.<sup>23,24</sup> A má-nutrição às vezes pode evoluir para caquexia cardíaca, que é caracterizada por desnutrição protéico-calórica com perda muscular e edema periférico, levando a pior qualidade de vida e aumento da mortalidade.<sup>24</sup>

De forma semelhante, em pacientes com CMD avançada, vários processos metabólicos da bilirrubina no fígado, incluindo captação, conjugação e secreção, são atenuados pela hipóxia e a congestão hepatocelular, levando a um aumento maior da bilirrubina sérica total. Embora a bilirrubina tenha propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, níveis extremamente elevados de bilirrubina representam comprometimento hemodinâmico causado por disfunção ventricular direita, que tem um efeito prognóstico adverso

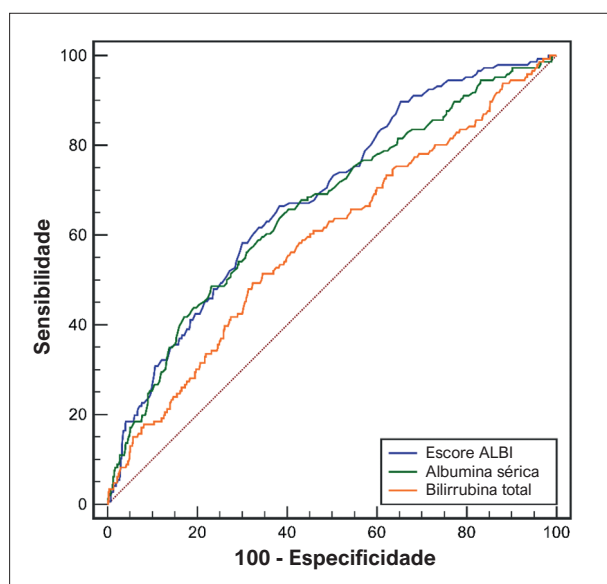


Figura 2 – Análise ROC de mortalidade a longo prazo.

em pacientes com CMD.<sup>16</sup> Além disso, a hiperbilirrubinemia reflete um estado cardíaco adverso latente na insuficiência cardíaca crônica.<sup>25</sup> Lang et al. indicaram que a bilirrubina tem efeitos adversos nos eritrócitos, induzindo eritrose. O dano excessivo aos eritrócitos leva à anemia grave e afeta ainda mais o prognóstico.<sup>26</sup> Essas evidências corroboram o nosso achado de que a hiperbilirrubinemia é um fator de risco para pacientes com CMD idiopática.

Tanto a hipoalbuminemia quanto a hiperbilirrubinemia foram fatores de risco para o prognóstico adverso em pacientes com CMD idiopática. O escore ALBI, combinando esses dois efeitos, tem sido amplamente testado como um método objetivo, simples e diferenciador para avaliar a função hepática.<sup>27</sup> Até onde sabemos, nenhum estudo tem avaliado o valor prognóstico do escore ALBI em pacientes com CMD. O presente estudo demonstrou que o escore ALBI foi independentemente associado a desfechos adversos intra-hospitalares e de longo prazo. O escore ALBI consiste em apenas duas variáveis e é uma ferramenta simples de estratificação de risco em pacientes com CMD idiopática. Com base no presente estudo, a aplicação clínica do escore ALBI pode ser estendida de doenças hepáticas para a CMD idiopática.

## Referências

1. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2996-3010. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.590.
2. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying Causes and Long-term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84. doi: 10.1056/NEJM200004133421502.
3. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated Cardiomyopathy. *Lancet*. 2010;375(9716):752-62. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62023-7.
4. Yilmaz MB, Nikolaou M, Mebazaa A. Cardiohepatic Interactions in Heart Failure. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(7):731-2. doi: 10.5152/akd.2013.250.
5. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000455.
6. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of Liver Function in Patients with Hepatocellular

## Limitações

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, este foi um estudo de coorte retrospectivo; portanto, alguns níveis de bilirrubina e albumina de admissão estavam ausentes, o que pode afetar os resultados. Em segundo lugar, a bilirrubina e a albumina não foram detectadas dinamicamente. A relação entre o prognóstico e o escore ALBI em diferentes momentos é desconhecida. Finalmente, como a nossa população de estudo incluída não representava pacientes com CMD idiopática em contextos diversos, por exemplo, em países ocidentais, os resultados do estudo devem ser validados em diferentes coortes com CMD idiopática.

## Conclusões

O presente estudo demonstrou que o escore ALBI foi independentemente associado ao aumento do risco de ECAM intra-hospitalares e mortalidade a longo prazo em pacientes com CMD idiopática. Além disso, comparado à bilirrubina e à albumina, o escore ALBI apresentou capacidade preditiva relativamente superior para mortalidade a longo prazo, que pode identificar mais pacientes com alto risco de desfechos desfavoráveis.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mei J, Xue-biao W, Danqing Y; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Mei J, Xue-biao W, Jie-leng H, Zedazhong S, Ying-wen L; Redação do manuscrito: Mei J, Xue-biao W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Danqing Y.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Medical Science and Technology Research Founding of Guangdong (A2019409).

## Vinculação acadêmica

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

- Carcinoma: A New Evidence-based Approach-the ALBI Grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550-8. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9151.
7. Wang J, Zhang Z, Yan X, Li M, Xia J, Liu Y, et al. Albumin-Bilirubin (ALBI) as an Accurate and Simple Prognostic Score for Chronic Hepatitis B-related Liver Cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2019;51(8):1172-8. doi: 10.1016/j.dld.2019.01.011.
8. Deng M, Ng SWY, Cheung ST, Chong CCN. Clinical Application of Albumin-Bilirubin (ALBI) Score: The Current Status. *Surgeon*. 2020;18(3):178-86. doi: 10.1016/j.surge.2019.09.002.
9. Matsue Y, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, Okumura T, Kida K, et al. Clinical and Prognostic Values of ALBI Score in Patients With Acute Heart Failure. *Heart Lung Circ*. 2020;29(9):1328-37. doi: 10.1016/j.hlc.2019.12.003.
10. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a Revised Definition of Dilated Cardiomyopathy, Hypokinetic Non-dilated Cardiomyopathy, and its Implications for Clinical Practice: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal 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.
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
13. Merlo M, Cannata A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving Concepts in Dilated Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):228-39. doi: 10.1002/ehfj.1103.
14. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ, et al. Clinical Course and Predictive Value of Liver Function Tests in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Analysis of the EVEREST Trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):302-11. doi: 10.1093/eurjhf/hfs007.
15. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;128(15):1623-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002518.
16. Merlo M, Gobbo M, Stolfo D, Losurdo P, Ramani F, Barbati G, et al. The Prognostic Impact of the Evolution of RV Function in Idiopathic DCM. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):1034-42. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.027.
17. Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and Liver Issues in Heart Failure. *Circulation*. 2016;133(17):1696-703. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020894.
18. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The Liver in Heart Failure. *Clin Liver Dis*. 2002;6(4):947-67. doi: 10.1016/s1089-3261(02)00056-9.
19. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):87-97. doi: 10.1016/j.jchf.2018.10.007.
20. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human Serum Albumin: From Bench to Bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33(3):209-90. doi: 10.1016/j.mam.2011.12.002.
21. Kempny A, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Uebing A, Rafiq I, Li W, et al. Hypoalbuminaemia Predicts Outcome in Adult Patients with Congenital Heart Disease. *Heart*. 2015;101(9):699-705. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306970.
22. Gorritz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: Detection and Role in Native Renal Disease Progression. *Transplant Rev*. 2012;26(1):3-13. doi: 10.1016/j.trre.2011.10.002.
23. Kinugawa S, Fukushima A. Malnutrition in Heart Failure: Important but Undervalued Issue. *JACC Heart Fail*. 2018;6(6):487-8. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.014.
24. Lourenço P, Silva S, Friões F, Alvelos M, Amorim M, Couto M, et al. Low Prealbumin is Strongly Associated with Adverse Outcome in Heart Failure. *Heart*. 2014;100(22):1780-5. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305747.
25. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, Nakano H, Takeuchi I, Naruke T, et al. Prognostic Significance of Increased Serum Bilirubin Levels Coincident with Cardiac Decompensation in Chronic Heart Failure. *Circ J*. 2008;72(3):364-9. doi: 10.1253/circj.72.364.
26. Lang E, Gatidis S, Freise NF, Bock H, Kubitz R, Lauerma C, et al. Conjugated Bilirubin Triggers Anemia by Inducing Erythrocyte Death. *Hepatology*. 2015;61(1):275-84. doi: 10.1002/hep.27338.
27. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-based Approach-the ALBI Grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550-8. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9151.



## Avaliação de Várias Vias Fisiopatológicas no Prognóstico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Vendo Além do Coração

*Evaluation of Various Pathophysiological Pathways in the Prognosis of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Seeing Beyond the Heart*

João Marcos Barbosa-Ferreira<sup>1</sup>  e Andreza Araújo de Oliveira<sup>1</sup>

Universidade Nilton Lins,<sup>1</sup> Manaus, AM - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Escore Albumina-Bilirrubina para Predizer Desfechos em Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Idiopática

O manuscrito “Escore albumina-bilirrubina para prever desfechos em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática” fornece uma maneira importante de avaliar o prognóstico de pacientes com cardiomiopatia dilatada (CMD), demonstrando uma maior taxa de eventos clínicos adversos maiores (ECAMs) em pacientes com pontuação mais alta. Além disso, esse escore funciona como um preditor independente de mortalidade em longo prazo.<sup>1</sup>

A Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER), muitas vezes caracterizada como CMD, tem seus aspectos fisiopatológicos intimamente relacionados à sua terapêutica e prognóstico. O estudo da fisiopatologia da ICFER baseia-se nas alterações hemodinâmicas cardiovasculares e a intensa ativação neuro-humoral (principalmente do sistema nervoso autônomo, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema peptídeos natriuréticos). Esses aspectos fisiopatológicos são amplamente utilizados na terapia e avaliação prognóstica de pacientes com ICFER.<sup>2</sup>

Em relação ao prognóstico, as variáveis mais estudadas estão relacionadas a aspectos dessa fisiopatologia ou seus aspectos clínicos, como fração de ejeção, remodelamento cardíaco, dosagem de catecolaminas, capacidade funcional, consumo máximo de oxigênio, dosagem de peptídeo natriurético, classe funcional, ultrassonografia pulmonar, entre outros marcadores.<sup>3-5</sup>

Mais recentemente, outras vias fisiopatológicas têm sido cada vez mais estudadas e incorporadas ao tratamento de pacientes com ICFER. Um exemplo disso é o estudo das alterações no metabolismo da glicose e seu tratamento neste grupo de pacientes. Portanto, a avaliação de outras vias metabólicas ou o envolvimento de outros órgãos e sistemas em pacientes com ICFER é um aspecto importante a ser estudado quanto ao prognóstico desses pacientes.<sup>6</sup>

Rahimi et al. publicaram uma revisão sistemática em que as principais variáveis prognósticas estavam relacionadas

aos aspectos clínico-epidemiológicos ou aos aspectos fisiopatológicos mais tradicionalmente estudados, como idade, sexo, função renal, pressão arterial e fração de ejeção, classe funcional, capacidade funcional e níveis de peptídeos natriuréticos. No entanto, outros parâmetros como diabetes, peso ou índice de massa corporal também foram associados a um pior prognóstico.<sup>3</sup>

Outros parâmetros não diretamente relacionados ao coração também foram associados a pior prognóstico na ICFER. Alatas et al. demonstraram em uma análise multivariada que a microalbuminúria prediz a mortalidade intra-hospitalar em pacientes com ICFER e fração de ejeção de médio alcance (ICFEm), mas não em fração de ejeção preservada (ICFEp).<sup>7</sup> A anemia e o metabolismo do ferro foram extensivamente estudados para melhorar os sintomas e a qualidade de vida e avaliação prognóstica de pacientes com IC.<sup>8</sup> Além disso, Tavares et al. observaram associação entre caquexia e desnutrição com mortalidade em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, achados também encontrados em outras etiologias.<sup>9</sup>

Portanto, um maior conhecimento da importância do envolvimento de outros órgãos em pacientes com IC pode melhorar a avaliação geral desses pacientes. Nesse contexto, a disfunção hepática avaliada pelo escore albumina-bilirrubina é útil para uma avaliação prognóstica mais completa. Outros estudos demonstraram a importância da disfunção hepática também em pacientes com insuficiência cardíaca aguda.<sup>10,11</sup>

Sabemos que a ICFER vem apresentando uma melhora substancial nas curvas de mortalidade ao longo dos anos, mas permanece com altas taxas de mortalidade, principalmente entre 5 e 10 anos.<sup>12,13</sup> Novas formas de avaliação, incluindo o acometimento de outros órgãos e sistemas e/ou mesmo a avaliação genética, podem contribuir para uma melhora ainda maior dessas curvas de mortalidade por meio de uma melhor terapia e avaliação prognóstica.<sup>14</sup>

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Prognóstico; Biomarcadores.

**Correspondência:** João Marcos Barbosa-Ferreira •

Rua Ramos Ferreira, 199, Ap 1303. CEP 69010-120, Aparecida, Manaus, AM - Brasil  
E-mail: jmbmfica@hotmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20220314>

### Referências

1. Jiang M, Xue-biao W, Jie-leng H, Ze-da-zhong S, Ying-wen L, Dan-qing Y. Albumin-Bilirubin Score to Predict Outcomes in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(6):1108-1115.
2. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, et al. Estimating Lifetime Benefits of Comprehensive Disease-modifying Pharmacological Therapies in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Comparative Analysis of Three Randomised Controlled Trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
3. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk Prediction in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):440-6. doi: 10.1016/j.jchf.2014.04.008.
4. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL Jr. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7(9):782-94. doi: 10.1016/j.jchf.2019.06.004.
5. Avila MS, Belfort DSP. Is There a Role for Lung Ultrasonography in the Prognosis of Heart Failure Patients? *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):393-4. doi: 10.36660/abc.20201283.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
7. Alataş ÖD, 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, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(4):703-9. doi: 10.36660/abc.20201144.
8. Tavares LCA, Lage SHG, Bocchi EA, Issa VS. Undernutrition and Cachexia in Patients with Decompensated Heart Failure and Chagas Cardiomyopathy: Occurrence and Association with Hospital Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(1):3-11. doi: 10.36660/abc.20200644.
9. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, Iron Deficiency and Heart Failure in 2020: Facts and Numbers. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2007-11. doi: 10.1002/ehf2.12797.
10. Kawata T, Ikeda A, Masuda H, Komatsu S. Association Between Albumin-Bilirubin Score at Admission and In-Hospital Mortality in Patients with Acute Heart Failure. *Int Heart J.* 2021;62(4):829-36. doi: 10.1536/ihj.21-080.
11. Matsue Y, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, Okumura T, Kida K, et al. Clinical and Prognostic Values of ALBI Score in Patients With Acute Heart Failure. *Heart Lung Circ.* 2020;29(9):1328-37. doi: 10.1016/j.hlc.2019.12.003.
12. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of Patients with Chronic Heart Failure in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306-25. doi: 10.1002/ehf.1594.
13. Santos SC, Villela PB, Oliveira GMM. Mortality Due to Heart Failure and Socioeconomic Development in Brazil between 1980 and 2018. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(5):944-51. doi: 10.36660/abc.20200902.
14. Chair SY, Chan JYW, Waye MMY, Liu T, Law BMH, Chien WT. Exploration of Potential Genetic Biomarkers for Heart Failure: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5904. doi: 10.3390/ijerph18115904.



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

# Baixa Concordância entre a Classificação da NYHA e as Variáveis do Teste de Exercício Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Reduzida

*Low Concordance between NYHA Classification and Cardiopulmonary Exercise Test Variables in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*

Luiz Eduardo Fonteles Ritt,<sup>1,2</sup> Rebeca Sadigursky Ribeiro,<sup>2</sup> Isabela Pilar Moraes Alves de Souza,<sup>1,2</sup> João Victor Santos Pereira Ramos,<sup>2</sup> Daniel Sadigursky Ribeiro,<sup>2</sup> Gustavo Freitas Feitosa,<sup>1</sup> Queila Borges de Oliveira,<sup>1</sup> Ricardo Stein,<sup>3</sup> Eduardo Sahade Darzé<sup>1,2</sup>

Instituto D'or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Hospital Córdio Pulmonar,<sup>1</sup> Salvador, BA - Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,<sup>2</sup> Salvador, BA - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>3</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) é o sistema de classificação mais utilizado para a insuficiência cardíaca (IC), enquanto o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é o padrão ouro para a avaliação do estado funcional na IC.

**Objetivo:** Analisar a correlação e a concordância entre as classes da NYHA e as variáveis do TECP.

**Métodos:** Foram selecionados pacientes com IC com indicação clínica para TECP e fração de ejeção (FE) < 50%. A correlação (coeficiente de Spearman) e a concordância (kappa) entre a classificação da NYHA e as classificações baseadas no TECP foram analisadas. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** No total, foram incluídos 244 pacientes no estudo. A idade média foi de  $56 \pm 14$  anos, e a FE média foi de  $35,5\% \pm 10\%$ . A distribuição de pacientes de acordo com a classificação da NYHA foi a seguinte: classe I (31,2%), classe II (48,3%), classe III (19,2%) e classe IV (1,3%). A correlação ( $r$ ) entre as classes da NYHA e de Weber foi de 0,489 ( $p < 0,001$ ), e a concordância foi de 0,231 ( $p < 0,001$ ). A correlação ( $r$ ) entre as classes da NYHA e ventilatórias (inclinação da ventilação minuto/produção de dióxido de carbono [VE/VCO<sub>2</sub>]) foi de 0,218 ( $p < 0,001$ ), e a concordância foi de 0,002 ( $p = 0,959$ ). A correlação de Spearman entre as classes da NYHA e do escore TECP foi de 0,223 ( $p = 0,004$ ), e a concordância kappa foi de 0,027 ( $p = 0,606$ ).

**Conclusão:** Foi identificada uma associação moderada entre as classes da NYHA e de Webber, embora a concordância tenha sido baixa. As classes ventilatórias (inclinação VE/VCO<sub>2</sub>) e do escore TECP apresentaram uma associação fraca e uma baixa concordância com as classes da NYHA.

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Prognóstico; Teste de Esforço.

## Abstract

**Background:** The New York Heart Association (NYHA) functional classification is the most commonly used classification system for heart failure (HF), whereas cardiopulmonary exercise testing (CPET) is the gold standard for functional status evaluation in HF.

**Objective:** This study aimed to analyze correlation and concordance between NYHA classes and CPET variables.

**Methods:** HF patients with clinical indication for CPET and ejection fraction (EF) < 50% were selected. Correlation (Spearman coefficient) and concordance (kappa) between NYHA classification and CPET-based classifications were analyzed. A  $p < 0.05$  was accepted as significant.

**Results:** In total, 244 patients were included. Mean age was  $56 \pm 14$  years, and mean EF was  $35.5\% \pm 10\%$ . Distribution of patients according to NYHA classification was 31.2% class I, 48.3% class II, 19.2% class III, and 1.3% class IV. Correlation ( $r$ ) between NYHA and Weber classes was 0.489 ( $p < 0.001$ ), and concordance was 0.231 ( $p < 0.001$ ). Correlation ( $r$ ) between NYHA and ventilatory classes (minute ventilation/carbon dioxide production [VE/VCO<sub>2</sub>] slope) was 0.218 ( $p < 0.001$ ), and concordance was 0.002 ( $p = 0.959$ ). Spearman correlation between NYHA and CPET score classes was 0.223 ( $p = 0.004$ ), and kappa concordance was 0.027 ( $p = 0.606$ ).

**Conclusion:** There was a moderate association between NYHA and Weber classes, although concordance was low. Ventilatory (VE/VCO<sub>2</sub> slope) and CPET score classes had a weak association and a low concordance with NYHA classes.

**Keywords:** Heart Failure; Prognosis; Exercise Test.

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

**Correspondência:** Luiz Eduardo Fonteles Ritt •

Av. Anita Garibaldi, 2199, Ondina - Hospital Córdio Pulmonar - Centro de Estudos Clínicos. CEP 40170130, Salvador, BA - Brasil

E-mail: [luizritt@hotmail.com](mailto:luizritt@hotmail.com), [lefr@cardiol.br](mailto:lefr@cardiol.br)

Artigo recebido em 12/03/2021, revisado em 08/08/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210222>

### Introdução

Embora seja uma doença progressiva, a insuficiência cardíaca (IC) não apresenta um curso linear. As hospitalizações por IC descompensada são fatores independentes de prognóstico. Modelos de predição de risco e escores prognósticos determinarão a necessidade de escalar estratégias terapêuticas específicas, como alterações do medicamento, terapia de ressincronização cardíaca, cardioversor-desfibrilador implantável, dispositivo de assistência ventricular e transplante cardíaco.<sup>1</sup>

A classificação da New York Heart Association (NYHA) é um instrumento de estratificação funcional para IC simples, de baixo custo e bem conhecido, com valor prognóstico.<sup>2,3</sup> Divide os pacientes em quatro grupos diferentes, de acordo com a gravidade da dispneia e as limitações da atividade física autorrelatadas.<sup>2,3</sup> No entanto, visto que a classe funcional da NYHA depende do autorrelato de sintomas, é influenciada pela subjetividade de cada paciente.<sup>4,5</sup>

Em contrapartida, o estado funcional é avaliado objetivamente pelo teste de exercício cardiopulmonar (TECP), um instrumento prognóstico considerado o padrão ouro para a avaliação da IC.<sup>6,7</sup> Nesse contexto, diretrizes importantes definem o TECP como uma recomendação de classe I para o transplante cardíaco e de classe IIa para a prescrição de exercícios.<sup>6,7</sup>

Normalmente, a avaliação prognóstica do TECP é baseada nas medidas do pico de consumo de oxigênio ( $VO_{2peak}$ ).<sup>8,9</sup> No entanto, outras variáveis, como a inclinação da ventilação minuto/produção de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$ ), recuperação da frequência cardíaca em 1 minuto ( $HRR_1$ ), inclinação da eficiência de consumo de oxigênio (OUES), pressão parcial do dióxido de carbono ao final da expiração ( $PetCO_2$ ) e ventilação periódica, têm demonstrado um valor prognóstico independente e incremental ao  $VO_{2peak}$  na IC.<sup>10</sup> Com base nessas variáveis, classificações prognósticas específicas foram validadas, como as classes de Weber ( $VO_{2peak}$ ), as classes ventilatórias (inclinação  $VE/VCO_2$ ) e o escore TECP (uma combinação de  $VO_{2peak}$ , inclinação  $VE/VCO_2$ ,  $HRR_1$ , OUES e  $PetCO_2$ ).<sup>11-13</sup>

Embora o sistema de classificação da NYHA seja amplamente utilizado, há poucos estudos correlacionando as classes da NYHA com o prognóstico de IC ou as variáveis do TECP.<sup>14,15</sup> Uma revisão sistemática recentemente comparou as classificações da NYHA e as variáveis do TECP. A variável comum em todos os estudos analisados foi o  $VO_{2peak}$ , embora com muita heterogeneidade.<sup>14</sup> O objetivo do presente estudo foi avaliar a correlação e a concordância entre a classificação da NYHA para IC e as classificações funcionais baseadas no TECP, isto é, as classes de Weber, as classes ventilatórias e o escore TECP.<sup>11-13</sup>

### Métodos

O presente estudo transversal recrutou consecutivamente pacientes submetidos a TECP para avaliação da IC. Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) idade  $\geq 18$  anos; 2) diagnóstico confirmado de IC com fração

de ejeção (FE)  $< 50\%$ ; e 3) indicação clínica para TECP entre 2009 e 2019. Os critérios de exclusão foram doença pulmonar obstrutiva crônica moderada a grave, hipertensão pulmonar e/ou fibrose ou anemia sintomática.

Os dados demográficos e as variáveis do TECP foram coletados junto a informações clínicas e testes complementares relevantes (eletrocardiograma em repouso de 12 derivações e ecocardiografia com Doppler dos últimos 3 meses). O TECP foi limitado aos sintomas e realizado com esforço máximo através de um protocolo de rampa em uma esteira (Micromed Centurion 300, São Paulo, Brasil), utilizando um ergoespirômetro respiração a respiração Cortex 3b (Cortex Inc., Leipzig, Alemanha). A calibração de gás de dois pontos foi realizada antes dos testes. Todas as técnicas foram realizadas de acordo com as diretrizes atuais, e um médico certificado em nível nacional foi responsável por cada teste.<sup>10</sup>

Todos os TECPs foram conduzidos pelo mesmo médico, um cardiologista especializado em TECP. Antes da realização do teste, o cardiologista determinou a classe da NYHA de cada paciente de acordo com a limitação da atividade física autorrelatada: (I) sem limitação; (II) pouca limitação; (III) limitação acentuada; ou (IV) incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto.<sup>16</sup> Em seguida, com base nas variáveis do TECP, os pacientes foram categorizados em classes de Weber, classes ventilatórias ou classes do escore TECP de acordo com os resultados do teste.<sup>11-13</sup>

A classificação de Weber categoriza os pacientes de acordo com o  $VO_{2peak}$  da seguinte maneira: (A)  $VO_2 > 20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ; (B)  $VO_2 16-20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ; (C)  $VO_2 10-15 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ; ou (D)  $VO_2 < 10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ .<sup>12</sup> As classes ventilatórias utilizam a inclinação  $VE/VCO_2$ : (I)  $VE/VCO_2 \leq 29,9$ ; (II)  $VE/VCO_2 30-35,9$ ; (III)  $VE/VCO_2 36-44,9$ ; ou (IV)  $VE/VCO_2 \geq 45$ .<sup>13</sup> O escore TECP foi calculado para cada paciente com base na soma das respostas anormais, da seguinte maneira:  $VE/VCO_2 \geq 34$  (7 pontos);  $HRR_1 \leq 6 \text{ bpm}$  (5 pontos); OUES  $\leq 1,4$  (3 pontos);  $PetCO_2 < 33 \text{ mm Hg}$  (3 pontos); e  $VO_{2peak} \leq 14 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  (2 pontos).<sup>11,15</sup> Na sequência, o escore foi dividido em quartis: (I) 0-5; (II) 6-10; (III) 10-15; e (IV)  $> 15$ .<sup>11</sup>

### Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão para a distribuição paramétrica ou como mediana e intervalo interquartil para a distribuição não paramétrica. O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e as análises de histograma foram utilizados para determinar a distribuição. As variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos e proporções. A correlação entre as variáveis foi avaliada através do coeficiente de correlação de Spearman ( $s$ ) ou de Pearson ( $p$ ), e a concordância foi avaliada através do coeficiente kappa ( $k$ ). Para todas as análises, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição aprovou o protocolo do estudo. O estudo está em conformidade com todos os regulamentos nacionais e internacionais para pesquisas com seres humanos.

## Resultados

As características dos pacientes estão descritas na Tabela 1. A amostra incluiu 244 pacientes, principalmente homens (77,9%), com idade média de  $56 \pm 14$  anos. A isquemia foi a etiologia mais frequente (44,4%). A FE média foi de  $35,5\% \pm 10\%$ . Os pacientes receberam terapia médica otimizada, conforme a seguir: inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (86,4%); betabloqueadores (91,4%); antagonistas da aldosterona (57,0%); e diuréticos (53,5%).

O  $VO_{2peak}$  médio foi de  $19,2 \pm 6,7 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , enquanto a inclinação  $VE/VCO_2$  média foi de  $39 \pm 10$ . A taxa de troca respiratória (RER) média foi de  $1,041 \pm 0,12$  (25% apresentaram  $RER > 1,10$ ). Todos os testes foram interrompidos pelo critério de esforço, e nenhum foi interrompido prematuramente ou devido a critérios hemodinâmicos, arrítmicos ou isquêmicos. Os pacientes foram distribuídos de acordo com a classificação da NYHA, da seguinte maneira: classe I (31,2%), classe II (48,3%), classe III (19,2%) e classe IV (1,3%) (Tabela 2).

**Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e do teste de exercício cardiopulmonar gerais dos pacientes (n = 244)**

| Variáveis                                                            |                  |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|
| Idade (média $\pm$ DP)                                               | $56 \pm 14$ anos |
| Sexo                                                                 |                  |
| Masculino, n (%)                                                     | 190 (77,9)       |
| Etiologia                                                            |                  |
| Isquêmico, n (%)                                                     | 107 (44,4)       |
| Idiopático, n (%)                                                    | 56 (23,2)        |
| Viral, n (%)                                                         | 30 (12,4)        |
| Chagásico, n (%)                                                     | 18 (7,5)         |
| Outro, n (%)                                                         | 30 (12,5)        |
| Comorbidades                                                         |                  |
| Hipertensão, n (%)                                                   | 70 (34,7)        |
| Diabetes melito, n (%)                                               | 43 (21,2)        |
| Doença arterial coronariana, n (%)                                   | 94 (46,3)        |
| Tabagismo, n (%)                                                     | 4 (2,0)          |
| Medicamentos utilizados                                              |                  |
| IECA ou BRA, n (%)                                                   | 209 (86,4)       |
| Betabloqueador, n (%)                                                | 222 (91,4)       |
| ARM, n (%)                                                           | 138 (57,0)       |
| Diuréticos, n (%)                                                    | 129 (53,5)       |
| Dispositivos implantáveis                                            |                  |
| Marca-passo, n (%)                                                   | 17 (7,0)         |
| TRC e/ou CDI, n (%)                                                  | 28 (11,5)        |
| $VO_{2peak}$ ( $\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ), média $\pm$ DP | $19,2 \pm 6,7$   |
| Porcentagem do $VO_{2peak}$ previsto (%), média $\pm$ DP             | $63 \pm 20$      |
| FE (%), média $\pm$ DP                                               | $35,5 \pm 10$    |
| RER, média $\pm$ DP                                                  | $1,041 \pm 0,12$ |
| Inclinação $VE/VCO_2$ , média $\pm$ DP                               | $39,0 \pm 10,8$  |
| $PetCO_2$ (mm Hg), média $\pm$ DP                                    | $29,8 \pm 4,66$  |
| HRR <sub>1</sub> , mediana (IIQ)                                     | 18,0 (15)        |
| PAS em repouso, mediana (IIQ)                                        | 120 (10)         |
| FC em repouso, mediana (IIQ)                                         | 74 (22)          |

ARM: antagonistas dos receptores de mineralocorticoides; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; DP: desvio padrão; FC: frequência cardíaca; FE: fração de ejeção; HRR<sub>1</sub>: recuperação da frequência cardíaca em 1 minuto; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica;  $PetCO_2$ : pressão parcial do dióxido de carbono ao final da expiração; RER: taxa de troca respiratória; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; IIQ: intervalo interquartil; TRC: terapia de ressincronização cardíaca;  $VE/VCO_2$ : ventilação minuto/produção de dióxido de carbono;  $VO_{2peak}$ : pico de consumo de oxigênio.

**Tabela 2 – Distribuição da amostra de acordo com classificações objetivas e subjetivas, n (%)**

|                                | I         | II         | III       | IV        |
|--------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| Classes da NYHA                | 75 (31,3) | 116 (48,3) | 46 (19,2) | 3 (1,3)   |
| Inclinação VE/VCO <sub>2</sub> | 42 (17,2) | 70 (28,7)  | 74 (30,3) | 58 (23,8) |
| Escore TECP                    | 57 (34,7) | 61 (37,2)  | 36 (22,0) | 10 (6,1)  |
|                                | A         | B          | C         | D         |
| Classes de Weber               | 95 (39)   | 55 (22,5)  | 81 (33,2) | 13 (5,3)  |

CPET: teste de exercício cardiopulmonar; NYHA: New York Heart Association; VE/VCO<sub>2</sub>: ventilação minuto/produção de dióxido de carbono.

A Figura 1 mostra a distribuição das classes da NYHA de acordo com as classes de Weber (Figura 1A), ventilatórias (Figura 1B) e do escore TECP (Figura 1C). A correlação ( $r$ ) entre as classes da NYHA e de Weber foi de 0,489 ( $p < 0,001$ ), e a concordância foi de 0,231 ( $p < 0,001$ ). A correlação ( $r$ ) entre as classes da NYHA e ventilatórias foi de 0,218 ( $p < 0,001$ ), e a concordância foi de 0,002 ( $p = 0,959$ ). Por fim, a correlação ( $r$ ) entre as classes da NYHA e do escore TECP foi de 0,223 ( $p = 0,004$ ), e a concordância foi de 0,027 ( $p = 0,606$ ).

## Discussão

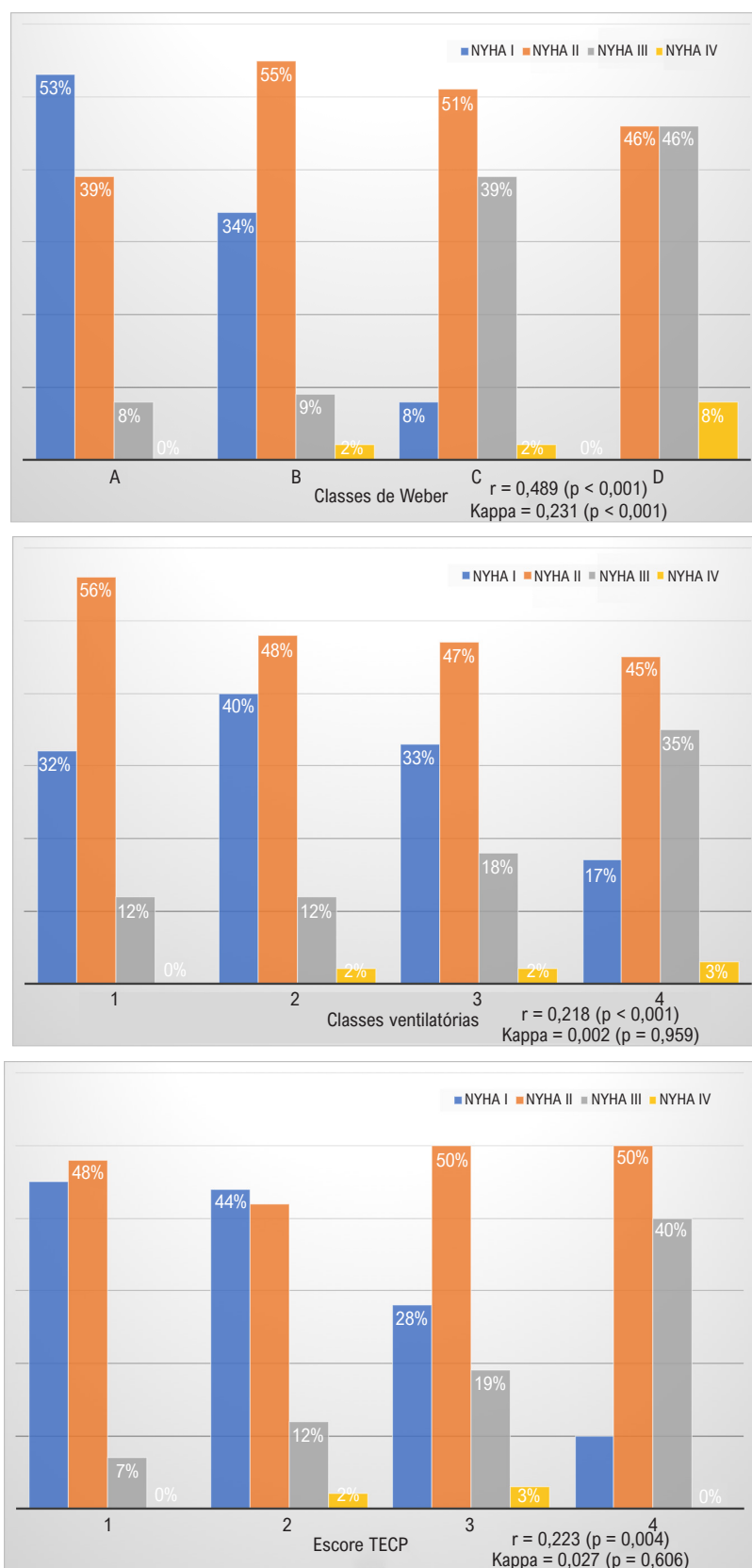
Em pacientes com IC e FE reduzida que foram submetidos a TECP após indicação clínica, foi identificada apenas uma associação moderada entre as classes da NYHA e de Weber, com baixa concordância. No entanto, foram identificadas associação e concordância ainda mais baixas entre a classificação da NYHA e as classes ventilatórias e do escore TECP.

Todas essas classificações do estado funcional possuem um valor prognóstico validado para IC.<sup>3,11-13</sup> Assim, o estado funcional é o melhor parâmetro para a predição de risco nesses pacientes.<sup>3,11-13</sup> No entanto, conforme demonstrado, houve baixa concordância entre a classificação da NYHA e as três classificações baseadas no TECP (o qual é um teste clínico objetivo). Embora tenha sido encontrada uma correlação moderada entre as classes da NYHA e de Weber, parece razoável levantar a hipótese de que a subjetividade interfere na predição de risco para IC da classe da NYHA e apresenta um impacto subsequente nas decisões terapêuticas.

Uma recente revisão sistemática abordou a correlação entre a classificação da NYHA para IC e as medidas do VO<sub>2peak</sub> (determinadas pelo TECP).<sup>14</sup> Foi identificada uma grande heterogeneidade nas classes da NYHA entre os estudos analisados.<sup>14</sup> Nossos achados corroboram os de Lim et al. e refletem uma análise de correlação adicional, visto que descrevemos a correlação entre a classificação subjetiva da NYHA e algumas classificações objetivas baseadas nos resultados do TECP através de escore validado ou classes ventilatórias. Por exemplo, os pacientes subjetivamente classificados na classe I da NYHA pelos seus médicos podem apresentar valores de inclinação VE/VCO<sub>2</sub> classe ventilatória IV (pior prognóstico) ou se encontrar no pior quartil prognóstico do escore TECP (Figura 1).<sup>11,13</sup>

A classificação da NYHA pode levar a diferentes interpretações do mesmo paciente por diferentes médicos,<sup>3</sup> especialmente quando são relatados sintomas de classes intermediárias (II e III). Em uma publicação do nosso grupo, Ritt et al. demonstraram que os pacientes na classe B de Weber poderiam ser divididos em dois grupos prognósticos distintos quando o escore TECP era calculado.<sup>15</sup> Os grupos foram, então, divididos em de maior risco e menor risco. No entanto, os pacientes nas classes intermediárias da NYHA geralmente são aqueles cujo estado funcional é de grande importância para a tomada de decisão. Essas decisões incluem o aumento ou a alteração de medicamentos, a provisão de indicações cirúrgicas ou a implantação de dispositivos (como terapia de ressincronização cardíaca ou dispositivo de assistência ventricular).<sup>16</sup> Em tais grupos, a classificação da NYHA pode não ser sensível o suficiente para abordar características clínicas secundárias, mas importantes. Dessa forma, necessita-se urgentemente de uma classificação confiável, objetiva e de fácil reprodução. Os pacientes nas classes I ou II da NYHA podem ser reclassificados pelo TECP como de maior risco, e pacientes na classe III da NYHA podem ser reclassificados como de menor risco, principalmente aqueles que são candidatos para alterações de medicamentos e/ou dispositivos. O uso do TECP para esse objetivo é um tema para futuros estudos.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, como a ausência de seguimento clínico da amostra de pacientes. Excluímos a anemia sintomática, visto que focamos em critérios diagnósticos clínicos, mas pode-se argumentar que a anemia assintomática também possa ter impacto na capacidade funcional. Além disso, não avaliamos a prevalência de depressão entre os pacientes, embora possa contribuir para a falta de esforço. Nossa amostra apresentou uma RER média de 1,04; pode-se argumentar que uma RER > 1,10 é o padrão para atingir a acidose, embora uma RER > 1,00 seja usada como um critério aceitável na IC.<sup>17</sup> Embora isso possa afetar o VO<sub>2peak</sub>, não impacta a inclinação VE/VCO<sub>2</sub>, a OUES ou a HRR<sub>1</sub>. Novos estudos abordando uma população mais ampla e analisando desfechos clínicos são necessários para uma melhor compreensão do real valor prognóstico de cada classificação da IC (NYHA, inclinação VE/VCO<sub>2</sub>, classes de Weber e escore TECP). Focamos nas classes de Weber, nas classes da inclinação VE/VCO<sub>2</sub> e no escore TECP porque todos esses parâmetros podem ser apresentados como classificações de



**Figura 1** – Concordância, correlação e distribuição da classe da NYHA de acordo com as classes (A) de Weber, (B) ventilatórias (inclinação  $VE/VCO_2$ ) e (C) do escore TECP. TECP: teste de exercício cardiopulmonar; NYHA: New York Heart Association;  $r$ : coeficiente de correlação;  $VE/VCO_2$ : v entilação minuto/produção de dióxido de carbono.

escala de quatro níveis, como a NYHA; além disso, o  $VO_{2peak}$  e a inclinação  $VE/VCO_2$  são as variáveis mais estudadas no TECP, e as outras variáveis do TECP estão inseridas no escore TECP. No entanto, estudos futuros com foco em variáveis específicas do TECP são de grande valor. É importante ressaltar que ainda resta determinar se, de fato, uma estratégia objetiva baseada no TECP é mais acurada do que as outras.

### Conclusão

Foi identificada uma associação moderada entre a classificação subjetiva da NYHA e as classes de Weber avaliadas objetivamente, embora a concordância tenha sido baixa. As classes ventilatórias avaliadas objetivamente e as classes do escore TECP apresentaram uma associação fraca e uma concordância baixa com a classificação da NYHA.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ritt LEF, Ribeiro RS, Souza IPMA, Ramos JVSP, Stein R; Obtenção de dados: Ritt LEF,

Ribeiro RS, Souza IPMA, Ramos JVSP, Ribeiro DS, Feitosa GF, Oliveira QB; Análise e interpretação dos dados: Ritt LEF, Ribeiro RS, Souza IPMA, Ramos JVSP, Ribeiro DS, Feitosa GF, Oliveira QB, Stein R, Darzé ES; Análise estatística: Ritt LEF, Ribeiro RS, Ramos JVSP, Ribeiro DS, Stein R, Darzé ES; Obtenção de financiamento: Ritt LEF; Redação do manuscrito: Ritt LEF, Ribeiro RS, Souza IPMA, Ramos JVSP, Ribeiro DS, Feitosa GF, Oliveira QB, Stein R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ritt LEF, Stein R, Darzé ES.

### 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. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin*. 2016;12(3):323-33. doi: 10.1016/j.hfc.2016.03.001.
2. Holland R, Rechel B, Stepien K, Harvey I, Brooksby I. Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death. *J Card Fail*. 2010;16(2):150-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.08.010.
3. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e014240. doi: 10.1161/JAHA.119.014240.
4. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CS, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol*. 2015;38(10):621-8. doi: 10.1002/clc.22468.
5. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Whinnett ZI, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-82. doi: 10.1136/hrt.2006.089656.
6. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1024-42. doi: 10.1016/j.healun.2006.06.008.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86. doi: 10.1161/01.cir.83.3.778.
9. Guimarães GV, Silva MS, d'Ávila VM, Ferreira SM, Silva CP, Bocchi EA. Peak  $VO_2$  and  $VE/VCO_2$  slope in betablockers era in patients with heart failure: a Brazilian experience. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(1):39-48. doi: 10.1590/s0066-782x2008001300007.
10. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
11. Myers J, Oliveira R, Dewey F, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):211-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000073.
12. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982;65(6):1213-23. doi: 10.1161/01.cir.65.6.1213.
13. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.686576.
14. Lim FY, Yap J, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association classification and the cardiopulmonary exercise test: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2018;263:88-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.021.
15. Ritt LE, Myers J, Stein R, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Additive prognostic value of a cardiopulmonary exercise test score in patients with heart failure and intermediate risk. *Int J Cardiol*. 2015;178:262-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.025.
16. 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. *Rev. Esp. Cardiol*. 2016;69(12):1167. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.014>.
17. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8):607-16. doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.022.



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

# Classificação da NYHA e as Variáveis do Teste de Exercício Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

*NYHA Classification and Cardiopulmonary Exercise Test Variables in Patients with Heart Failure*

Ricardo Vivacqua Cardoso Costa<sup>1</sup> 

Hospital Pró-cardíaco,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Baixa Concordância entre a Classificação da NYHA e as Variáveis do Teste de Exercício Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Reduzida

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada uma doença prevalente, limitando a sobrevida e constituindo uma das principais causas de hospitalização ou morte em vários países, incluindo o Brasil.<sup>1</sup> Uma classificação clínica dos portadores de IC pode ser considerada importante, como referência inicial, por informar a condição funcional desses pacientes. Classicamente, são utilizadas a classificação subjetiva da New York Heart Association (NYHA) e a objetiva de Weber.<sup>2</sup> A classificação funcional da NYHA e o consumo de oxigênio no pico do esforço foram determinantes na determinação da condição funcional em portadores da Doença de Chagas,<sup>3</sup> porém, em outras patologias observa-se certos pacientes pouco sintomáticos e com alto risco de hospitalização ou de morte.<sup>4</sup>

Nos portadores de IC considera-se, também, na avaliação da capacidade funcional e prognóstica o Teste de Caminhada de 6 minutos, considerado com valor preditivo de mortalidade em pacientes com IC classe funcional II e III (NYHA).<sup>5</sup>

Os estudos da avaliação cardiopulmonar têm se expandido, simultaneamente, aos estudos da fisiologia do

exercício, com melhor precisão na avaliação funcional e, através dos parâmetros obtidos no Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE), se têm variáveis de inferência prognóstica, as quais definem condutas e orientam na prescrição de exercícios.<sup>6</sup>

O estudo de Ritt et al.,<sup>7</sup> bem delineado, analisou correlação e concordância entre as classes da NYHA e as variáveis do TCPE. Foram destacadas as variáveis mais estudadas na atualidade.<sup>1</sup> Sugerimos, como continuação do estudo, incluir correlações com a Potência Circulatória (Pressão Arterial Sistólica máxima x V'O<sub>2</sub> pico)<sup>8</sup> e V'O<sub>2</sub> no limiar I,<sup>9</sup> parâmetros que determinam perspectivas prognósticas e, como futuro estudo, o escore de risco para prever a mortalidade pós alta hospitalar em pacientes com IC.<sup>10</sup>

Reiteramos nossos cumprimentos aos autores<sup>7</sup> pelo estudo e, pela sugestão para futuras pesquisas visando uma classificação baseada nos parâmetros obtidos no TCPE, com acurácia para indicação de transplante cardíaco ou colocação de ventrículo artificial.

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
2. Weber KT, Kinasevitz GT, Janick JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. Circulation. 1982;65(6):1213-23. doi:10.1161/01.circ.65.6.1213.
3. Silva WT, Costa HS, Figueiredo PHS, Lima MMO, Lima VP, Costa FSM, et al. Determinantes da Capacidade Funcional em Pacientes com Doença de Chagas. Arq Bras Cardiol. 2021;117(5): 934-41. doi:https://doi.org/10.36660/abc.20200462.
4. 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.
5. Moraes ER, Rassi S. Determinants of the distance covered during a six-minute walk test in patients with chronic heart failure. Int J Cardiovasc Sci. 2019;32(2):2019;32(2):134-42. doi: 10.5935/2359-4802.20180088
6. Ávila DX, Vivacqua RC, Serra S, Montera MW, Tinoco E, Siciliano A. The unsurpassed value of cardiopulmonary exercise testing in assessing the prognosis of heart failure. Eur Heart J. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.988. https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0988

## Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Hospitalização; Mortalidade; Consumo de Oxigênio; Teste de Esforço; Teste de Caminhada; Atividade Física; Estilo de Vida.

**Correspondência:** Ricardo Vivacqua Cardoso Costa •

Hospital Pró-cardíaco – Ergometria – Av. Afrânio Melo Franco, 365 AP 101. CEP 22430-060, Rio de Janeiro, RJ - Brasil  
E-mail: vivacqua@cardiol.br, rvivcosta@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20220196>

## Minieditorial

7. Ritt LEF, Ribeiro RS, Souza IPMA, Ramos JVSP, Ribeiro DS, Feitosa GF, et al. Baixa concordância entre a classificação da NYHA e as variáveis do teste de exercício cardiopulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(6):1118-1123.
8. Tabet JY, Metra M, Thabut G, Logeart D, Cohen-Solal A. Prognostic value of cardiopulmonary exercise variables in chronic heart failure patients with or without beta-blocker therapy. *Am J Cardiol.* 2006;98(4):500-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.03.027.
9. Lala A, Shah KB, Lanfear E, Thibodeau JT, Palardy M, et al. Predictive value of cardiopulmonary exercise testing parameters in ambulatory advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2021;9:226-236-36. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chf.2020.11.008>.
10. Lei Wang, Li-Oin Wang, Mo-Li Gu, Liang Li, Chen Wang, Yun-Feng Xia. Escore de risco clínico simples para prever a mortalidade pós-alta hospitalar em pacientes chineses hospitalizados por insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(4):615-23. doi:10.36660/abc.20200435.



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

# Custo-Efetividade do Emprego do Escore de Cálcio Coronariano na Orientação para a Decisão Terapêutica na Prevenção Primária, na População Brasileira

*Cost-Effectiveness of Using the Coronary Calcium Score in Guiding Therapeutic Decisions in Primary Prevention in the Brazilian Population*

Raul Serra Valério,<sup>1</sup>  Giuliano Generoso,<sup>2</sup>  Juliano Lara Fernandes,<sup>3,4</sup>  Khurram Nasir,<sup>5</sup> Jonathan C. Hong,<sup>6</sup> Marcio Sommer Bittencourt<sup>7</sup> 

Diagnósticos da América SA,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sírio-Libanês - Centro de Cardiologia,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Radiologia Clínica de Campinas,<sup>3</sup> Campinas, SP – Brasil

Instituto de Ensino e Pesquisa Jose Michel Kalaf,<sup>4</sup> Campinas, SP – Brasil

Houston Methodist DeBakey Heart & Vascular Center - Center for Outcomes Research,<sup>5</sup> Houston, Texas – EUA

Texas Heart Institute - Division of Cardiovascular Surgery,<sup>6</sup> Texas – EUA

Universidade de São Paulo - Hospital Universitário de São Paulo,<sup>7</sup> São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** O emprego do escore de cálcio no auxílio da estratificação de risco cardiovascular pode ser ferramenta com melhor custo-efetividade em comparação à estratégia convencional.

**Objetivos:** Avaliação da custo-efetividade do emprego do escore de cálcio na orientação terapêutica para a prevenção primária cardiovascular.

**Métodos:** Modelo de microsimulação para avaliar as consequências clínicas e econômicas da doença cardiovascular aterosclerótica, comparando-se a estratégia de prevenção pelo uso do escore de cálcio e a estratégia convencional.

**Resultados:** Resultados obtidos demonstram melhor custo-efetividade da estratégia terapêutica guiada pelo escore de cálcio, por meio da redução do custo incremental, e aumento nos anos de vida ajustados por qualidade (QALY), que corresponde, em número, ao benefício incorporado à qualidade de vida do indivíduo.

**Conclusões:** O emprego do escore de cálcio mostrou-se mais custo-efetivo que a estratégia convencional tanto em custo como em QALY, na maioria dos cenários estudados.

**Palavras-chave:** Análise Custo-Benefício; Prevenção Primária; Técnicas de Imagem Cardíaca; Cálcio Coronariano.

## Abstract

**Background:** The use of the coronary calcium score to aid cardiovascular risk stratification may be a more cost-effective tool than the conventional strategy.

**Objectives:** Evaluation of the cost-effectiveness of the use of the calcium score in therapeutic guidance for primary cardiovascular prevention.

**Methods:** A microsimulation model to assess the clinical and economic consequences of atherosclerotic cardiovascular disease, comparing the prevention strategy using the calcium score and the conventional strategy.

**Results:** The results obtained demonstrated a better cost-effectiveness of the therapeutic strategy guided by the calcium score, by reducing incremental costs and increasing quality-adjusted life years (QALY), which corresponds, in number, to improving the quality of life of the individual.

**Conclusions:** The use of the coronary calcium score proved to be more cost-effective than the conventional strategy, both in terms of cost and QALY, in most of the scenarios studied.

**Keywords:** Cost-Benefit Analysis; Primary Prevention; Cardiac Imaging Techniques; Coronary Artery Calcium.

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

**Correspondência:** Marcio Sommer Bittencourt •

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica – Hospital Universitário/USP – Av. Prof Lineu Prestes, 2565. CEP 05508-000, Butantã, São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: msbittencourt@mail.harvard.edu

Artigo recebido em 27/04/2021, revisado em 09/07/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210347>

## Introdução

Graças as novas formas de classificar o risco de eventos cardiovasculares na prevenção primária, que são recomendadas pelas diretrizes das principais sociedades de cardiologia do mundo, observa-se aumento significativo na população elegível para o uso de estatinas.<sup>1,2</sup> Como exemplo dessas mudanças, a diretriz de controle de dislipidemias de 2018 e de prevenção cardiovascular de 2019 da American Heart Association (AHA) e do American College of Cardiology (ACC) sugere o uso de um escore de risco cardiovascular (*Pooled Cohort Equations* — ASCVD) para estimar o risco de eventos cardiovasculares relacionados à aterosclerose em um período de dez anos.<sup>3,4</sup> Esse escore classifica o indivíduo, de acordo com variáveis modificáveis e não modificáveis, em alto risco (>20% de eventos em dez anos); moderado risco (7,5–20% de eventos em dez anos); *borderline* (5–7,5% de eventos em dez anos) e baixo risco (<5% de eventos em dez anos).<sup>3,4</sup>

Entretanto, é possível notar que essa classificação une uma população de risco cardiovascular heterogênea, já que uma parcela de indivíduos candidatos ao uso de estatina não apresenta sintomas ou sinais de doença aterosclerótica manifesta. Por consequência, muitos dos indivíduos elegíveis à terapia farmacológica poderiam se beneficiar marginalmente dessa terapêutica em longo prazo, uma vez que o benefício acumulado do tratamento é diretamente proporcional ao risco de base.<sup>2,5</sup>

Nesse cenário, o escore de cálcio coronariano (ECC), realizado por meio da tomografia computadorizada para quantificar a carga aterosclerótica dos indivíduos, pode ser útil para reclassificar o paciente intermediário para baixo ou alto risco de eventos, evitando ou, eventualmente, até intensificando a necessidade da terapia hipolipemiante nessa população.<sup>3,4,6,7</sup>

Dessa forma, é relevante a avaliação da efetividade e da custo-efetividade dessa ferramenta em comparação a outros mecanismos de estratificação de risco da população, com o

objetivo de orientar a prática clínica, bem como direcionar estrategicamente os esforços e recursos da saúde.

Diversos estudos de custo-efetividade compararam o emprego do ECC à terapia guiada por escores de risco ou outros métodos de classificação.<sup>5,8–11</sup> Entre eles, Nasir et al.<sup>5</sup> estudaram a custo-efetividade do emprego do ECC e compararam-na com a estratificação guiada apenas pelo escore de risco de eventos cardiovasculares. Essa análise utilizou os dados e os custos previstos nos Estados Unidos e teve como base os dados populacionais do *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), uma coorte composta de 6.814 participantes de diversos centros de estudos do país.<sup>12</sup> Neste artigo, usamos como referência o estudo citado anteriormente, com a mesma base populacional citada, adaptando os custos para a realidade brasileira, a fim de verificar a reprodutibilidade do método no Brasil.

## Métodos

Nesta análise, a metodologia é replicada do artigo publicado por Nasir et al., sendo realizada por um modelo de microsimulação (*TreeAge Pro version 2016* — Williamstown, Massachusetts). O modelo simula as consequências clínicas e econômicas da doença cardiovascular aterosclerótica, no contexto da prevenção primária em paciente de moderado risco cardiovascular. As estratégias comparadas nesta análise são (Figura 1) explicitadas a seguir.

Estratégia 1 (convencional): pacientes não realizaram ECC e foram submetidos à terapia farmacológica com estatina de moderada potência.

Estratégia 2 (ECC): pacientes realizaram um ECC, e o tratamento foi guiado pelo resultado. Indivíduos com ECC 1–100 foram submetidos ao tratamento com estatina de moderada intensidade.

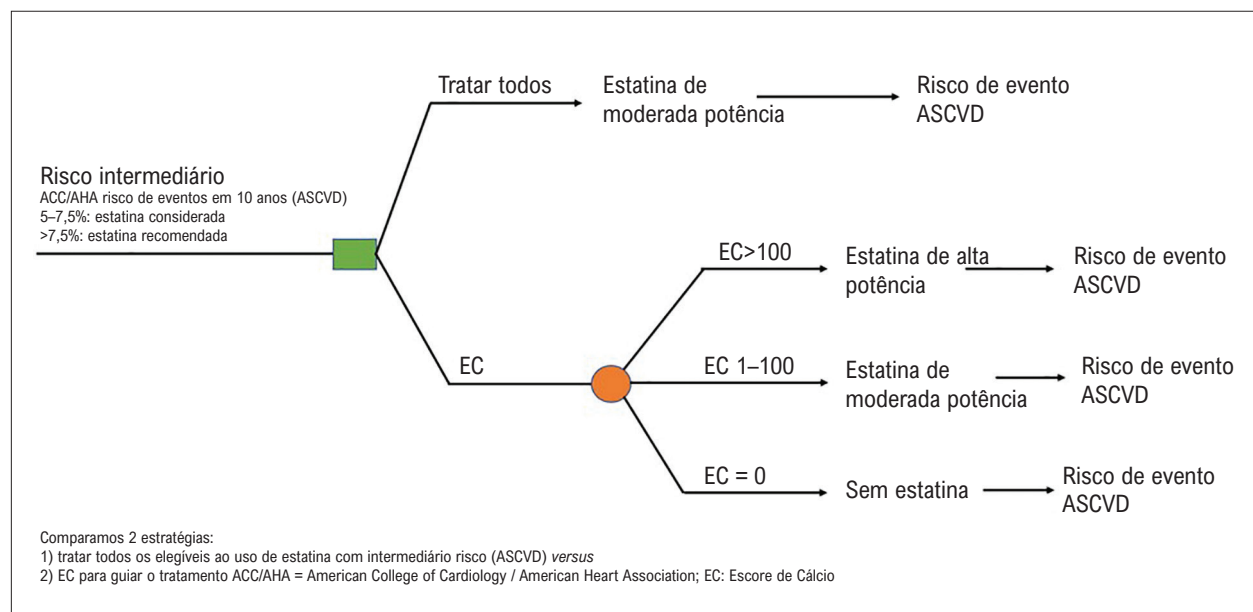


Figura 1 – Estratégias para a estratificação do risco em pacientes de risco intermediário.

Com valor de ECC superior a 100, era iniciado tratamento com estatina de alta potência. Contudo, se ECC=0, não era iniciado tratamento medicamentoso.

A intensidade do tratamento com estatinas, classificada em baixa, moderada e alta potência, segue os critérios contidos na diretriz da AHA e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).<sup>4,13</sup> As demais medicações de uso contínuo, caso indicadas, não sofreram modificações após a reclassificação de risco.

A análise comparativa do estudo de custo-efetividade é baseada nos anos de vida ajustados por qualidade (*quality-adjusted life years* — QALY) como medida de benefício. A QALY é uma medida de resultado de saúde, que combina em um índice numérico a quantidade (mortalidade) e a qualidade (morbidade) de vida da população, sendo útil para comparar e analisar o resultado comparativo entre as estratégias 1 e 2.

A população desta análise, como citado, é baseada no estudo MESA, e a característica populacional e a distribuição do escore de cálcio de acordo com o risco cardiovascular, baseado nos escores da ACC/AHA, estão demonstradas na Tabela 1 e na Tabela 2.

Nesta investigação, os pacientes percorreram o modelo até apresentar um evento cardiovascular ou morte por outras causas, e o número de anos de uso de estatina ou evento cardiovascular foi pesquisado para cada paciente. O horizonte

temporal foi atualizado com ciclos de um ano. Todos os custos e resultados foram descontados em 3% ao ano.

Como limitação do nosso estudo, ressaltamos que a análise dos pressupostos não foi realizada, já que, neste caso, os resultados são extensões de estudos realizados previamente.

### Custos

Como citado anteriormente, houve adaptação dos custos para a realidade brasileira. Os valores estão demonstrados na Tabela 3, em reais (R\$) e, em razão da alta variabilidade, estão representados na tabela em três escalas: mediano, mínimo e máximo. Dessa forma, nossa análise foi conduzida com ampla margem de suposições.

É importante ressaltar que o custo do ECC é acrescentado ao modelo apenas uma vez, já que a repetição do exame não é frequente. Tem-se na literatura que o *warrant time*, ou seja, o tempo de garantia do ECC para indivíduos com ECC=0, é relativamente longo além de individualizado, levando-se em consideração diversos elementos, como idade, sexo e presença de fatores de risco como o diabetes. Sendo assim, em caso de EC zero, a indicação de sua repetição é variável e pode estar indicada em intervalos de três a sete anos.<sup>14</sup>

O restante dos parâmetros clínicos, incluindo análises de sensibilidade de múltiplos parâmetros realizados de

**Tabela 1 – Característica e distribuição do escore de cálcio coronariano da população do estudo *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* nas categorias de risco cardiovascular**

|                          | Estatina recomendada (n=2.377) | Estatina considerada (n=538) |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Idade (anos)             | 64,7 ±3                        | 58,4 ±6,5                    |
| Masculino                | 1.434 (60)                     | 299 (51)                     |
| <b>Etnia</b>             |                                |                              |
| Branco                   | 795 (33)                       | 220 (37)                     |
| Negro                    | 791 (33)                       | 180 (31)                     |
| Hispanico                | 534 (23)                       | 124 (21)                     |
| Asiáticos                | 527 (11)                       | 65 (11)                      |
| Diabetes                 | 472 (20)                       | 0 (0)                        |
| Hipertensão              | 1.439 (61)                     | 193 (33)                     |
| <b>Fumante</b>           |                                |                              |
| Nunca                    | 1.023 (43)                     | 280 (47)                     |
| Ex-fumante               | 918 (39)                       | 211 (36)                     |
| Atual                    | 436 (18)                       | 98 (17)                      |
| História familiar de DAC | 948 (43)                       | 237 (43)                     |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 28,7 ±5,3                      | 38,5±-5,4                    |
| Colesterol total (mg/dl) | 201,5 ±34,8                    | 199,8 ±30,6                  |
| LDL-C (mg/dl)            | 126,4 ±31,2                    | 124,6 ±26,4                  |
| HDL-C (mg/dl)            | 48,5 ±13,8                     | 49,9 ± 13,9                  |
| Triglicerídeos           | 132,8 ± 67                     | 126,4 ± 64,4                 |

Valores descritos em média ± DP ou n(%). IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronária; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

**Tabela 2 – Distribuição dos valores de escore de cálcio coronariano de acordo com diretrizes do American College of Cardiology e da American Heart Association**

|                             |              |
|-----------------------------|--------------|
| <b>Estatina recomendada</b> | <b>2.377</b> |
| EC 0                        | 878 (33,0)   |
| EC 1–100                    | 714 (24,1)   |
| EC >100                     | 685 (23,1)   |
| <b>Estatina considerada</b> | <b>598</b>   |
| EC 0                        | 338 (11,4)   |
| ECC 1–100                   | 184 (6,2)    |
| EC>100                      | 67 (2,3)     |
| Total                       | 2.966 (100)  |

Valores são n ou n (%). EC: escore de cálcio; ECC: escore de cálcio coronariano.

**Tabela 3 – Tabela de custos brasileiros**

| Variável (TreeAge Pro version 2016 – Williamstown, Massachusetts)                                    | Mediana (R\$) | Mín (R\$)  | Máx (R\$)  | Fonte |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|------------|-------|
| Exame de ECC                                                                                         | 418           | 300        | 713        | 1     |
| Estatina (dose moderada), gasto anual                                                                | 276,96        | 210,96     | 804        | 2     |
| Estatina (dose intensiva), gasto anual                                                               | 435,84        | 324,6      | 725,64     | 3     |
| Estatina (todas as doses, mediana), gasto anual                                                      | 356,4         | 267,78     | 764,82     | 4     |
| Infarto fatal                                                                                        | 9.816,8       | 7.853,44   | 11.780,16  | 5     |
| Infarto não fatal, primeiro ano                                                                      | 28.048        | 22.438,4   | 33.657,6   | 6     |
| Infarto não fatal, demais anos                                                                       | 4.207,2       | 3.365,76   | 5.048,64   | 7     |
| Parada cardíaca ressuscitada                                                                         | 42.072        | 33.657,6   | 50.486,4   | 8     |
| AVC fatal                                                                                            | 12.761,84     | 10.209,472 | 15.314,208 | 9     |
| AVC não fatal, primeiro ano                                                                          | 56.096        | 44.876,8   | 67.315,2   | 10    |
| AVC não fatal, demais anos                                                                           | 5.890,08      | 4.712,064  | 7.068,096  | 11    |
| Complicações leves de estatinas                                                                      | 650           | 520        | 780        | 12    |
| Complicações importantes de estatinas                                                                | 19.500        | 15.600     | 23.400     | 13    |
| Seguimento de investigação por achados incidentais não cardíacos (repetição de imagem)               | 240           | 200        | 340        | 14    |
| Seguimento de consulta médica e testes laboratoriais (revisão ECC, painel lipídico, painel hepático) | 80            | 65         | 130        | 15    |

ECC: escore de cálcio coronariano; AVC: acidente vascular cerebral.

forma probabilística, foi utilizado conforme descrito na publicação anterior.

## Resultados

Ao compararmos a custo-efetividade do emprego do ECC na estratificação cardiovascular da prevenção primária do indivíduo de moderado risco cardiovascular entre as estratégias 1 e 2, observamos que, ao se considerar o custo mediano de todas as estatinas e do EC, houve redução estatisticamente significativa de R\$ 672,00 nos custos acumulados em favor do grupo que realizou o ECC (Tabela 4 — caso base). Da mesma maneira, ao se reduzir o custo da estatina à mediana das estatinas de moderada intensidade, permanece a diferença de

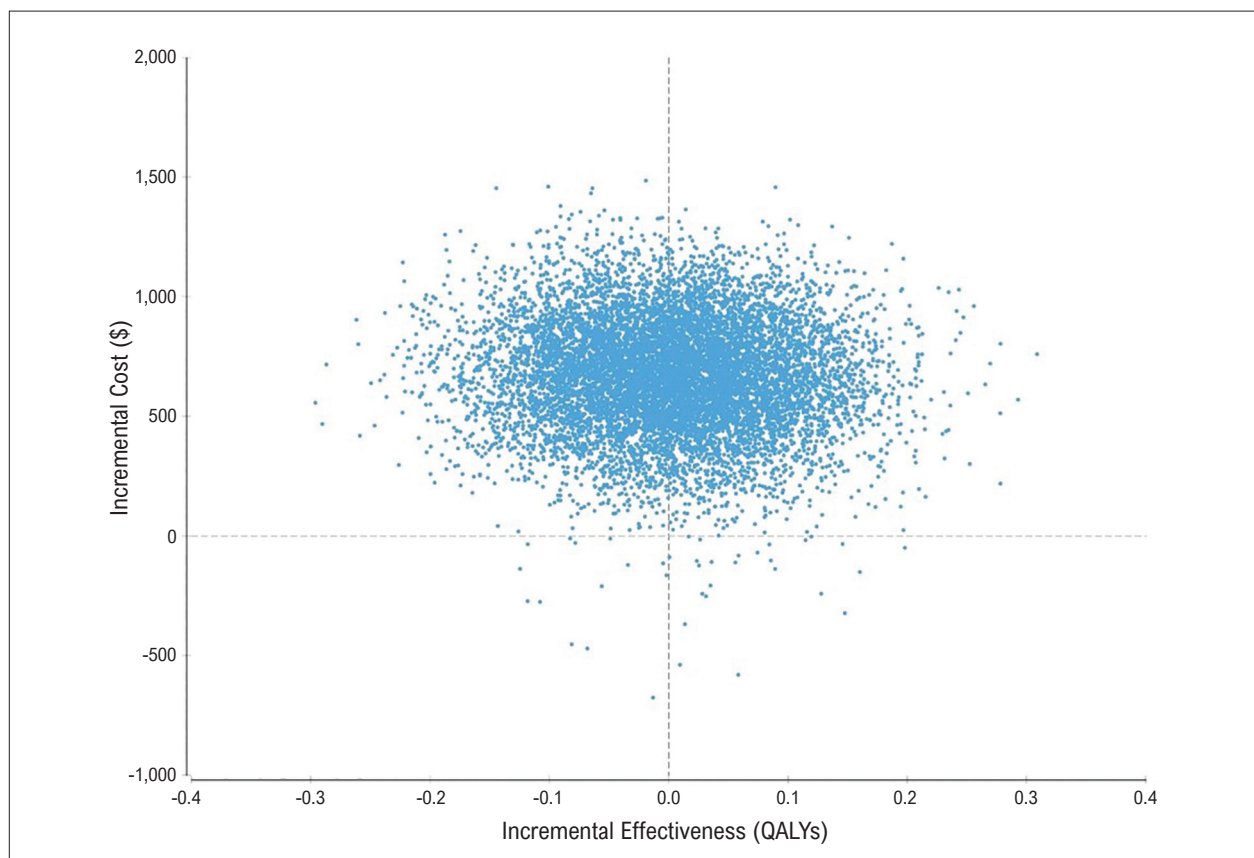
custo acumulado no valor de R\$ 423,00, também favorável à realização do ECC. Em outra análise, observamos que além do benefício financeiro se observa maior sobrevida ajustada para QALY, o que corrobora a custo-efetividade do método em relação à estratégia convencional guiada pelas diretrizes.

Considerando-se as múltiplas variáveis apresentadas, também foram realizadas 10 mil simulações de Monte Carlo para ilustrar a análise de sensibilidade probabilística dos múltiplos parâmetros incluídos no modelo (Figura 2). O gráfico em questão analisa a utilização da estratégia convencional, ou seja, a não utilização do EC na estratificação, por meio de um ganho incremental de QALY no eixo X e os custos incrementais (\$) — em moeda local de reais) no eixo Y. Cada ponto no gráfico representa um cruzamento

**Tabela 4 – Parâmetros iniciais para o modelo de microssimulação comparando estratégias de terapia com estatina para indivíduos com risco intermediário de evento cardiovascular**

|                                     | Custo ECC  | Custo Estatina | Custo total por diretrizes             | ECC — Custo total                     | Dif Custo   | Diretrizes — QALY              | ECC — QALY                     | QALY Diferença | Conclusão  |
|-------------------------------------|------------|----------------|----------------------------------------|---------------------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|------------|
| Caso base                           | R\$ 418,00 | R\$ 356,00     | R\$ 6.160,00<br>(95% IC: 5,587–6,757)  | R\$ 5.488,00<br>(95% IC: 4,900–6,113) | -R\$ 672,00 | 11.849 (95% IC: 10.834–12.829) | 11.859 (95% IC: 10.859–12.838) | 0,01           | ECC domina |
| Caso com estatinas em dose moderada | R\$ 418,00 | R\$ 276,00     | R\$ 5.492,00<br>(95% IC: 2,035–10,651) | R\$ 5.069,00<br>(95% IC: 743–10,730)  | -R\$ 423,00 | 11.849 (95% IC: 10.834–12.829) | 11.859 (95% IC: 10.859–12.838) | 0,01           | ECC domina |

ECC: escore de cálcio coronariano; IC: intervalo de confiança.



**Figura 2 – Simulações de Monte Carlo, com 10 mil análises multivariáveis.**

das 10 mil simulações possíveis. Logo, é possível inferir que, utilizando a estratégia convencional de estratificação desses indivíduos, mais de 95% das combinações estão associadas a um ganho incremental de custo sem um ganho incremental de QALY, ou seja, são favoráveis à utilização do EC. Assim, há benefício financeiro ao se comparar a estratégia convencional à estratégia que utiliza o ECC. Entretanto, ao se analisar o QALY, nota-se maior dispersão das simulações, o que não demonstra diferença clara entre as estratégias utilizadas na análise de sensibilidade, apesar de discreta tendência de favorecimento ao grupo que foi submetido ao ECC.

## Discussão

Temos, portanto, com base nos resultados desta análise ajustados para os custos brasileiros, dados que se demonstram favoráveis à utilização da estratégia 2, ou seja, o uso do ECC no auxílio à estratificação cardiovascular e na indicação de estatina, com melhor custo-efetividade em comparação à estratégia 1 (conservadora).

Ao compararmos a custo-efetividade do emprego do ECC como ferramenta de auxílio na estratificação do risco em pacientes em prevenção primária e risco moderado de eventos cardiovasculares, compreendemos os seus reais benefícios e sua aplicabilidade na prática clínica. Os fatores que respaldam esta

análise são: 1) a redução do custo incremental de cada estratégia; e 2) o aumento no QALY, que corresponde, em número, ao benefício incorporado à qualidade de vida do indivíduo.

O resultado encontrado nesta pesquisa está de acordo com a literatura, mesmo após o ajuste dos custos para a realidade brasileira. Dessa maneira, estratificar indivíduos de risco moderado para eventos cardiovasculares com o ECC e, com base no resultado obtido, decidir entre o uso ou não da estatina comprova ser vantajoso se comparado à estratégia conservadora.

Dessa forma, restringe-se o número de indivíduos elegíveis ao tratamento medicamentoso e, por consequência, a possibilidade de efeitos adversos relacionados à droga. Ao mesmo tempo, inicia-se o tratamento do indivíduo com real benefício de seu uso e, portanto, podem-se prevenir eventos cardiovasculares associados à aterosclerose. Fica, portanto, evidente a custo-efetividade da estratégia que inclui a utilização do ECC na estratificação desses indivíduos, como ferramenta de extrema importância quando implementada em larga escala.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Valério RS, Generoso G, Bittencourt MS; Obtenção de dados: Nasir K, Hong JC,

Bittencourt MS; Análise e interpretação dos dados: Valério RS, Generoso G, Fernandes JL, Nasir K, Hong JC, Bittencourt MS; Análise estatística: Valério RS, Generoso G, Nasir K, Hong JC; Redação do manuscrito: Valério RS, Generoso G, Bittencourt MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Generoso G, Fernandes JL, 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. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of New Cholesterol Guidelines to a Population-Based Sample. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1422-31. doi: 10.1056/NEJMoa1315665.
2. Stone NJ, Robinson JC, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177-232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
5. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston AS, Rivera JJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1657-68. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.066.
6. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(17):1397-406. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.030.
7. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-45. doi: 10.1056/NEJMoa072100.
8. Ribeiro RA, Duncan BB, Ziegelmann PK, Stella SF, Vieira JL, Restelatto LM, et al. Cost-effectiveness of High, Moderate and Low-dose Statins in the Prevention of Vascular Events in the Brazilian Public Health System. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(1):32-44. doi: 10.5935/abc.20140173.
9. van Kempen BJ, Ferket BS, Steyerberg EW, Max W, Hunink MGM, Fleischmann KE. Comparing the Cost-effectiveness of Four Novel Risk Markers for Screening Asymptomatic Individuals to Prevent Cardiovascular Disease (CVD) in the US Population. *Int J Cardiol*. 2016;203:422-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.171.
10. van Kempen BJ, Spronk S, Koller MT, Elias-Smale SE, Fleischmann KE, Ikram MA, et al. Comparative Effectiveness and Cost-effectiveness of Computed Tomography Screening for Coronary Artery Calcium in Asymptomatic Individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(16):1690-701. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.056.
11. Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, Padula WV, Arrieta A, Fialkow JA, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing for Treatment Decisions Among Statin Candidates According to the ACC/AHA Cholesterol Management Guidelines: A Cost-Effectiveness Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):938-52. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.04.014.
12. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Roux AVD, Folsom AR, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Objectives and Design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871-81. doi: 10.1093/aje/kwf113.
13. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
14. Dzaye O, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, Blankstein R, Agatston AS, Duebgen M, et al. Warranty Period of a Calcium Score of Zero: Comprehensive Analysis From MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(5):990-1002. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.06.048.



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

# Custo-Efetividade do Emprego do Escore de Cálcio Coronariano na Orientação para Terapia na Prevenção Primária, na População Brasileira

*Cost-Effectiveness of Using the Coronary Calcium Score to Guide Therapeutic Decisions in Primary Prevention in the Brazilian Population*

Ilan Gottlieb<sup>1</sup> 

Casa de Saúde São José,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Custo-Efetividade do Emprego do Escore de Cálcio Coronariano na Orientação para a Decisão Terapêutica na Prevenção Primária, na População Brasileira

As estatísticas de doenças cardiovasculares (DCV) nunca deixam de impressionar até mesmo o médico mais experiente. Um terço das mortes no mundo ainda se deve a causas cardiovasculares (85% delas são infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), e 75% ocorrem em países de renda média a baixa.<sup>1,2</sup> Metade das pessoas que morreram de infarto do miocárdio nunca apresentou sintomas antes do trágico evento, e a maioria nunca teve o diagnóstico de doença arterial coronariana.<sup>3</sup> Apesar de nossos melhores esforços, a prevalência da doença isquêmica do coração (DIC) vem aumentando constantemente nos últimos 30 anos em todo o mundo devido ao envelhecimento populacional, mas mesmo padronizando por idade, a prevalência tem se mantido estável e não caiu.<sup>4</sup>

A calcificação coronária é quase sempre um marcador de aterosclerose. O escore de cálcio coronariano (ECC) é um número que quantifica a calcificação coronariana como um substituto para a carga aterosclerótica coronariana total. Embora a calcificação resulte da cicatrização da placa, as placas de maior risco tendem a ter componentes não calcificados proporcionalmente maiores;<sup>5</sup> a ECC provou ser um forte preditor de eventos de DCV e DIC em vários grandes e sólidos estudos de base populacional.<sup>6</sup>

A prevenção primária é orientada e titulada pelo risco de DCV, ou seja, pacientes com maior risco devem ter tratamento de maior intensidade, e pacientes de baixo risco podem não necessitar de tratamento além do aconselhamento geral de saúde. A ECC determina o risco cardiovascular melhor do que a avaliação clínica e as calculadoras de risco clínico porque a DCV tem uma fisiopatologia tão diversa e complexa, com tantos fatores de risco diferentes, que

compilar todos os fatores de risco em uma calculadora é ineficaz e impreciso. Além disso, os fatores de risco são tão comuns que não conseguem diferenciar quem terá um evento e quem não terá. Por exemplo, a prevalência de 1 fator de risco principal (além da idade) é muito alta entre pessoas de 40 anos que desenvolvem DIC,<sup>7</sup> mas também é muito alta entre aquelas que não desenvolvem DIC.<sup>8</sup> Em vez de focar em como adivinhar quem tem DCV, devemos nos concentrar no diagnóstico precoce de DCV pré-clínica, e o escore de cálcio coronariano é provavelmente a melhor ferramenta disponível, pois é preciso, relativamente barato, amplamente disponível e custo-efetivo em múltiplos cenários clínicos e populações.<sup>9</sup>

Os ABC deste mês trazem um artigo muito importante que investiga o custo-efetividade da ECC no Brasil.<sup>10</sup> Como o escâner, os medicamentos e outros custos de saúde variam em todo o mundo, é importante realizar análises de custo-efetividade localmente para orientar melhor as políticas nacionais de saúde. Os autores demonstraram que, entre os pacientes clinicamente classificados como de risco intermediário, que seriam recomendados ou considerados para tratamento com estatinas de intensidade moderada pelas diretrizes clínicas atuais, a introdução do ECC é custo-efetiva em todos os cenários analisados. Não apenas um aumento na intensidade das estatinas seria recomendado para a população de pacientes com ECC > 100 (25% da coorte) que, de outra forma, estaria recebendo apenas tratamento de intensidade moderada, mas talvez mais importante seja o fato de que aproximadamente 45% da população de pacientes seria retirada da terapia médica por ter ECC=0. O custo do ECC é compensado pela redução das taxas de eventos em ECC>100 e pela economia da suspensão de estatinas a longo prazo entre aqueles com ECC=0.

Alguns recursos importantes estão faltando na análise, uma vez que não mostraram como coletaram os dados de custo e não forneceram análise de sensibilidade. No entanto, apesar dessas deficiências, seu trabalho é valioso para o planejamento da saúde da população no Brasil. Juntamente com outros dados de custo-efetividade que analisaram tecnologias semelhantes,<sup>11</sup> seu artigo reforça o escore de cálcio como uma ferramenta valiosa para orientar e titular a terapia médica e melhorar a adesão do paciente às mudanças comportamentais necessárias

## Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle; Infarto do Miocárdio; Acidente Vascular Cerebral; Doença Arterial Coronariana; Aterosclerose; Fatores de Risco; Placa Aterosclerótica; Estatinas; Análise de Custo-Benefício.

**Correspondência:** Ilan Gottlieb •

Departamento de Radiologia - Casa de Saúde São José - Rua Macedo Sobrinho, 21. CEP 22271-080, Humaitá, RJ - Brasil  
E-mail: ilangottlieb@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20220293>

### Referências

1. World Health Organization (WHO). Home News.Fact Sheets.Detail. Cardiovascular Diseases(CVDs). [Internet]. [Acessado em 15 abril 2022] Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM, Ribeiro ALP. Cardiovascular disease mortality according to the Brazilian Information System on Mortality and the the Global Burden of Disease Study estimates in Brazil,2000-2017. *Arq Bras Cardiol*.115(2):152-60. doi: 10.36660/abc.20190867.
3. Zipes DP, Wellens HJJ. Risk factors of Sudden Cardiac Death. *Circulation*.1998;98:2334-51. doi.org/10.1161/01.CIR.98.21.2334Circulation. 1998;98:2334-2351.
4. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors,1990-2019:update rom the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*.2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
5. Abizaid A, Saad M, Addoumeh A, Ha LD, Elbadawi A,Mahmoud AN, et al. Coronary rtery calcium score and risk of cardiovascular events without established coronary artery disease:a systemic review and meta-analysis. *Coron Artery Dis*.2021;32(4):317-28. doi: 10.1097/MCA.000000000000097.
6. Hwang D, Kim HJ, Lee SP, Lim S, Koo BK, Kim YJ, et al. Topological data analysis of coronary plaques demonstrates the natural history of coronary atherosclerosis. *JACC cardiovasc Imaging*. 2021;14(7):1410-21. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.11.009.
7. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR,Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290(7):891-7. doi: 10.1001/jama.290.7.891.
8. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ*. 2002;324(7353):1570-6. doi: 10.1136/bmj.324.7353.1570.
9. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS,Blankstein R, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidellines: MESA(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) *J Am Coll Cardiol*.2015;66(15):1657-68. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.066.
10. Valério RS, Generoso G, Fernandes JL, Nasir K, Hong JC, Bittencourt MS. Cost-Effectiveness of Using the Coronary Calcium Score in Guiding Therapeutic Decisions in Primary Prevention in the Brazilian Population. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(6):1126-1131.
11. Bastos do Carmo P, Magliano CA, Rey HCV, Camargo GC, Trocadio LFL, Gottlieb I. Cost-effectiveness analysis of CCTA in SUS, as compared to other non-invasive imaging modalities in suspected obstructive CAD. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(3):578-85. doi: 10.36660/abc.20201050.



# Os LncRNAs Estão Envolvidos no Processo de Aterosclerose em Diversos Níveis

## LncRNAs are Involved in the Process of Atherosclerosis at Diverse Levels

Shiyi Liang,<sup>1</sup> Weicheng Xu,<sup>1</sup> Chijian Li,<sup>1</sup> Yuxiang Huang,<sup>1</sup> Ge Qian,<sup>1</sup> Yuxiang Yan,<sup>2</sup> Hequn Zou,<sup>3</sup> Yongqiang Li<sup>4</sup>

The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University – Department of Nephrology,<sup>1</sup> Guangzhou – China

Capital Medical University – Department of Epidemiology and Biostatistics,<sup>2</sup> Beijing – China

South China Hospital of Shenzhen University, Department of Nephrology,<sup>3</sup> Beijing – China

The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University – General Practice Department,<sup>4</sup> Guangzhou – China

## Resumo

A aterosclerose é a causa mais comum de doença cardiovascular em todo o mundo, ela está associada a uma alta incidência de eventos clínicos. O acúmulo de evidências elucidou que os RNAs longos não codificantes (LncRNAs) são uma nova classe de transcritos com papéis críticos nos processos fisiopatológicos da aterosclerose. Nesta revisão, resumimos o progresso recente dos LncRNAs no desenvolvimento da aterosclerose. Descrevemos principalmente os diversos mecanismos regulatórios dos LncRNAs nos níveis transcricionais e pós-transcricionais. Este estudo pode fornecer informações úteis sobre os LncRNAs como alvos terapêuticos ou biomarcadores para o tratamento da aterosclerose.

## Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) são consideradas um problema de saúde global, responsável por 17,9 milhões de mortes todos os anos.<sup>1</sup> A aterosclerose (AS), a principal impulsionadora das DCV em todo o mundo, é um processo inflamatório crônico conduzido por lipídios com disfunção endotelial, formação de células espumosas e acúmulo final de placa.<sup>2</sup> Este processo é acompanhado pela proliferação de células, apoptose e liberação de fatores pró-inflamatórios.<sup>3</sup> (Figura 1) Eles podem desencadear a ruptura da placa e a formação de trombose, levando a eventos clínicos agudos, como acidente vascular cerebral e síndrome coronariana aguda.<sup>4</sup>

No genoma de mamífero, os RNAs codificantes de proteínas são apenas <3%.<sup>5</sup> Essa fração do gene codificador torna, portanto, difícil explicar o complexo mecanismo regulatório do organismo. Nos últimos anos, estudos têm revelado o importante papel dos RNAs não codificantes de proteínas nos processos fisiopatológicos

de várias doenças.<sup>6-7</sup> De acordo com o comprimento, os RNAs não codificantes (ncRNAs) podem ser divididos em RNAs não codificantes longos (lncRNA, >200 nucleotídeos) e RNAs não codificantes pequenos (<200 nucleotídeos, como miRNAs, piRNAs e siRNAs).<sup>8</sup> Em muitas pesquisas, algumas funções regulatórias e efeitos biológicos de pequenos ncRNAs foram demonstrados.<sup>9-11</sup> A função de muitos LncRNAs é desconhecida, mas um número crescente de LncRNAs foi caracterizado.

A biossíntese do lncRNA é semelhante à do mRNA. Os LncRNAs são transcritos pela RNA polimerase II, mas não possuem fases de leitura abertas e estão em uma expressão mais baixa do que os genes codificantes de proteínas.<sup>8</sup> Os LncRNAs estão localizados principalmente no núcleo e no citoplasma.<sup>12</sup> No citoplasma, os LncRNAs podem se ligar aos ribossomos<sup>13</sup> ou originar-se do genoma mitocondrial.<sup>14</sup> Os primeiros relatórios mostram que muitos LncRNAs não podem codificar proteínas porque não possuem fases de leitura aberta (ORFs) ou contêm poucas ORFs. Mas evidências emergentes sugerem que alguns LncRNAs contêm pequenas ORFs que codificam pequenas proteínas ou micropeptídeos, que são considerados reguladores-chave em vários processos biológicos.<sup>8,15,16</sup> Estudos demonstram que os LncRNAs desempenham papéis críticos na função das células endoteliais e do músculo liso vascular (VSMC), na ativação de macrófagos, no metabolismo lipídico e a resposta inflamatória.<sup>17,18</sup> Nesta revisão, discutimos principalmente a regulação dos LncRNAs que estão envolvidos no processo fisiopatológico da aterosclerose em níveis transcricionais e pós-transcricionais.

A patogênese da aterosclerose é acompanhada por disfunção celular, como proliferação, apoptose e migração. O resultado é a formação de células espumosas e o acúmulo de placas.

## As classificações e mecanismo regulatório de LncRNAs

De acordo com a correlação entre a localização genômica e genes codificadores de proteínas, os LncRNAs podem ser divididos em (1) LncRNAs intergênicos (lincRNAs) que expressam genes codificadores de proteínas como uma unidade independente. (2) LncRNAs intrônicos que derivam dos introns de genes codificadores de proteínas. (3) LncRNAs anti-senso transcritos da direção oposta dos genes que codificam proteínas. (4) LncRNAs senso que se sobrepõem aos exons de genes que codificam proteínas na mesma fita. (5) potenciadores que se originam no potenciador de genes que codificam proteínas. (6) LncRNAs bidirecionais que são transcritos a partir dos promotores bidirecionais divergentes.<sup>19,20</sup> Os critérios de classificação também incluem as várias funções na regulação do

## Palavras-chave

LncRNAs; Enzimas; Inibidores Enzimáticos; Inibidores; Aterosclerose; Doenças Cardiovasculares; Células Endoteliais; Lipoproteínas VLDL; Interferência de RNA

### Correspondência: Yongqiang Li •

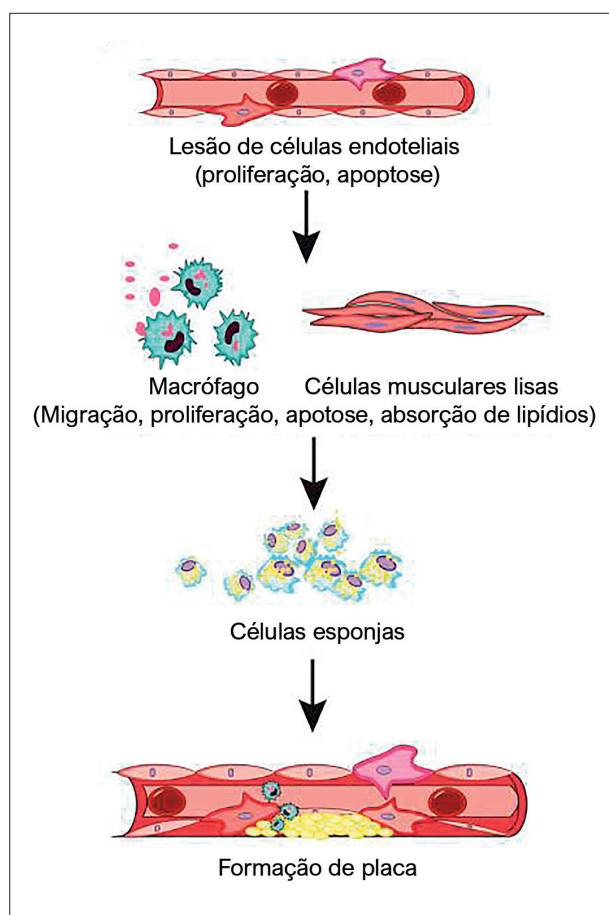
The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University – GuangDong  
GuangZhou 510000 – China

E-mail: liyongqiang851@163.com

Artigo recebido em 15/08/2020, revisado em 14/04/2021,  
aceito em 09/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201383>

## Artigo de Revisão



**Figura 1** – A patogênese da aterosclerose.

gene local: cis- (regulação da expressão de genes proximais) e trans- (regulação da expressão de genes distantes).<sup>21</sup> Além disso, os transcritos de lncRNAs também podem ser categorizados em lineares ou circulares.<sup>22</sup>

O mecanismo de funcionamento dos lncRNAs não foi completamente elucidado, mas pode ser classificado aproximadamente em vários grupos: 1. a regulação da transcrição está incorporada na interferência da transcrição, remodelação da cromatina e promoção da transcrição; 2. níveis pós-transcricionais se manifestam no controle da tradução da regulação do splicing de mRNAs e até mesmo como esponjas para miRNAs; 3. Outros contêm localização de proteínas, replicação de telômeros e interferência de RNA etc. Além disso, seus mecanismos de direcionamento para regular a expressão de genes são resumidos como o seguinte: sinais, iscas, guias e estruturas.<sup>22,23</sup>

### Regulação transcricional

Os lncRNAs podem exercer sua regulação transcricional por meio de mecanismos de ação cis e ação trans. (Tabela 1). Os lncRNAs regulam a expressão de genes vizinhos em cis via interferência transcricional ou remodelação da cromatina.<sup>24</sup> Os lncRNAs de ação trans podem interagir com RNA polimerases e fatores de alongamento da transcrição ou servir como um

arcabouço para complexos de modificação da cromatina para regular os genes distantes.<sup>24,25</sup>

O estudo Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) e os estudos de associação do genoma completo descobriram que uma região no cromossomo 9p21 (Chr9p21) estava fortemente associada à doença arterial coronariana.<sup>26</sup> A região é adjacente a um lncRNA denominado RNA não codificador anti-senso no locus INK4 (ANRIL, também conhecido como CDKN2BAS).<sup>27</sup> Holdt LM et al.,<sup>28</sup> revelaram que a expressão de ANRIL estava correlacionada com a gravidade da aterosclerose por afetar a transcrição dos mRNAs, e o ANRIL também foi detectado em placas ateroscleróticas em seu estudo.<sup>28</sup>

Dois genes codificadores de proteínas, inibidores de quinase dependentes de ciclina (CDKN2A, CDKN2B) e a estrutura de leitura alternativa (ARF) no cromossomo 9p21, estão ligados a ANRIL inextricavelmente, os quais são supressores de tumor.<sup>27</sup> O complexo polycomb repressivo-1 (PRC-1) e o complexo polycomb repressivo-2 (PRC-2) são dois tipos de proteínas de grupo polycomb envolvidas na manutenção do estado da cromatina.<sup>29</sup> Suas subunidades CBX7 e SUZ12 se ligam ao ANRIL separadamente para silenciar o locus CDKN2A/B através da trimetilação de H3 lisina<sup>27</sup> (K27H3).<sup>30,31</sup> Ainda, a repressão de CDKN2A/B pode estar relacionada à proliferação celular e apoptose no processo de aterosclerose.<sup>32</sup>

Holdt et al.,<sup>28</sup> descobriram que ANRIL estava em posição de exercer uma função reguladora na expressão de genes distantes em trans. O elemento Alu, que marca o promotor dos genes trans-regulados de ANRIL, é decisivo para a trans-regulação linear de ANRIL. As proteínas PcG, desencadeadas pela ligação com ANRIL, eram altamente abundantes a jusante dos motivos Alu.<sup>33</sup> O recrutamento de proteínas PcG poderia regular a expressão dos genes alvo (TSC22D3, COL3A1) e atenuar funções pró-aterogênicas mediadas por ANRIL, como células adesão, proliferação e apoptose.<sup>33</sup> Além disso, ANRIL desempenha um papel fundamental nos processos inflamatórios através da via TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B-ANRIL/YY1-IL6/8. As proteínas associadas a PRC Yin Yang 1 (YY1), um fator de transcrição, formam um complexo funcional com ANRIL.<sup>33</sup> O complexo ANRIL-YY1 se liga aos loci promotores de IL6/8 e estimula seu recrutamento na sinalização de TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B, levando à inflamação vascular.<sup>34</sup>

MALAT1, localizado no cromossomo 11q13, é descrito pela primeira vez como lncRNA associado a metástases de tumores de pulmão.<sup>35</sup> A expressão de MALAT1 é regulada para baixo em placas ateroscleróticas em comparação com artérias não ateroscleróticas.<sup>36</sup> Michalik et al.,<sup>37</sup> descobriram que o silenciamento de MALAT1 inibiu a mudança de um estado promigratório para um proliferativo das células endoteliais, resultando na redução do crescimento de vasos.<sup>37</sup> E MALAT1 também atua como um andaime molecular para interagir com o Polycomb 2 não metilado (Pc2); a expressão de Pc2 promove a SUMOilação de E2F1 e regula modificações de histonas para aumentar a proliferação celular.<sup>38</sup>

Em um experimento de controle, Gast et al.,<sup>39</sup> observaram que os níveis séricos de TNF, IL-6 e IFN- $\gamma$  estavam aumentados nos camundongos ApoE -/- deficientes em MALAT1, causando disfunção imunológica e aterosclerose agravada.<sup>39</sup> MALAT1 pode estar envolvido na resposta LPS inflamatória induzida via sinalização LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B. MALAT1 interage com as

**Tabela 1 – O papel dos lncRNAs no processo patológico da aterosclerose**

| Função celular                       | LncRNAs       | Mecanismo                                       | Efeito       |          | Referências |
|--------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------|--------------|----------|-------------|
|                                      |               |                                                 | Proliferação | Apoptose |             |
| Células Endoteliais (ECs)            | MALAT1        | MALAT1-Pc2 (CBX4)-E2F1                          | +            |          | 38          |
|                                      | GAS5          | GAS5 - ceRNA (miR-21)                           | -            | +        | 75          |
|                                      | HOTTIP        | TNF- $\alpha$ /PDGFBB-HOTTIP- $\beta$ -catenina | +            |          | 47          |
|                                      | MALAT1        | ceRNA (miR-22-3p)                               |              | -        | 60          |
|                                      | TUG1          | ceRNA (miR-26a)                                 |              | +        | 71          |
| Macrófagos, Células musculares lisas | ANRIL         | Ligam com CBX7 e SUZ12                          | +            | -        | 32          |
|                                      | NEAT1         | NEAT1-WDR5-SM-genes específicos                 | +            |          | 44          |
|                                      | LincRNA-p21   | LincRNA-p21-MDM2/ p300-p53                      | +            | -        | 45          |
|                                      | HAS2          | remodela estrutura da cromatina                 | +            |          | 49,50       |
|                                      | RP11-714G18.1 | regula positivamente a expressão de LRP2BP      |              | -        | 53          |
|                                      | H19           | ceRNA (miR-148b)                                | +            | -        | 66          |
|                                      | MIAT          | ceRNA (miR-181b)                                | +            | -        | 69          |
| Acúmulo de Lipídios                  | LncRNAs       | Mecanismo                                       | Efeito       |          | Referências |
|                                      |               |                                                 | Proliferação | Apoptose |             |
|                                      | MALAT1        | captação de lipídios MALAT1-CD36                | +            |          | 45          |
|                                      | NEAT1         | captação de lipídios NEAT1-CD36                 | -            |          | 41          |
|                                      | MeXis         | LXR-MeXis-Abca1                                 | -            |          | 46          |
|                                      | H19           | ceRNA (miR-130b)                                | -            |          | 65          |
|                                      | TUG1          | ceRNA (miR-133a)                                | +            |          | 72          |
| Resposta inflamatória                | LncRNAs       | Mecanismo                                       | Efeito       |          | Referências |
|                                      |               |                                                 | Proliferação | Apoptose |             |
|                                      |               |                                                 | Proliferação | Apoptose |             |
|                                      |               |                                                 | Proliferação | Apoptose |             |
|                                      |               |                                                 | Proliferação | Apoptose |             |
|                                      |               |                                                 | Proliferação | Apoptose |             |
|                                      |               |                                                 | Proliferação | Apoptose |             |
|                                      | ANRIL         | TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B-ANRIL/YY1-IL6/8   | +            |          | 34          |
|                                      | MALAT1        | MALAT1-p65/p50-TNF- $\alpha$ e IL-6             | -            |          | 40          |
|                                      | MALAT1        | ceRNA (miR-503 or miR-155)                      | -            |          | 61,62       |
|                                      | H19           | ceRNA (miR-130b)                                | -            |          |             |
|                                      | NEAT1         | ceRNA (miR-342-3p)                              | +            |          | 70          |
|                                      | TUG1          | ceRNA (miR-133a)                                | +            |          | 72          |

(+) representa prompt ou aumento, e (-) representa prevenir ou diminuir.

subunidades p65/p50 de NF- $\kappa$ B, inibindo a ligação de p65/p50 a promotores alvo, como TNF- $\alpha$  e IL-6, atenuando uma inflamação excessiva.<sup>40</sup>

No metabolismo lipídico, MALAT1 pode ser regulado positivamente em macrófagos durante a estimulação ox-LDL.<sup>41</sup> CD36, um receptor eliminador de classe B, é necessário para a absorção de lipídios de ox-LDL.<sup>42</sup> A superexpressão de MALAT1 induz o recrutamento de  $\beta$ -catenina no promotor CD36 para aumentar a transcrição de CD36, promovendo a captação de lipídios em macrófagos e acelerando a formação de células espumosas em placas ateroscleróticas.<sup>41</sup>

NEAT1, um transcrito adjacente de MALAT1, pode aumentar a formação de paraspeckles em oxLDL-macróforo induzido, que suprime a captação de lipídios ligando-se ao mRNA de CD36 para inibir a expressão de CD36 e estimula a resposta inflamatória por meio da fosforilação de p65

para promover a secreção de TNF $\alpha$ .<sup>43</sup> Além disso, ASI et al.,<sup>44</sup> descobriram que a expressão de NEAT1 foi regulada positivamente em células do músculo liso vascular (VSMCs) após lesão vascular in vivo e in vitro, levando a um estado de cromatina inativa em genes específicos de SM por meio da ligação com o modificador de cromatina WDR5. A repressão da expressão de genes específicos de SM mudou VSMCs para fenótipo proliferativo, promovendo a proliferação e migração de VSMCs e, assim, a formação de neointima.<sup>44</sup>

A expressão de lincRNA-p21 foi regulada negativamente nas placas ateroscleróticas. O LincRNA-p21 diminuiu a interação MDM2/p53 e aumentou a interação p300/p53 para facilitar a atividade transcricional de p53, levando à repressão da formação neointimal, a inibição da proliferação celular e o aumento da apoptose em VSMCs e células macrófagos mononucleares in vitro e vivo.<sup>45</sup>

## Artigo de Revisão

Além disso, alguns outros lncRNAs estão envolvidos no processo AS no nível transcricional, mas as descrições são limitadas. A superexpressão de lncRNA-MeXis em macrófagos pode facilitar a reversão do transporte de colesterol pelos macrófagos através do eixo LXR-MeXis-Abca1, sugerindo que lncRNA-MeXis desempenha um papel protetor no desenvolvimento de aterosclerose.<sup>46</sup> A expressão ectópica de lncRNA-HOTTIP, induzida por TNF- $\alpha$  ou fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFBB), aumenta a expressão de marcadores proliferativos ciclina D1 e PCNA através da via Wnt/ $\beta$ -catenina, subsequentemente estimulando a proliferação e migração de células endoteliais.<sup>47</sup> A O-GlcNAcilação modula a ativação do promotor HAS2-AS1, o transcrito anti-senso natural HAS2-AS1 pode regular a transcrição de HAS2 em cis através da remodelação da estrutura da cromatina,<sup>48</sup> HAS2 pode estar relacionado à proliferação de VSMCs,<sup>49,50</sup> recrutamento de macrófagos,<sup>50</sup> migração de VSMCs e formação de neointima.<sup>51,52</sup> e resposta inflamatória.<sup>50,52</sup> A expressão de lncRNA RP11-714G18.1 na placa aterosclerótica é baixa. Ainda assim, pode regular positivamente a expressão do gene LRP2BP próximo para prejudicar a migração celular, suprimir a adesão de ECs aos monócitos, reduzir a neoangiogênese, diminuir a apoptose de VSMCs e promover a produção de óxido nítrico. Além disso, o LRP2BP sérico foi positivamente relacionado ao colesterol de lipoproteína de alta densidade.<sup>53</sup>

HOXC-AS1 pode suprimir o acúmulo de colesterol em macrófagos por meio da promoção da expressão de HOXC6 em níveis de mRNA.<sup>54</sup> LEENE pode melhorar a função endotelial aumentando a transcrição inicial do RNA da eNOS.<sup>55</sup> Lethe Lin et al.,<sup>56</sup> atua como uma isca lncRNA para interagir com a subunidade RelA do NF- $\kappa$ B e inibe a ligação de RelA ao DNA de genes alvo, como IL6, SOD2, IL8, atenuando a resposta inflamatória.<sup>56</sup> lncRNA-TSLP induz a transcrição de HOTAIR através da via PI3K/AKT-IRF1, promovendo a proliferação e migração de células endoteliais na aterosclerose.<sup>57</sup> Além disso, a TSLP induzida por ox-LDL pode se ligar a células dendríticas (DCs) para ativar a inflamação Th<sup>17,58</sup> que está relacionado à gravidade e progressão da AS.<sup>59</sup>

### Regulação pós-transcricional

Os lncRNAs atuam principalmente como RNAs endógenos competidores (ceRNAs) ou miRNAs “esponja” interagindo com miRNAs no processo de aterosclerose no nível de regulação pós-transcricional. (tabela 1) Além disso, eles também estão envolvidos no controle da tradução, regulação de splicing e o mecanismo de RNA de interferência pequeno (siRNA).<sup>24</sup>

MALAT1 atua como ceRNA na lesão de células induzidas por ox-LDL e desempenha um papel protetor na doença aterosclerose. MALAT1 poderia competir com miR-22-3p por RNA endógeno e regular positivamente os genes alvo CXCR2 e AKT de miR-22-3p para inibir a apoptose de células endoteliais e promover a migração de ECs e angiogênese.<sup>60</sup> Cremer S et al.,<sup>61</sup> descobriram que MALAT1 “esponja” o miR-503 para reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, atenuando a inflamação da placa.<sup>61</sup> Além disso, o supressor de sinalização de citocina 1 (SOCS1) é a proteína alvo do miR-155 que regula negativamente a sinalização do transdutor de sinal da quinase ativada de Janus (JAK) e do ativador da

transcrição (STAT). MALAT1 poderia diminuir a regulação de miR-155 e aumentar a expressão de SOCS1 para aliviar a inflamação e apoptose na aterosclerose.<sup>62</sup> Assim, MALAT1 pode desempenhar um papel protetor por meio da interação com miRNAs na patogênese da aterosclerose.

A expressão de lncRNA H19 foi regulada positivamente em macrófagos tratados com LDL-ox. MiR-130b regula a resposta inflamatória diminuindo os níveis translacionais de TNF- $\alpha$ , Sp1, NF- $\kappa$ B com estimulação lipídica<sup>63</sup> e inibe a adipogênese ao direcionar PPAR-g.<sup>64</sup> O silenciamento de H19 aumenta significativamente a expressão de miR-130b, que melhora a inflamação e a síntese de lipídios em células Raw264.7 tratadas com LDL-ox.<sup>65</sup> O H19 pode acelerar a proliferação e impedir a apoptose em VSMCs estimulados por LDL-ox, suprimindo diretamente a expressão de miR-148b e aumentando a expressão do gene WNT1 do miR-148b alvo.<sup>66</sup>

O lncRNA-MIAT pode estar envolvido na progressão da placa aterosclerótica. O MIAT é expresso principalmente nos macrófagos de placas ateroscleróticas avançadas. Com o tratamento ox-LDL, a expressão de MIAT é regulada positivamente. A molécula anti-fagocítica CD47, um gene alvo de miR-149-5p, está relacionada à depuração de células apoptóticas e núcleos necróticos.<sup>67</sup> O MIAT interfere nas vias do miR-149-5p para aumentar o nível de CD47 em macrófagos, promovendo a vulnerabilidade da placa.<sup>68</sup> A formação do eixo MIAT/miR-181b/STAT3 desempenha um papel crítico nas células do músculo liso vascular da aorta humana induzidas por ox-LDL (HA-VSMCs) e células mononucleares humanas (U937). O MIAT regula para cima o transdutor de sinal e o ativador do nível da proteína de transcrição 3 (STAT3) por meio do sequestro de miR-181b, promovendo subsequentemente a proliferação, facilitando a parada do ciclo celular e inibindo a apoptose em células HA-VSMCs e U937.<sup>69</sup>

NEAT1 também estava envolvido no processo aterosclerótico como ceRNA, exceto para a remodelação da cromatina no nível transcricional. Wang et al.,<sup>70</sup> descobriram que NEAT1 foi significativamente regulado positivamente na presença de ox-LDL e serviu como uma esponja para reprimir a expressão de miR-342-3p, aumentando o nível sérico de IL-6, IL-1 $\beta$ , COX-2 e colesterol total levando para acelerar o processo de inflamação e a formação de células espumosas.<sup>70</sup> lncRNA-TUG1 poderia regular negativamente a expressão de miR-26a e aumentar o mRNA e o nível de proteína de TRPC6 para facilitar a apoptose das células endoteliais.<sup>71</sup> Zhang et al.,<sup>72</sup> revelou que o TUG1 esponjou miR-133a e regulou positivamente a expressão do fator de crescimento de fibroblastos 1 (FGF1), resultando em aumento da hiperlipidemia e resposta inflamatória excessiva agravou a lesão aterosclerótica.<sup>72</sup>

Além disso, mais e mais estudos demonstraram que muitos lncRNAs relacionados à aterosclerose desempenham um papel crucial na patogênese da AS, interagindo com miRNAs no nível pós-transcricional. LINC00305 atua como uma esponja endógena para miR-136 e inibe a expressão de miR-136 para suprimir a proliferação de células endoteliais vasculares e aumentar a apoptose.<sup>73</sup> lncRNA-p21 funciona como ceRNA para promover a apoptose de ECs e induz a progressão do ciclo celular ao direcionar o miR-130b.<sup>74</sup> lncRNA-GAS5 regula negativamente a expressão de miR-21

para aumentar a expressão de morte celular programada 4 (PDCD4), suprimindo a proliferação de ECs e desencadeando a apoptose de ECs.<sup>75</sup>

### Outras

Os lncRNAs podem funcionar através da localização de proteínas, replicação de telômeros e interferência de RNA em alguns processos,<sup>24</sup> tal como localização de partículas de RNP em plantas leguminosas, extensão do telômero durante a replicação do DNA em eucariotos,<sup>76</sup> reduzindo o siRNA gerado por Dicer e afetando a expressão de genes regulados por Dicer.<sup>77</sup> No entanto seu mecanismo molecular subjacente relacionado ao desenvolvimento de aterosclerose permanece desconhecido.

### Conclusão e Perspectiva

Tomados em conjunto, os lncRNAs podem estar envolvidos em vários processos associados à aterosclerose, incluindo resposta inflamatória, metabolismo lipídico e função celular. Eles regulam a patologia da aterosclerose em níveis epigenéticos, transcricionais e pós-transcricionais, como remodelamento da cromatina, promoção da transcrição e competição endógena por miRNAs. Portanto, os lncRNAs podem servir como novos marcadores diagnósticos e alvos terapêuticos promissores para aterosclerose e doenças vasculares. Além disso, todos esses papéis possíveis nos processos fisiopatológicos abriram espaços para decifrar a função e o mecanismo dos lncRNAs em doenças cardiovasculares e outras doenças, como tumores, doenças renais e nervosas.

### Referências

- Skuratovskaia D, Vulf M, Komar A, Kirienkova E, Litvinova L. Promising Directions in Atherosclerosis Treatment Based on Epigenetic Regulation Using MicroRNAs and Long Noncoding RNAs. *Biomolecules*. 2019;9(6):226. doi: 10.3390/biom9060226.
- Tabas I, García-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 2015;1209(1):13-22. doi: 10.1083/jcb.201412052.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801): 233-41. doi: 10.1038/35025203.
- Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu, Y et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e721-9. doi: 10.1038/35025203.
- Uchida S. Dimmeling Long non-coding RNAs in cardiovascular diseases. *Circulat Res*. 2015;116(4):737-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302521.
- Shigematsu M, Honda S, Kirino Y. Transfer RNA as a source of small functional RNA. *J Mol Biol Mol Imaging*. 2014;1(2):8. PMID: 26389128
- Guttman J, Rinn L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature*. 2012; 482(7385):339-46. doi: 10.1038/nature10887.
- Gusic M, Prokisch H. ncRNAs: New Players in Mitochondrial Health and Disease? *Front Genet*. 2020;11:95. doi: 10.3389/fgene.2020.00095
- Rottiers V, Nääs AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):239-50. doi: 10.1038/nrm3313.
- Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetsch J, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2021;42(2):178-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa898.
- Alexander-Bryant AA, Zhang H, Attaway CC, Pugh W, Eggart L, Sansevere RM, et al. Dual peptide-mediated targeted delivery of bioactive siRNAs to oral cancer cells in vivo. *Oral Oncol*. 2017;72: 123-31. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.004
- Carlevaro-Fita J, Johnson R. Global Positioning System: Understanding Long Noncoding RNAs through Subcellular Localization. *Mol Cell*. 2019;79(5):869-83. doi: 10.1016/j.molcel.2019.02.008.
- Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nature reviews. Genetics*. 2016; 117(1):47-62. doi: 10.1038/nrg.2015.10.
- Rackham O, Shearwood AM, Mercer TR, Davies SM, Mattick JS, Filipovska A. Long non-coding RNAs are generated from the mitochondrial genome and regulated by nuclear-encoded proteins. *RNA (New York NY)*. 2011;17(12):2085-93. doi: 10.1261/rna.029405.111
- Hartford CCR, Lal A. When Long Noncoding Becomes Protein Coding. *Mol Cell Biol*. 2020;40(6):e519-28. doi: 10.1128/MCB.00528-19.
- van Heesch S, Witte F, Schneider-Lunitz V, Schulz JF, E. Adami E, Faber AB, et al. The Translational Landscape of the Human Heart. *Cell*. 2019;178(1):242-60. doi: 10.1016/j.cell.2019.05.010.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Liang S, Li U; Obtenção de dados: Liang S, Xv W, Li C, Huang Y, Qian G; Obtenção de financiamento: Xv W, Li U; Redação do manuscrito: Liang S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yan Y, Zou H, Li U.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por "Thirteenth Five-Year Plan" of Guangdong Province Educational Science (No. 2020GXJK441), the Project of Traditional Chinese Medicine Bureau of Guangdong Province (CN) ( No. 20191228 to ZY), the Science and Technology Planning Project of Tianhe District, Guangzhou City (No.201704KW011), the Young Plants Project, Hospital scientific research fund of the People's Hospital of Huadu District, Guangzhou (NO.2020C03)

### 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.

# Artigo de Revisão

17. Liu Y, Zheng L, Wang Q, Hu YW. Emerging roles and mechanisms of long non-coding RNAs in atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2017;228:570-82. 570-82. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.182.
18. Pierce JB, Feinberg MW. Long Noncoding RNAs in Atherosclerosis and Vascular Injury: Pathobiology, Biomarkers, and Targets for Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):2002-17. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314222.
19. Yu B, Wang S. Angio-lncRNAs: lncRNAs that regulate angiogenesis and vascular disease. *Theranostics.* 2018;8(13):3654-75. PMID: 30026873
20. Lin J, Jiang Z, Liu C, Zhou D, Song J, Liao Y, et al. Emerging Roles of Long Non-Coding RNAs in Renal Fibrosis. *Life (Basel, Switzerland).* 2020; 10(8):131. doi: 10.3390/life10080131.
21. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell.* 2018;172(3):393-407.
22. Holdt LM, Kohlmaier A, Teupser D. Long Noncoding RNAs of the Arterial Wall as Therapeutic Agents and Targets in Atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2019;119(8):1222-36. doi: 10.3390/life10080131.
23. Hung J, Miscianinov V, Sluimer JC, Newby DE, Baker AH. Targeting Non-coding RNA in Vascular Biology and Disease. *Front Physiol.* 2018;9: 1655. doi: 10.3389/fphys.2018.01655
24. Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biol.* 2013;10(6):925-33. doi: 10.4161/ma.24604.
25. Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, et al. Long non-coding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science (New York)* 2010;329(5992):689-93. doi: 10.1126/science.1192002.
26. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *The N Engl J Med.* 2007;357(5):443-53. doi: 10.1056/NEJMoa072366
27. Pasmant E, Sabbagh A, Vidaud M, Bièche I. ANRIL, a long, non-coding RNA, is an unexpected major hotspot in GWAS. *FASEB.* 2011;25(2):444-8. doi: 10.1096/fj.10-172452.
28. Holdt LM, Beutner F, Scholz M, Gielen S, Gabel G, Bergert H, et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(3):620-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.196832.
29. Iwama A. Polycomb repressive complexes in hematological malignancies. *Blood.* 2017;30(1):23-9. doi: 10.1182/blood-2017-02-739490
30. Yuan W, Wu T, Fu H, Dai C, Wu H, Liu N, et al. Dense chromatin activates Polycomb repressive complex 2 to regulate H3 lysine 27 methylation. *Science (New York).* 2012;337( 6097): 971-5. doi: 10.1126/science.1225237.
31. Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, Raguz S, Zeng L, Mujtaba S, et al. Molecular interplay of the non-coding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. *Molecular Cell.* 2010;38(5):662-74. doi: 10.1016/j.molcel.2010.03.021.
32. Visel A, Zhu Y, May D, Afzal V, Gong E, Attanasio C, et al. Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature.* 2010;464(7287):409-12. doi: 10.1038/nature08801
33. Holdt LM, Hoffmann S, Sass K, Langenberger D, Scholz M, Krohn K, et al. Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through trans-regulation of gene networks. *PLoS Genet.* 2013;9(7):e1003588. doi: 10.1371/journal.pgen.1003588.
34. Zhou X, Han X, Wittfeldt A, Sun J, Liu C, Wang X, et al. Long non-coding RNA ANRIL regulates inflammatory responses as a novel component of NF- $\kappa$ B pathway. *RNA Biol.* 2016;1(1):98-108. doi: 10.3892/mmr.2020.11203
35. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene.* 2003;22(39):8031-41. doi: 10.1038/sj.onc.1206928.
36. Arslan S, Berkan O, Lalem T, Özbilüm N, Göksel S, Korkmaz O, et al. Long non-coding RNAs in the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis.* 2017;266:176-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.012.
37. Michalik KM, You X, Manavski Y, Doddaballapur A, Zörnig M, T. Braun T, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circ Res.* 2014;14(9):1389-97. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303265.
38. Yang L, Lin C, Liu W, Zhang J, Ohgi KA, Grinstein JD, et al. ncRNA- and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs. *Cell.* 2011;147(4):773-88. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.054.
39. Gast M, Rauch BH, Nakagawa S, Haghighi A, Jasina A, Haas J, et al. Immune system-mediated atherosclerosis caused by deficiency of long non-coding RNA MALAT1 in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Cardiovasc Res.* 2019;115(12):302-14. doi: 10.1093/cvr/cvy202.
40. Zhao G, Su Z, Song D, Mao Y, Mao X. The long non-coding RNA MALAT1 regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response through its interaction with NF- $\kappa$ B. *FEBS Lett.* 2016;590(17): 2884-95. doi: 10.1002/1873-3468.12315
41. Huangfu N, Xu Z, Zheng W, Wang Y, Cheng J, Chen X. lncRNA MALAT1 regulates oxLDL-induced CD36 expression via activating  $\beta$ -catenin. *Bioch Biophys Res Comm.* 2018;3:2111-7. (ISSN: 1090-2104)
42. Nicholson AC. Expression of CD36 in macrophages and atherosclerosis: the role of lipid regulation of PPAR $\gamma$  signaling. *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14(1):8-12. doi: 10.1016/j.tcm.2003.09.004.
43. Huang-Fu N, Cheng JS, Wang Y, Li ZW, Wang SH. Neat1 regulates oxidized low-density lipoprotein-induced inflammation and lipid uptake in macrophages via paraspeckle formation. *Mol Med Rep.* 2018;17(2):3092-8. doi: 10.3892/mmr.2017.8211
44. ASI Ahmed ASI, Dong K, Liu J, Wen T, Yu L, Xu F, et al. NEAT1 Long non-coding RNA (nuclear paraspeckle assembly transcript 1) is critical for phenotypic switching of vascular smooth muscle cells. *Proc the Nat Acad Sci (USA)* 2018; 37: E8660-67. doi: 10.3892/mmr.2017.8211
45. Wu G, Cai J, Han Y, Chen J, Huang ZP, Chen C, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation.* 2014; 130(17):1452-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675
46. Sallam T, Jones M, Thomas BJ, Wu X, Gilliland T, Qian K, et al. Transcriptional regulation of macrophage cholesterol efflux and atherogenesis by a long non-coding RNA. *Nat Med.* 2018;24(3):304-12. doi: 10.1038/nm.4479.
47. Liao B, Chen R, Lin F, Mai A, Chen J, Li H, et al. Long non-coding RNA HOTTIP promotes endothelial cell proliferation and migration via activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *J Cell Biochem.* 2018;19(3):2797-805. doi: 10.1002/jcb.26448.
48. Vigetti D, Deleonibus S, Moretto P, Bowen T, Fischer JW, Grandoch M, et al. Natural antisense transcript for hyaluronan synthase 2 (HAS2-AS1) induces transcription of HAS2 via protein O-GlcNAcylation. *J Biol Chem.* 2014; 289(42):28816-26. doi: 10.1074/jbc.M114.597401.
49. van den Boom M, Sarbia M, von Wnuck Lipinski K, Mann P, Meyer-Kirchdrath J, Rauch BH, et al. Differential regulation of hyaluronan synthase isoforms in human saphenous vein smooth muscle cells: possible implications for vein graft stenosis. *Circ Res.* 2006;98(1):36-44. doi: 10.1161/01.RES.0000199263.67107.c0.
50. Viola M, Karousou E, D'Angelo ML, Moretto P, Caon I, Luca G, et al. Extracellular Matrix in Atherosclerosis: Hyaluronan and Proteoglycans Insights. *Curr Med Chem.* 2016;23(26):2958-71. doi: 10.2174/0929867323666160607104602.
51. Sussmann M, Sarbia M, Meyer-Kirchdrath J, Nüssing RM, Schrör K, Fischer JW. Induction of hyaluronan synthase 2 (HAS2) in human vascular smooth muscle cells by vasodilatory prostaglandins. *Circ Res.* 2004;94(5):592-600. doi: 10.1161/01.RES.0000119169.87429.A0.

52. Kashima Y, Takahashi M, Shiba Y, Itano N, Izawa A, Koyama J, et al. Crucial role of hyaluronan in neointimal formation after vascular injury. *PLoS One*. 2013;8(3):e58760. doi: 10.1371/journal.pone.0058760
53. Zhang Y, Zheng L, Xu BM, Tang WH, Ye ZD, Huang C, et al. lncRNA-RP11-714G18.1 suppresses vascular cell migration via directly targeting LRP2BP. *Imm cell Biol*. 2018; 2:175-89. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.032.
54. Huang C, Hu YW, Zhao JJ, Ma X, Zhang Y, Guo FX. Long Noncoding RNA HOXC-AS1 Suppresses Ox-LDL-Induced Cholesterol Accumulation Through Promoting HOXC6 Expression in THP-1 Macrophages. *DNA Cell Biol*. 2016; 11:722-9. doi: 10.1089/dna.2016.3422.
55. Miao Y, Ajami NE, Huang TS, Lin FM, Lou CH, Wang YT, et al. Enhancer-associated long non-coding RNA LEENE regulates endothelial nitric oxide synthase and endothelial function. *Nat Comm*. 2019;1:292-8. doi: 10.1038/s41467-017-02113-y.
56. Rapicavoli NA, Qu K, Zhang J, Mikhail M, Laberge RM, Chang HY. A mammalian pseudogene lncRNA at the interface of inflammation and anti-inflammatory therapeutics. *Life*. 2013;2:e00762. doi: 10.7554/eLife.00762.
57. Peng Y, Meng K, Jiang L, Zongh Y, Yang Y, Lan Y, et al. Thymic stromal lymphopoietin-induced HOTAIR activation promotes endothelial cell proliferation and migration in atherosclerosis. *Biosc Rep*. 2017;37(4):R20170351. doi: 10.1042/BSR20170351.
58. Lin J, Chang W, Dong J, Zhang F, Mohabeer N, Kushwaha KK, et al. Thymic stromal lymphopoietin over-expressed in human atherosclerosis: potential role in Th17 differentiation. *Cellular physiology and biochemistry: Int J Exp Cell Phys Biochem Pharmacol*. 2013;31(2-3): 305-18. doi: 10.1159/000343369
59. Smith E K, Prasad M, Butcher M, Dobrian A, Kolls JK, Ley K, et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2010;121(15):1746-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924886.
60. Tang Y, Jin X, Xiang Y, Chen Y, Shen CX, Zhang YC, et al. The lncRNA MALAT1 protects the endothelium against ox-LDL-induced dysfunction via upregulating the expression of the miR-22-3p target genes CXCR2 and AKT. *FEBS Lett*. 2015;589(20Pt8):3189-96. doi: 10.1016/j.febslet.2015.08.046.
61. Cremer S, Michalik KM, Fischer A, Jae N, Winter C. Hematopoietic Deficiency of the Long Non-coding RNA MALAT1 Promotes Atherosclerosis and Plaque Inflammation. *Circulation*. 2019;139(10):1320-34. doi: 10.1016/j.febslet.2015.08.046.
62. Li S, Sun Y, Zhong L, Xiao Z, Yang M, Chen M, et al. The suppression of ox-LDL-induced inflammatory cytokine release and apoptosis of HCAECs by long non-coding RNA-MALAT1 via regulating microRNA-155/SOCS1 pathway. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*. 2018; 28(11): 1175-87. . doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.017.
63. Zheng H, Dong X, Liu N, Xia W, Zhou L, Chen X, et al. Regulation and mechanism of mouse miR-130a/b in metabolism-related inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;74:72-83.
64. Pan SD, Yang X, Jia Y, Li R, Zhao R. Microvesicle-shuttled miR-130b reduces fat deposition in recipient primary cultured porcine adipocytes by inhibiting PPAR-g expression. *J Cell Physiol*. 2014;229(5): 631-9. doi: 10.1002/jcp.24486.
65. Han Y, Ma J, Wang J, Wang L. Silencing of H19 inhibits the adipogenesis and inflammation response in ox-LDL-treated Raw264.7 cells by up-regulating miR-130b. *Mol Immunol*. 2018;93:107-14. doi: 10.1016/j.molimm.2017.11.017
66. Zhang L, Cheng H, Yue Y, Li S, Zhang D, He R. H19 knockdown suppresses proliferation and induces apoptosis by regulating miR-148b/WNT/ $\beta$ -catenin in ox-LDL-stimulated vascular smooth muscle cells. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):11.. 2018; 1: 11. doi: 10.1186/s12929-018-0418-4.
67. Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, Civelek M, Lusis AJ, Miller CL, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis. *Nature*. 2016;536(7614):86-90. doi: 10.1038/nature18935.
68. Ye ZM, Yang S, Xia YP, Hu RT, Chen S, BW, et al. lncRNA MIAT sponges miR-149-5p to inhibit efferocytosis in advanced atherosclerosis through CD47 upregulation. *Cell Death Dis*. 2019;10(2):138. doi: 10.1038/s41419-019-1409-4.
69. Zhong X, Ma X, Zhang L, Li Y, He R. MIAT promotes proliferation and hinders apoptosis by modulating miR-181b/STAT3 axis in ox-LDL-induced atherosclerosis cell models. *Biomed Pharmacother Biomed*. 2018;97: 1078-85. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.052.
70. Wang L, Xia JW, Ke ZP, Zhang H. Blockade of NEAT1 represses inflammation response and lipid uptake via modulating miR-342-3p in human macrophages THP-1 cells. *J Cell Physiol*. 2019;234(4): 5319-26. doi: 10.1002/jcp.27340.
71. Chen C, Cheng G, Yang X, Li C, Shi R, Zhao N. Tanshinol suppresses endothelial cells apoptosis in mice with atherosclerosis via lncRNA TUG1 up-regulating the expression of miR-26a. *Am J Translat Res*. 2016;8(7):2981-91. PMID: 27508018
72. Zhang L, Cheng H, Yue Y, Li S, Zhang D, He R. TUG1 knockdown ameliorates atherosclerosis via up-regulating the expression of miR-133a target gene FGF1. *Cardiovasc Pathol*. 2018;33: 6-15. doi: 10.1016/j.carpath.2017.11.004.
73. Zhang BY, Jin Z, Zhao Z. Long intergenic non-coding RNA 00305 sponges miR-136 to regulate the hypoxia induced apoptosis of vascular endothelial cells. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:238-43. doi: 10.1016/j.carpath.2017.11.004
74. He C, Ding JW, Li S, Wu H, Jiang YR, Yang W, et al. The Role of Long Intergenic Noncoding RNA p21 in Vascular Endothelial Cells. *DNA Cell Biol*. 2015;34(11):677-83. doi: 10.1089/dna.2015.2966.
75. Shen Z, She Q. Association Between the Deletion Allele of Ins/Del Polymorphism (Rs145204276) in the Promoter Region of GAS5 with the risk of atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(4):1431-43. doi: 10.1159/000493447
76. Campalans A, Kondorosi A, Crespi M. Enod40, a short open reading frame-containing mRNA, induces cytoplasmic localization of a nuclear RNA binding protein in *Medicago truncatula*. *Plant Cell*. 2004;16(4): 1047-59. doi: 10.1105/tpc.019406.
77. Hellwig S, Bass BL. A starvation-induced non-coding RNA modulates expression of Dicer-regulated genes. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(35):1289-902. doi: 10.1073/pnas.0805118105



# Trombose Mecânica da Válvula Mitral em Paciente com Infecção por COVID-19

## Mechanical Mitral Valve Thrombosis in a Patient with COVID-19 Infection

Emre Aruğaslan,<sup>1</sup> Yunus Çalapokulu,<sup>1</sup> Ender Örneç,<sup>1</sup> Mustafa Karanfil,<sup>1</sup> Hüseyin Bayram,<sup>2</sup> Seref Alp Küçükçer<sup>2</sup>

Departamento de Cardiologia, Hospital da Cidade de Ancara,<sup>1</sup> Ancara – Turquia

Departamento de Cirurgia Cardiovascular, Hospital da Cidade de Ancara,<sup>2</sup> Ancara – Turquia

## Introdução

A nova doença de coronavírus-2019 (COVID-19) causada pelo “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2” (SARS-CoV-2) tornou-se uma pandemia global. Embora o envolvimento respiratório seja a apresentação predominante, as evidências atuais mostram que a COVID-19 é uma doença multissistêmica com coagulopatia e complicações tromboembólicas. O aumento da produção de fator tecidual e a redução da fibrinólise da trombina devido à hiperinflamação são os mecanismos propostos da trombose induzida por COVID-19.<sup>1</sup>

Apresentamos um caso de um paciente infectado por COVID-19 com trombose da válvula mitral mecânica.

## Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 46 anos, submetido à troca valvar mecânica mitral há 3 anos, foi admitido com história de 1 semana de dispneia leve e mal-estar. O exame físico revelou ausência de clique protético. Não havia distensão venosa jugular nem estertores à ausculta pulmonar. O paciente estava hemodinamicamente estável. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal com alterações inespecíficas do segmento ST. As medicações regulares consistiam apenas em varfarina 5 mg/dia. Seu histórico médico recente foi notável devido à infecção por COVID-19 na sua casa. Decidiu-se testar o paciente para COVID-19 devido ao contato próximo e febre subfebril (37,5°C). O teste de swab nasofaríngeo de reação em cadeia da polimerase em tempo real foi positivo para SARS-CoV2. A tomografia computadorizada de tórax realizada no pronto-socorro revelou infiltrações centrolobulares bilaterais, que foram relatadas como atípicas de COVID-19. O ecocardiograma transtorácico (ETT) detectou mobilidade dos folhetos severamente restrita, com gradiente transvalvar médio de 23 mmHg (Figura 1). Foi

observado trombo obstrutivo com diâmetro de 2,2 x 0,8 cm estendendo-se até a via de saída do ventrículo esquerdo (Figura 1, Vídeo 1). A fluoroscopia também mostrou mobilidade restrita dos folhetos. O INR de admissão foi de 3,26. Os prontuários médicos revelaram medições mensais do INR terapêutico antes da internação. Não houve outro episódio trombótico na história médica pregressa do paciente. Havia hipoxemia leve (PaO<sub>2</sub>:71 mmHg) na gasometria arterial. Os exames laboratoriais iniciais mostraram níveis de dímero D 1,0 mg/L (< 0,55), proteína C-reativa 0,02708 g/L (0 - 0,005), IL-6 14,7 pg/mL (0 - 3,4), plaquetas 258 x 10<sup>9</sup> /L(150-400), e ferritina 58 µg/L (22 – 322). Hemoculturas foram obtidas para descartar endocardite infecciosa. A cirurgia de emergência foi recusada devido à estabilidade hemodinâmica e infecção ativa por COVID-19.

O paciente foi internado na unidade de terapia intensiva para monitorar sintomas e hemodinâmica. A varfarina foi interrompida e a heparina não fracionada intravenosa foi administrada com dosagem guiada de aPTT. O paciente foi monitorado de perto quanto a sinais de insuficiência cardíaca e instabilidade hemodinâmica. No terceiro dia de tratamento, o ETT mostrou gradientes valvares mitrais diminuídos (média de 12 mmHg). O tratamento com heparina foi continuado. No entanto, o paciente piorou por causa de taquicardia supraventricular e edema pulmonar subsequente no dia 7. O ecocardiograma à beira do leito foi realizado imediatamente e demonstrou reelevação do gradiente pressórico médio para 28 mmHg. Foi administrado trombolítico emergente em bolus de 10 mg de tPA e infusão de 90 mg em 90 minutos; entretanto, nenhuma melhora foi observada nos parâmetros clínicos e ecocardiográficos após a lítica. Foi necessária a substituição urgente da válvula mitral. As aderências de cirurgia cardíaca prévia foram liberadas após refazer esternotomia mediana. A circulação extracorpórea foi estabelecida com canulação venosa. Trombose foi observada na valva mecânica pela abordagem da atriotomia esquerda. A válvula mecânica trombosada foi excisada e uma nova válvula mecânica (29 mm, Sorin) foi substituída. Recebeu alta com um INR alvo de 3,5 após cuidados pós-operatórios sem intercorrências. Como a infecção por COVID-19 deveria ser o gatilho da trombose da válvula mecânica, nenhuma investigação hematológica adicional foi feita. O paciente não apresentou nenhum evento adverso após a alta.

## Palavras-chave

COVID-19/complicações; Valva Mitral/cirurgia; Inflamação; Trombose; Transtornos da Coagulação Sanguínea/complicações.

Correspondência: Emre Aruğaslan •

Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Çankaya/ANKARA

E-mail: dremrearugaslan@gmail.com

Artigo recebido em 08/07/2021, revisado em 08/10/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210581>

## Discussão

Descrevemos um caso de trombose mecânica da válvula mitral em um paciente com COVID-19. As complicações trombóticas do sistema cardiovascular são evidentes na

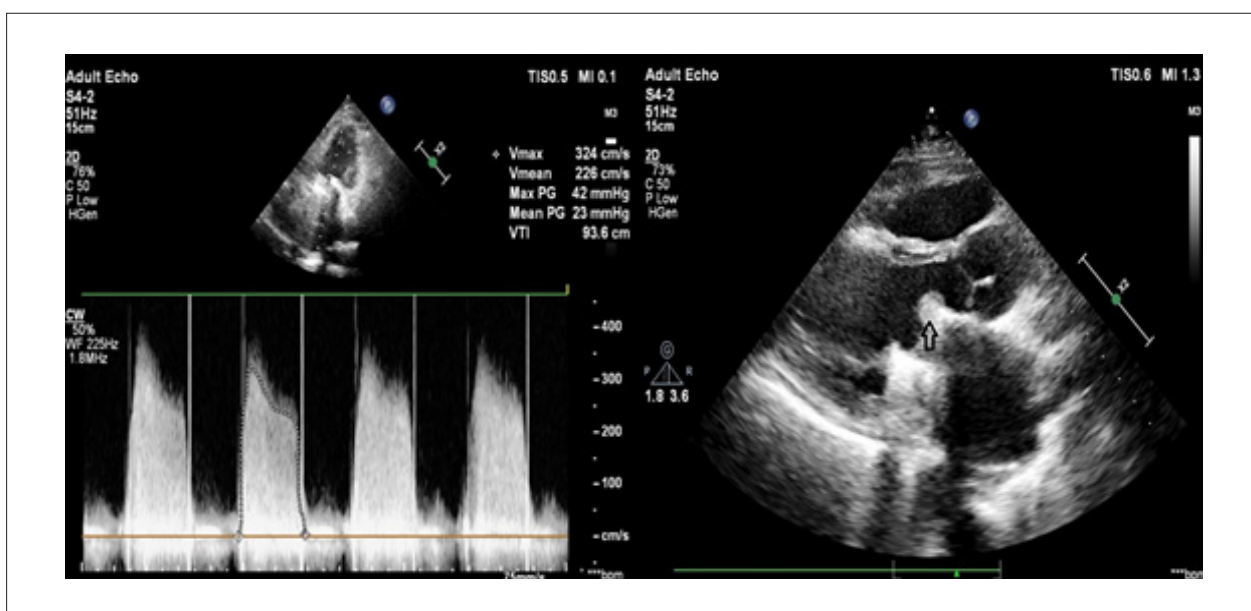


Figura 1 – Imagens ecocardiográficas de válvula mecânica obstruída.

literatura. Houve relatos de casos de tromboembolismo venoso e trombose de artéria coronária relacionados ao COVID-19.<sup>2,3</sup> A trombose da valva mitral bioprotética foi tratada com sucesso pelo início da anticoagulação em um paciente idoso com COVID-19.<sup>4</sup> As diretrizes recomendam pelo menos dose profilática de heparina de baixo peso molecular para todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 na ausência de contraindicações absolutas.<sup>1</sup>

A trombose mecânica da válvula cardíaca é uma complicação com risco de vida que requer diagnóstico e tratamento imediatos. Geralmente está associada à anticoagulação inadequada. O ETT e a ecocardiografia transesofágica (ETE) são essenciais para o diagnóstico e determinação do grau e causa da disfunção valvar. O ETE não foi realizado neste paciente com COVID-19 devido ao risco aumentado de disseminação de SARS-Cov-2. A cinefluoroscopia fornece informações adicionais sobre a mobilidade e abertura do folheto. A substituição valvar de emergência é recomendada para trombose obstrutiva de prótese valvar em pacientes críticos, mas a fibrinólise deve ser considerada se o risco cirúrgico for alto.<sup>5</sup> Baixo risco de sangramento, envolvimento das valvas direitas, primeiro episódio de trombose valvar e trombo menor que 1 cm<sup>2</sup> são outros fatores que tornam a fibrinólise mais favorável.<sup>6</sup> A equipe cardíaca decidiu administrar fibrinolítico devido a preocupações com hiperinflamação perioperatória e hipercoagulabilidade associada ao COVID-19,<sup>7</sup> mas a reoperação acabou sendo necessária após a falha dos trombolíticos.

A infecção por COVID-19 tem sido associada ao aumento da mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.<sup>8</sup> A resposta inflamatória exagerada ao vírus pode aumentar o risco de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) no pós-operatório.<sup>9</sup> Um caso de trombose pós-operatória aguda da válvula aórtica e subsequente embolia coronária foi relatada.<sup>10</sup> O risco de transmissão perioperatória do vírus para os profissionais

de saúde também deve ser considerado. Entretanto, retardar a cirurgia em um paciente com trombose de prótese valvar também é arriscado devido a complicações como choque cardiogênico, insuficiência cardíaca e embolia sistêmica. A decisão entre cirurgia e trombólise para trombose valvar mecânica deve ser individualizada. Fatores clínicos, experiência local e experiência cirúrgica são fatores críticos na via de decisão.

## Conclusões

A literatura tem dados consistentes sobre a hipercoagulabilidade na infecção por COVID-19, então presumimos que a doença por Coronavírus foi o fator predisponente no desenvolvimento de trombose de válvula mecânica em um paciente com valores terapêuticos de INR. No entanto, deve-se notar que a trombose se desenvolveu, embora os marcadores pró-inflamatórios estivessem moderadamente elevados. Da mesma forma, foi relatada trombose coronariana recorrente em um caso moderado de COVID-19,<sup>2</sup> portanto, a hiperinflamação pode não ser a única via que leva à trombose em pacientes com COVID-19.

Os médicos devem estar cientes das complicações trombóticas durante este surto. O uso preventivo e terapêutico de drogas antitrombóticas deve ser feito em paralelo às recomendações formais para mitigar a carga trombótica em pacientes com COVID-19.<sup>1</sup>

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bayram H, Küçüker SA; Obtenção de dados: Arugaslan E, Çalapku Y; Análise e interpretação dos dados: Karanfil M; Redação do manuscrito: Arugaslan E, Karanfil M, Örnek E; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Örnek E, Bayram H, Küçüker SA.

### 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.

## Referência

1. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
2. Muguerza J, Loizeau PA. Recurrent coronary thrombotic events in a moderate case of COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1):e237624. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
3. Scudiero F, Pitt A, Keim R, Parodi G. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patient: a case report of free-floating right heart thrombus successfully treated with fibrinolysis. *Eur Heart J Case Rep* 2020;5(1):ytta388. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa388.
4. Llopis Gisbert G, Vidal Urrutia V, Moruno Benita MA, Payá Chaume A, Berenguer Jofresa A, Cubillos Arango AM et al. Bioprosthetic Valve Thrombosis and Obstruction Secondary to COVID-19. *Can J Cardiol*. 2021;37(6):938.e3-938.e6. doi: 10.1016/j.cjca.2020.10.008.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
6. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Oct;115(4):720-75. doi: 10.36660/abc.20201047.
7. Günaydin S, Stammers AH. Perioperative management of COVID-19 patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2020;3(6):465-73. doi: 10.1177/0267659120941341.
8. Sanders J, Akowuah E, Cooper J, Kirmani BH, Kanani M, Acharya M, et al. Cardiac surgery outcome during the COVID-19 pandemic: a retrospective review of the early experience in nine UK centers. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):43.
9. Mavioglu HL, Ünal EU, Aşkın G, Küçükler ŞA, Özatik MA. Perioperative planning for cardiovascular operations in the COVID-19 pandemic. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2020;28(2):236-43. doi: 10.1186/s13019-021-01424-y.
10. Manghat NE, Hamilton MCK, Joshi NV, Vohra HA. Acute postoperative thrombosis of an aortic valve prosthesis and embolic myocardial infarction in a coronavirus disease 2019 (COVID-19)-positive patient-an unrecognised complication. *JTCVS Tech* 2020; 4:111-3. doi: 10.1016/j.xjtc.2020.09.020.

### \*Material suplementar

Para assistir ao vídeo suplementar, por favor, clique aqui.



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

## Endocardite por *Coxiella Burnetii*: A Tomografia por Emissão de Pósitrons pode ser uma Alternativa ao Diagnóstico?

*Coxiella Burnetii* Endocarditis: Can Positron Emission Tomography be an Alternative to Diagnosis?

Marjorie Hayashida Mizuta,<sup>1</sup> Cristhian Espinoza Romero,<sup>1</sup> Santiago Castro Vintimilla,<sup>1</sup> Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal,<sup>1</sup> Paulo Rogério Soares,<sup>1</sup> Alexandre de Matos Soeiro<sup>1</sup>

Instituto do Coração – Universidade de São Paulo,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

### Introdução

A endocardite infecciosa (EI) por *Coxiella burnetii* representa uma zoonose com raros relatos no Brasil.<sup>1</sup> Estima-se que a *Coxiella burnetii* seja responsável por até 5% de todos os casos de EI no mundo.<sup>2</sup> A doença acomete preferencialmente valvopatias e imunocomprometidos.

Diferente das formas clássicas de endocardite aguda e subaguda, o quadro clínico é frustrante e, por se tratar de um micro-organismo intracelular obrigatório, as hemoculturas (HMC) são predominantemente negativas, dificultando a suspeita clínica.<sup>1</sup>

Apresentamos um caso clínico raro de endocardite que se manifestou de forma atípica e foi diagnosticado com auxílio da sorologia específica para *Coxiella burnetii* e da tomografia por emissão de pósitrons (PET).

### Relato de caso

Paciente de 25 anos do sexo feminino, natural e procedente de Monte Santo – Bahia, técnica de agropecuária, apresentava antecedente de duas trocas na valva mitral por prótese biológica devido a doença valvar reumática, sendo a última em 2017. Compareceu à unidade de emergência após ser encaminhada do ambulatório de valvopatias por suspeita de EI. Referia que, em julho de 2020, apresentou quadro de lesões eritematosas em membros inferiores e superiores associadas a febre baixa intermitente que se estenderam por 6 meses, com resolução completa do quadro após o uso de cefalexina por 5 dias, em janeiro de 2021. Na admissão hospitalar, em fevereiro de 2021, estava assintomática, não apresentava alterações ao exame físico e trazia um ecocardiograma transtorácico (ETT) realizado

ambulatorialmente há 5 dias que mostrava prótese biológica mitral com espessamento dos seus folhetos com aspecto de pannus, não sendo possível descartar vegetação (Figura 1A). Foi solicitado ecocardiograma transesofágico (ETE) para melhor visualização da prótese valvar. O ETE mostrou imagem ovalar, de bordos bem definidos, aderida à face atrial da base do folheto posterior, medindo 11x5 mm podendo corresponder a vegetação ou fio de sutura com fibrina, sem disfunção da prótese mitral (Figura 1B). Dada a hipótese de EI, a paciente foi internada e foram solicitados 3 pares de HMC e exames laboratoriais que mostraram leucócitos de 6720/mm<sup>3</sup>, velocidade de hemossedimentação de 18 mm, proteína C-reativa de 18 mg/dl, e urina I e perfil hepático normais. Devido à estabilidade clínica, a paciente foi mantida sem antibióticos até o resultado das hemoculturas estar disponível. Como as hemoculturas foram negativas, optou-se por solicitar sorologias para *Coxiella burnetii* e *Bartonella henselae*. A sorologia foi reagente para *Coxiella burnetii* (título >1:1.600), sendo iniciado tratamento no segundo dia de internação com ciprofloxacino 400 mg endovenoso 12/12h por 7 dias associado a doxiciclina 100 mg via oral (VO) de 12/12h e hidroxiquina 200 mg VO 8/8h por 18 meses. Complementando a investigação, no terceiro dia de internação foi realizado PET que, em vigência de antibioticoterapia, mostrou atividade inflamatória na região valvar mitral, porém com a possibilidade de processo infeccioso em resolução (Figura 2). A paciente evoluiu com estabilidade hemodinâmica, recebendo alta hospitalar após 8 dias de internação com antibioticoterapia descrita.

### Discussão

A EI por *Coxiella burnetii* representa uma zoonose com ampla distribuição mundial. A forma de transmissão mais comum em humanos é a inalação de aerossóis derivados de secreções orgânicas do gado, durante o parto ou na forma de ingestão de leite cru contaminado.<sup>1</sup> No caso clínico, como a paciente apresentava risco ocupacional, a possibilidade de infecção por *Coxiella burnetii* era altamente suspeita.

A maioria dos pacientes apresenta sintomas insidiosos de insuficiência cardíaca e sintomas inespecíficos como febre baixa e fadiga. No exame físico pode haver presença de hepatoesplenomegalia e baqueteamento digital.<sup>1</sup> As manifestações cutâneas são incomuns e podem ser representadas por erupções purpúricas, puntiformes ou maculopapulares, e aparecem comumente na forma aguda da doença.<sup>3</sup> Como a paciente relatava manifestação

### Palavras-chave

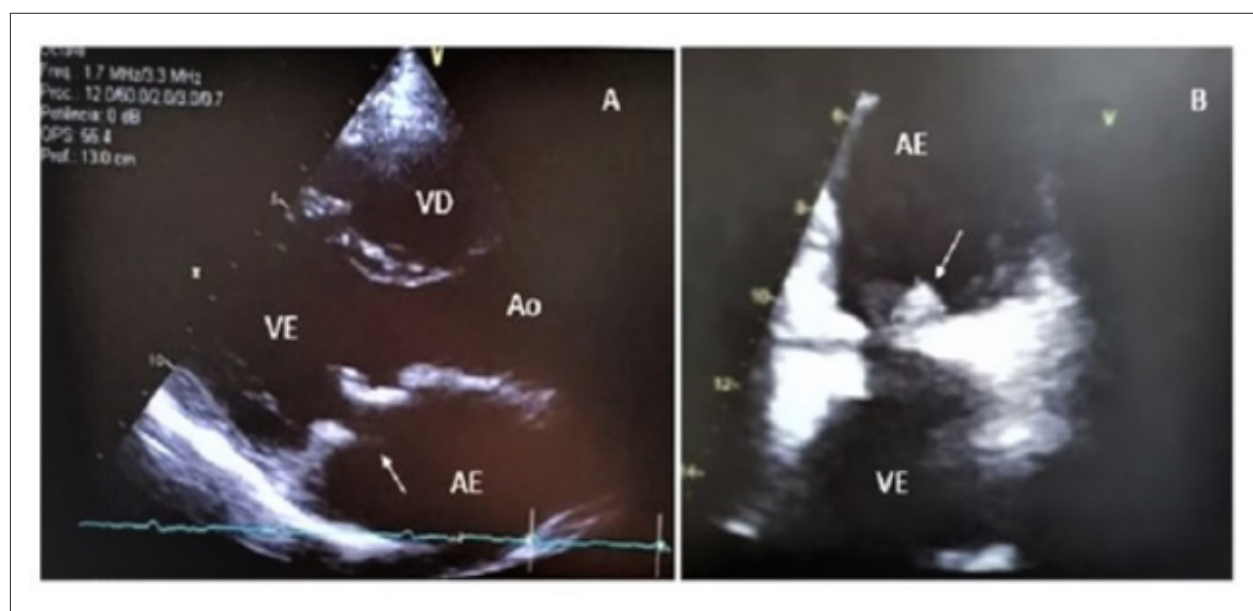
Endocardite; *Coxiella Burnetii*; Febre Q; Próteses Valvulares Cardíacas; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiograma Transesofágico/métodos; Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons/métodos; Antibióticos/uso terapêutico.

**Correspondência:** Marjorie Hayashida Mizuta •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: marjorie.hm@hotmail.com

Artigo recebido em 15/05/2021, revisado em 13/10/2021, aceito em 08/12/2021

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210421>



**Figura 1** – A) ETT 2D em posição paraesternal longitudinal demonstrando prótese mitral com espessamento dos seus folhetos, aspecto de pannus. B) ETE 2D a 60° demonstrando imagem ovalar aderida à face atrial do folheto posterior. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; Ao: aorta; AE: átrio esquerdo.

cutânea há 7 meses da admissão, na internação hospitalar apresentava, provavelmente, a fase crônica da doença.

A sorologia compõe um dos critérios maiores de Duke para EI por *Coxiella burnetii*. Constitui um marcador diagnóstico da infecção crônica quando apresenta títulos de anticorpos IgG antifase-I >1:800, com elevada sensibilidade e especificidade.<sup>1</sup>

O ETT é capaz de revelar anormalidades em apenas 12% dos casos devido à presença de vegetações pequenas, nodulares ou planas que passam despercebidas mesmo no ETE.<sup>1</sup>

O PET tem demonstrado valor diagnóstico na EI de prótese valvar ou de dispositivo intracardíaco (sensibilidade de 87% e especificidade de 92%). Foi incorporado no algoritmo diagnóstico das diretrizes e não é recomendado em valva nativa nem no pós-operatório precoce.<sup>4</sup> Existem vários relatos de utilização do PET-CT, como ferramenta diagnóstica na EI por *Coxiella burnetii*, sugerindo que essa técnica pode auxiliar na localização da infecção em pacientes com evidência sorológica de infecção persistente.<sup>5</sup>

Dessa forma, apresentamos o caso de uma EI com alta mortalidade quando não tratada precocemente. O diagnóstico é dificultado devido ao comportamento crônico da doença. A vegetação é inespecífica ao ecocardiograma e as hemoculturas são negativas.<sup>1</sup> O PET e a sorologia se destacam nesse cenário, pois um exame ecocardiográfico inconclusivo não exclui o diagnóstico em pacientes com alta suspeição de EI.<sup>6</sup> No caso clínico, mesmo em vigência

de antibioticoterapia e sob a forma crônica da doença, o PET pôde inferir e localizar a infecção, possibilitando um diagnóstico mais preciso e evitando desfechos letais.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mizuta MH, Romero CE, Vintimilla SC, Leal TCAT, Soares PR, Soeiro AM; Obtenção de dados: Mizuta MH; Redação do manuscrito: Mizuta MH, Romero CE, Vintimilla SC.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

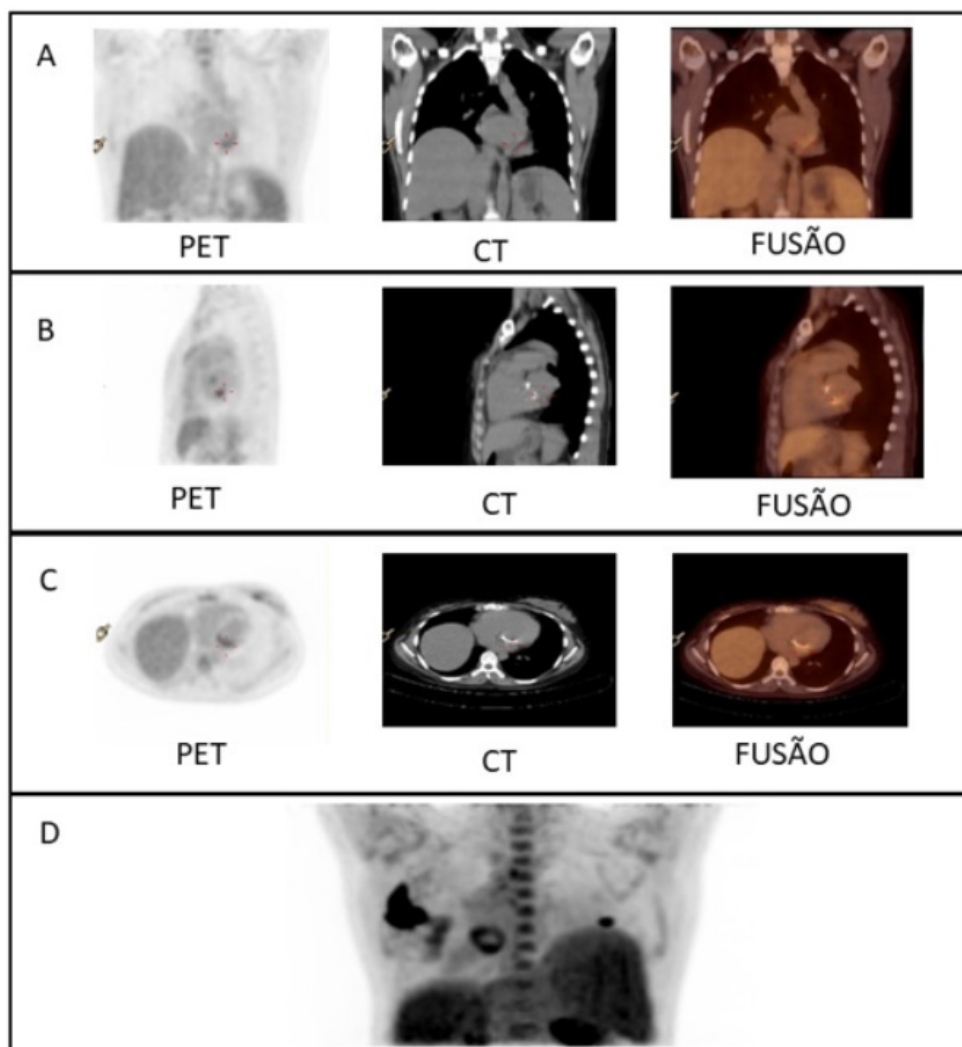
O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### 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.



**Figura 2** – Imagens geradas por PET, tomografia computadorizada (CT) e fusão. PET demonstrou captação difusa de fluorodeoxiglicose em topografia valvar mitral nos planos coronal (A), sagital (B), axial (C), e em 3D (D).

## Referências

1. Siciliano RF, Ribeiro HB, Furtado RH, Castelli JB, Sampaio RO, Santos FC, et al. Endocardite por *Coxiella burnetii* (febre Q): doença rara ou pouco diagnosticada? Relato de caso. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 Jul-Aug;41(4):409-12. doi: 10.1590/s0037-86822008000400017.
2. Barbosa MM, Dias C, Araujo E, Costa R. *Coxiella Burnetii* Infective Endocarditis-detection and cure. *Int J Cardiovasc Sci*.2020;33(6):723-8. doi.org/10.36660/ijcs.20190138
3. Meriglier E, Asquier L, Roblot F, Roblot P, Landron C. A case of Q fever with erythema nodosum. *Infection*. 2018;46(1):127-9. doi: 10.1007/s15010-017-1058-4.
4. Harding D, Prendergast B. Advanced imaging improves the diagnosis of infective endocarditis. *F1000Research*.2018;7(Faculty Rev):674. doi: 10.12688/f1000research.13791.1.
5. Ricciardi E, Moscatelli A, Berruti M, Donegani MI, Mikulska MK, Pende A. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography as a diagnostic and follow-up tool in *Coxiella burnetii* endocarditis of prosthetic valve and aortic valved tube: a case report. *Eur Heart J Case Rep*.2021;17(5):ytav159. doi: 10.1093/ehicr/ytav159.
6. Grossman GB, Carreira LTF. Papel do PET/CT no diagnóstico da endocardite infecciosa. *Artigo de Revisão Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc*. 2019;32(3):209-13. doi: 10.5935/2318-8219.20190037



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

# Exercício Físico e MicroRNAs: Mecanismos Moleculares na Hipertensão e Infarto do Miocárdio

*Physical Exercise and MicroRNAs: Molecular Mechanisms in Hypertension and Myocardial Infarction*

Alex Cleber Improtá-Caria<sup>1</sup>

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia,<sup>1</sup> Salvador, BA – Brasil

## Introdução

Evidências científicas mostram que a prática regular de exercício físico (EF) é benéfica para diversos órgãos e sistemas do corpo humano, principalmente para o coração e sistema cardiovascular.<sup>1</sup> Em ambos os sistemas, o EF aeróbico e de força promovem hipertrofia cardíaca fisiológica, respectivamente excêntrica e concêntrica, melhorando a função miocárdica.<sup>2</sup>

Além dos benefícios para o coração, o EF impacta os vasos sanguíneos através do estresse de cisalhamento e altera a função vascular em longo prazo, melhorando a função das células endoteliais e das células musculares lisas, gerando remodelação arterial e um potencial efeito antiaterogênico.<sup>3</sup> Esses benefícios sobre o sistema cardiovascular ocorrem tanto em indivíduos saudáveis quanto em indivíduos com doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>4</sup> e infarto do miocárdio (IM),<sup>5</sup> por exemplo.

No entanto, os mecanismos moleculares que governam esses benefícios induzidos pelo EF ainda não foram completamente elucidados, principalmente os mecanismos regulados por microRNAs (miRs), que são pequenos RNAs não codificantes que modulam o padrão de expressão gênica e de proteína em indivíduos saudáveis e naqueles com doenças cardiovasculares.<sup>6</sup>

Assim, o presente estudo tem como objetivo enfatizar a importância do EF na prevenção e tratamento da HAS e IM, bem como explicar o papel dos miRs induzidos pelo EF nestas condições patológicas.

## Hipertensão arterial sistêmica, miRs e EF

A HAS é uma doença multifatorial e está associada a fatores genéticos e fatores de risco modificáveis, como dieta hipercalórica e rica em sal, tabagismo, estresse, comportamento sedentário e inatividade física, sendo considerada fator de risco independente para IM.<sup>7</sup> O EF, por sua vez, é extremamente benéfico para indivíduos com HAS, pois reduz os níveis pressóricos após o treinamento.<sup>8</sup> Essa diminuição da pressão arterial deve-se, em parte, ao remodelamento arterial,

atenuando a resistência vascular periférica e também devido à redução da atividade nervosa simpática.<sup>8</sup> Entretanto, o papel dos miRs na redução da pressão arterial permanece incerto.

Poucos estudos demonstraram o papel regulador dos miRs na redução da pressão arterial. Em um estudo, os autores mostraram que o EF aeróbico reduziu a pressão arterial em ratos hipertensos ao reduzir a expressão do miR-16 que tem como alvo o gene do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), com consequente aumento da expressão do VEGF, melhorando a função endotelial e diminuição da expressão do miR-21, com consequente aumento do seu alvo, Bcl-2, atenuando a apoptose, demonstrando assim que o EF promoveu uma alteração nos fatores angiogênicos e apoptóticos, minimizando as anormalidades microvasculares e gerando revascularização periférica na HAS.<sup>9</sup>

Nesse contexto, também foi demonstrado que o EF aeróbico aumentou a expressão do miR-27a, reduzindo a expressão do seu alvo, o gene ACE, aumentou a expressão do miR-155, reduzindo a expressão do AT1R, e diminuiu a expressão do miR-153, aumentando a expressão do ACE2. Essas alterações moleculares induzidas pelo EF geraram alterações no fenótipo da artéria aorta em ratos hipertensos, como redução do peso e comprimento da aorta, redução da espessura da parede, atenuação da expressão de elastina e hidroxiprolina, com consequente melhora no relaxamento da aorta e da função endotelial, diminuindo a pressão arterial.<sup>10</sup>

Em outro estudo, o EF aeróbico aumentou a expressão de miR-145 com modulação da via de sinalização AKT, induzindo a alteração do fenótipo das células musculares lisas vasculares em ratos hipertensos, diminuindo a espessura da camada média, promovendo remodelamento arterial e reduzindo a pressão arterial sistólica e diastólica.<sup>11</sup>

Corroborando os estudos acima mencionados, outro estudo também mostrou que o EF reduziu a pressão arterial sistólica em ratos hipertensos, mas um aumento na expressão de miR-214 foi observado nesse estudo, exacerbando a disponibilidade de cálcio intracelular e o relaxamento de cardiomiócitos isolados.<sup>12</sup>

Assim, o EF é uma excelente ferramenta para modular a expressão de miRs e regular as vias de sinalização, induzindo alterações fenotípicas cardíacas e vasculares de longo prazo em ratos hipertensos; entretanto, esses experimentos ainda precisam ser feitos em humanos com HAS, para verificar se esses efeitos observados em estudos *in vivo* ocorrem em humanos.

## Infarto do miocárdio, miRs e EF

O IM é uma condição na qual o fluxo sanguíneo é reduzido em uma ou mais artérias coronárias, resultando

## Palavras-chave

MicroRNAs/genética; Hipertensão; Infarto do Miocárdio; Exercício; Esforço Físico.

**Correspondência:** Alex Cleber Improtá-Caria •

Universidade Federal da Bahia - Medicina e Saúde - Rua Dr. Augusto Viana, s/n. CEP 40301-155, Canela, Salvador, BA - Brasil

E-mail: alexcaria.personal@hotmail.com

Artigo recebido em 17/06/2021, revisado em 21/10/2021, aceito em 08/12/2021

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210538>

em redução no fornecimento de oxigênio e nutrientes para alguns cardiomiócitos, com consequente morte dessas células. O IM é considerado uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo.<sup>13</sup> Por outro lado, a prática regular de EF é importante para prevenir e tratar os indivíduos após IM, mas os mecanismos moleculares desses benefícios precisam ser melhor elucidados.

Em relação aos efeitos do EF na expressão de miRs em modelos animais pós-IM, o EF aeróbio aumentou a expressão de miR-29a, miR-29b e miR-29c, diminuindo a expressão dos genes COL1A1 e COL3A1, reduzindo o conteúdo de colágeno no miocárdio de ratos pós-IM quantificados pela concentração de hidroxiprolina, promovendo melhora na função cardíaca avaliada por ecocardiografia.<sup>14</sup>

Outro estudo também mostrou que o EF aeróbio exacerbou a expressão de miR-29a, inibindo a expressão de TGF- $\beta$  e inativando sua via de sinalização, que é pró-fibrótica. Além do miR-29a, os autores também mostraram que o PE aumentou a expressão do miR-101a, que tem como alvo o gene FOS, reduzindo sua expressão e atenuando ainda mais a via do TGF- $\beta$ . Essas alterações moleculares induzidas pelo EF resultaram em redução da fibrose intersticial miocárdica em ratos pós-IM<sup>15</sup> (Figura 1).

Portanto, o EF tem um grande potencial para reduzir o perfil fibrótico cardíaco em ratos pós-IM através da modulação de miRs; entretanto, esses resultados também precisam ser elucidados em humanos, tanto a nível molecular quanto tecidual.

## Conclusões

Em conclusão, o EF é uma excelente estratégia para prevenir e tratar indivíduos com HAS e pós-IM. Os miRs modulados por EF têm sido descritos como reguladores das vias de sinalização, induzindo modificação do fenótipo cardíaco e vascular em ratos hipertensos, promovendo redução da pressão arterial, hipertrofia cardíaca fisiológica e remodelação arterial, com melhora da função endotelial. Além disso, miRs modulados por EF também regularam as vias de sinalização associadas ao processo de fibrose cardíaca em ratos pós-IM, melhorando a função cardíaca. No entanto, esses efeitos benéficos dos miRs regulados por EF têm sido descritos em modelos animais, necessitando de ensaios clínicos para confirmar esses resultados obtidos *in vivo*, sendo essa uma nova linha de pesquisa promissora e desafiadora.

## Agradecimentos

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Impronta-Caria AC.

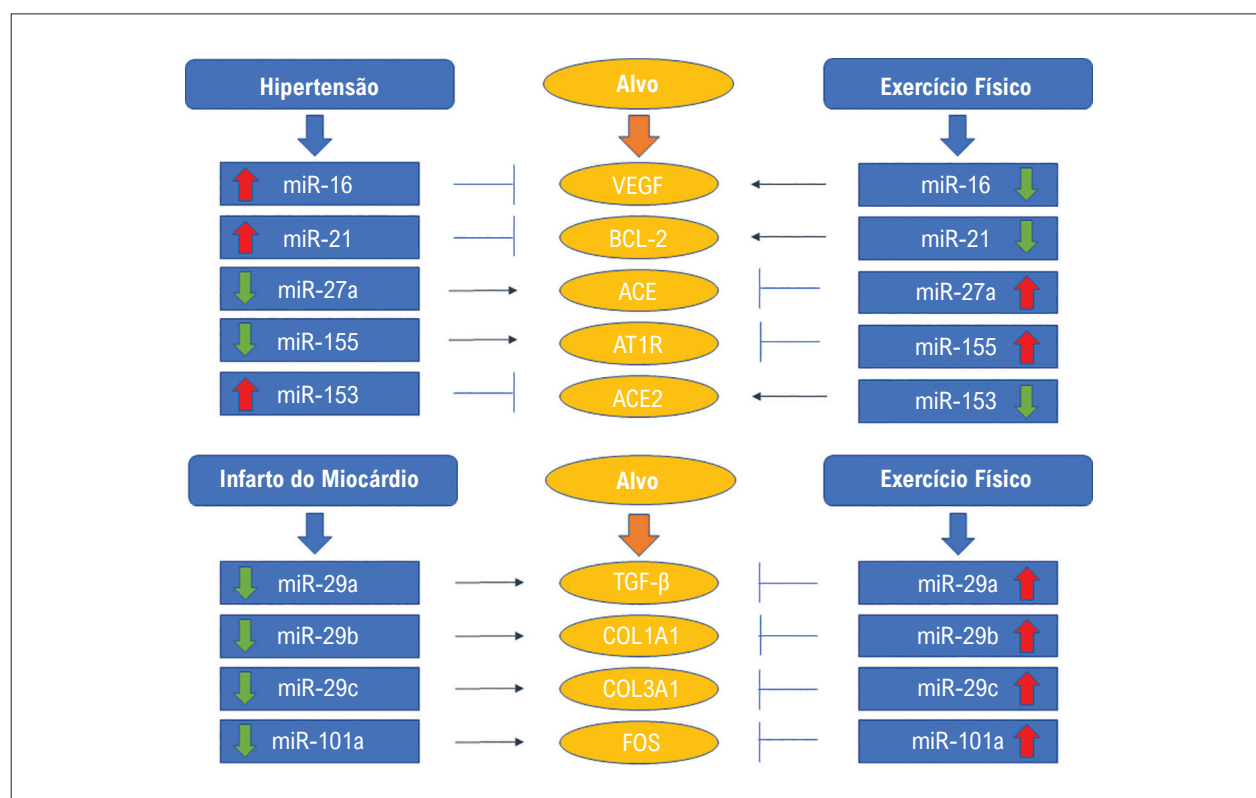


Figura 1 – EF modulando miRs e alvos em HAS e IM.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

### 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. Carber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43(7):1334–59. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213febf
2. Fernandes T, Soci UPR, Oliveira EM. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol.* 2011;44(9):836–47. doi: 10.1590/s0100-879x2011007500112
3. Newcomer SC, Thijssen DHJ, Green DJ. Effects of exercise on endothelium and endothelium/smooth muscle cross talk: Role of exercise-induced hemodynamics. *J Appl Physiol.* 2011;111(1):311–20. doi: 10.1152/jappphysiol.00033.2011
4. Caria ACI, Nonaka CKV, Pereira CS, Soares MBP, Macambira SC, Souza BS de F. Exercise training-induced changes in microRNAs: Beneficial regulatory effects in hypertension, type 2 diabetes, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):1–36. doi: 10.3390/ijms19113608
5. Peixoto TCA, Begot I, Bolzan DW, Machado L, Reis MS, Papa V, et al. Early Exercise-Based Rehabilitation Improves Health-Related Quality of Life and Functional Capacity After Acute Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Trial. *Can J Cardiol.* 2015;31(3):308–13. doi: 10.1016/j.cjca.2014.11.014
6. Baek D, Villén J, Shin C, Camargo FD, Gygi SP, Bartel DP. The impact of microRNAs on protein output. *Nature.* 2008;455(7209):64–71. doi: 10.1038/nature07242
7. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. VII Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):1–6. doi: 10.5935/abc.20160151.
8. MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens.* 2002;16(4):225–36.
9. Fernandes T, Magalhães FC, Roque FR, Phillips MI, Oliveira EM. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs-16, -21, and -126. *Hypertens.* 2012;59(2):513–20. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185801
10. Gu Q, Wang B, Zhang XF, Ma YP, Liu JD, Wang XZ. Contribution of renin-angiotensin system to exercise-induced attenuation of aortic remodeling and improvement of endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(5):298–305. doi: 10.1016/j.carpath.2014.05.006
11. Liao J, Zhang Y, Wu Y, Zeng F, Shi L. Akt modulation by miR-145 during exercise-induced VSMC phenotypic switching in hypertension. *Life Sci.* 2018;199:71–9. doi: 10.1016/j.lfs.2018.03.011
12. Rodrigues JA, Prímola-Gomes TN, Soares LL, Leal TF, Nóbrega C, Pedrosa DL, et al. Physical exercise and regulation of intracellular calcium in cardiomyocytes of hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):172–9. doi: 10.5935/abc.20180113
13. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. Vol. 116, *Circulation.* 2007.116(22):2634–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107
14. Melo SFS, Fernandes T, Baraúna VG, Matos KC, Santos AAS, Tucci PJF, et al. Expression of microRNA-29 and collagen in cardiac muscle after swimming training in myocardial-infarcted rats. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(3):657–69. doi: 10.1159/000358642
15. Xiao L, He H, Ma L, Da M, Cheng S, Duan Y, et al. Effects of miR-29a and miR-101a Expression on Myocardial Interstitial Collagen Generation After Aerobic Exercise in Myocardial-infarcted Rats. *Arch Med Res.* 2017;48(1):27–34. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.01.006



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

# Valor do $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT no Diagnóstico e Avaliação de Resposta ao Tratamento da Miocardite Lúpica

*Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the Diagnosis and Assessment of Response to Treatment of Lupus Myocarditis*

Alvaro M. Perazzo,<sup>1,2,3,4,5</sup> Larissa G. F. Andrade,<sup>3,4</sup> Leonardo G. A. Venancio,<sup>3,4</sup> Pedro Alves da Cruz Gouveia,<sup>2,6</sup> Mariana Feitosa Ramalho Galvão,<sup>2,6</sup> Esdras M. Lins,<sup>3,4,7</sup> Fernando Moraes Neto,<sup>3,4,5</sup> Simone Cristina Soares Brandão<sup>3,4,8</sup>

Divisão de Cirurgia Cardiovascular do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco - PROCAPE,<sup>1</sup> Recife, PE – Brasil

Universidade de Pernambuco - UPE,<sup>2</sup> Recife, PE – Brasil

Departamento de Cirurgia - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE,<sup>3</sup> Recife, PE – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE,<sup>4</sup> Recife, PE – Brasil

Disciplina de Cirurgia Cardio-Torácica, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE,<sup>5</sup> Recife, PE – Brasil

Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz,<sup>6</sup> Recife, PE – Brasil

Departamento de Cirurgia Vascular, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE,<sup>7</sup> Recife, PE – Brasil

Departamento de Medicina Nuclear, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE,<sup>8</sup> Recife, PE – Brasil

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune com um grande espectro de manifestações clínicas. Dentre os órgãos afetados, o sistema cardiovascular tem importância clínica relevante por estar associado a maior mortalidade nestes pacientes. O coração pode ser afetado em quaisquer de suas estruturas, sendo a miocardite lúpica um grande desafio diagnóstico na prática clínica.<sup>1</sup>

Exames não invasivos como eletrocardiograma e ecocardiograma não são sensíveis ou específicos o suficiente para esse diagnóstico. A ressonância magnética cardíaca (RMC) é a modalidade de imagem preferida para diagnóstico de miocardite, porém tem suas contraindicações, tais como portadores de implantes metálicos ou o uso de gadolínio na doença renal crônica.

A biópsia miocárdica, apesar de ser considerada o padrão-ouro, tem a grande desvantagem de ser um procedimento invasivo com riscos inerentes ao procedimento.<sup>2</sup> Desta forma, tem-se estudado alternativas diagnósticas com maior sensibilidade, especificidade e com menor risco para o paciente.

O uso da tomografia por emissão de pósitrons associado a tomografia computadorizada com fluorodeoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) surge como um novo método de imagem para avaliação de processos inflamatórios em doenças

reumatológicas, incluindo o LES.<sup>3,4</sup> O  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT combina a técnica da medicina nuclear com imagens de tomografia computadorizada.

Embora o miocárdio possa captar glicose como substrato energético, na investigação de processos inflamatórios cardíacos, o preparo com jejum de no mínimo 12h, dieta pobre em carboidratos, rica em gordura e uso de heparina 15 minutos antes da injeção do  $^{18}\text{F}$ -FDG suprime a captação fisiológica de glicose pelos cardiomiócitos. Assim, se visualizarmos captação cardíaca de  $^{18}\text{F}$ -FDG, infere-se captação por células inflamatórias, uma vez que elas não sofrem interferência na captação de glicose com este preparo.<sup>5</sup> Há poucos trabalhos associando o uso do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ao diagnóstico e acompanhamento da miocardite lúpica.<sup>3,4</sup> A imagem deste caso é de uma paciente do sexo feminino, 16 anos, internada com quadro de febre persistente, perda de peso importante, tosse, edema e atraso menstrual. Iniciou investigação para diversas doenças infecciosas incluindo a pericardite tuberculosa, assim como, para doenças autoimunes. Dentre os exames realizados, o ecodopplercardiograma transtorácico evidenciou déficit biventricular, hipertensão arterial pulmonar e insuficiência mitral importante. No decorrer da investigação diagnóstica, devido a disfunção renal, optou-se pela realização do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. Após a realização deste exame, que mostrou hipercaptação cardíaca, de grau acentuado e difuso de FDG (Figura 1), aventou-se a possibilidade de miocardite lúpica, que diante de todo o contexto clínico foi posteriormente confirmada pelos testes sorológicos. A paciente foi tratada com imunossupressores (Metilprednisolona e Micofenolato de mofetila) e após 2 meses repetiu o exame mostrando regressão completa da captação pelo miocárdio (Figura 2). Considerando o caso clínico em questão e mediante revisão de literatura, sugere-se que o uso do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pode ser útil e promissor no diagnóstico e seguimento de pacientes com miocardite lúpica. Mais estudos clínicos destinados a avaliar este método diagnóstico nessa população serão necessários.

## Palavras-chave

Lupus Eritematoso Sistêmico/complicações; Miocardite Lúpica; Diagnóstico por imagem/métodos; Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons Tomografia/métodos; Imunossupressores/uso terapêutico.

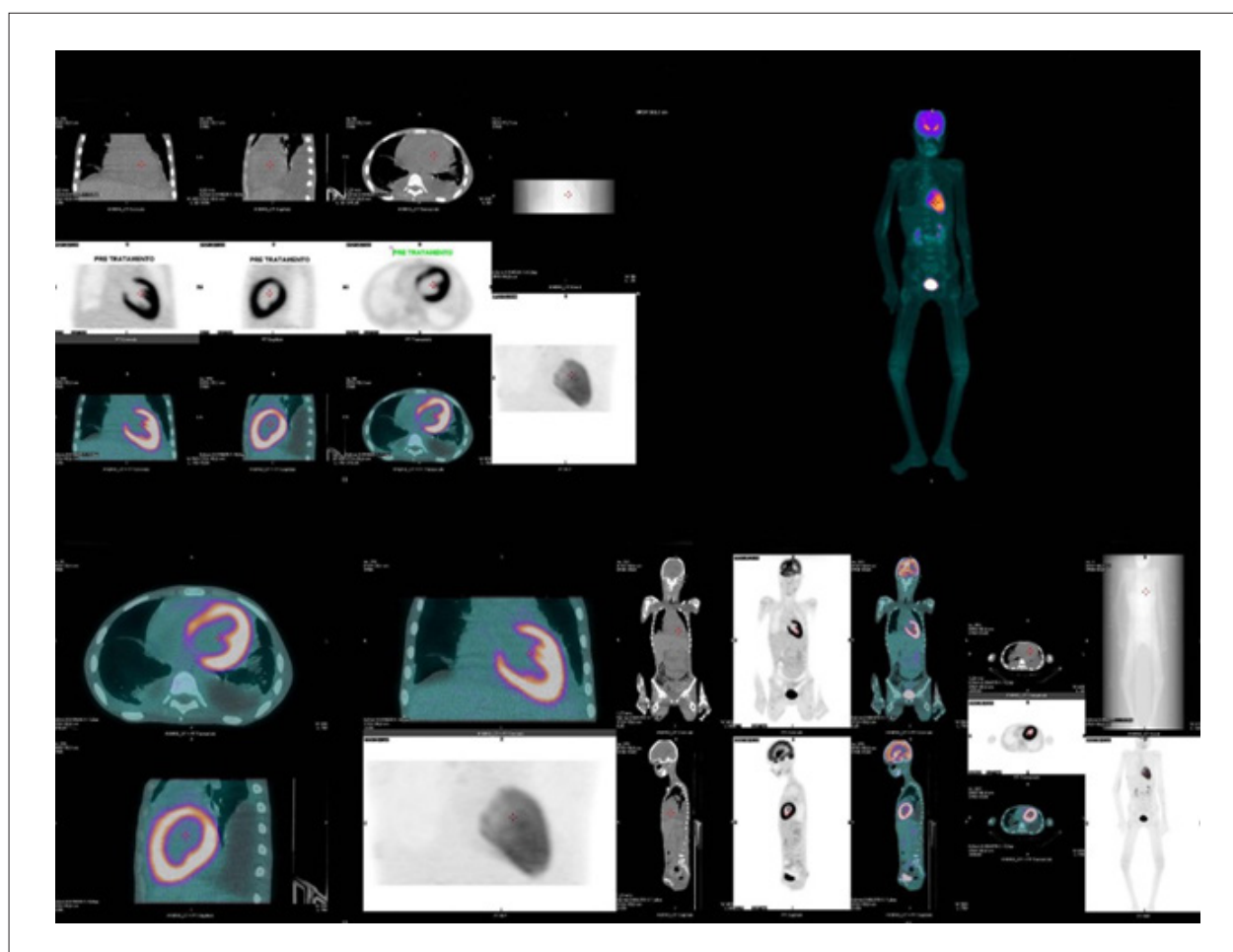
**Correspondência:** Simone Cristina Soares Brandão •

Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, UFPE - Av. Prof. Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife, PE - Brasil

E-mail: simone.brandao@ufpe.br

Artigo recebido em 13/06/2021, revisado em 10/10/2021, aceito em 08/12/2021

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210523>



**Figura 1** –  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT na miocardite lúpica pré-tratamento: Observa-se intensa captação difusa de  $^{18}\text{F}$ -FDG no ventrículo esquerdo inferindo quadro de miocardite

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Perazzo AM, Andrade LGF, Venancio LGA; Obtenção de dados: Perazzo AM, Brandão SCS, Gouveia PAC, Galvão MFR; Análise e interpretação dos dados: Perazzo AM, Andrade LGF, Venancio LGA, Lins EM, Brandão SCS, Neto FM; Redação do manuscrito: Perazzo AM, Andrade LGF, Venancio LGA, Brandão SCS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Perazzo AM, Andrade LGF, Venancio LGA, Lins EM, Brandão SCS, Neto FM, Gouveia PAC, Galvão MFR.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

### Fontes de financiamento

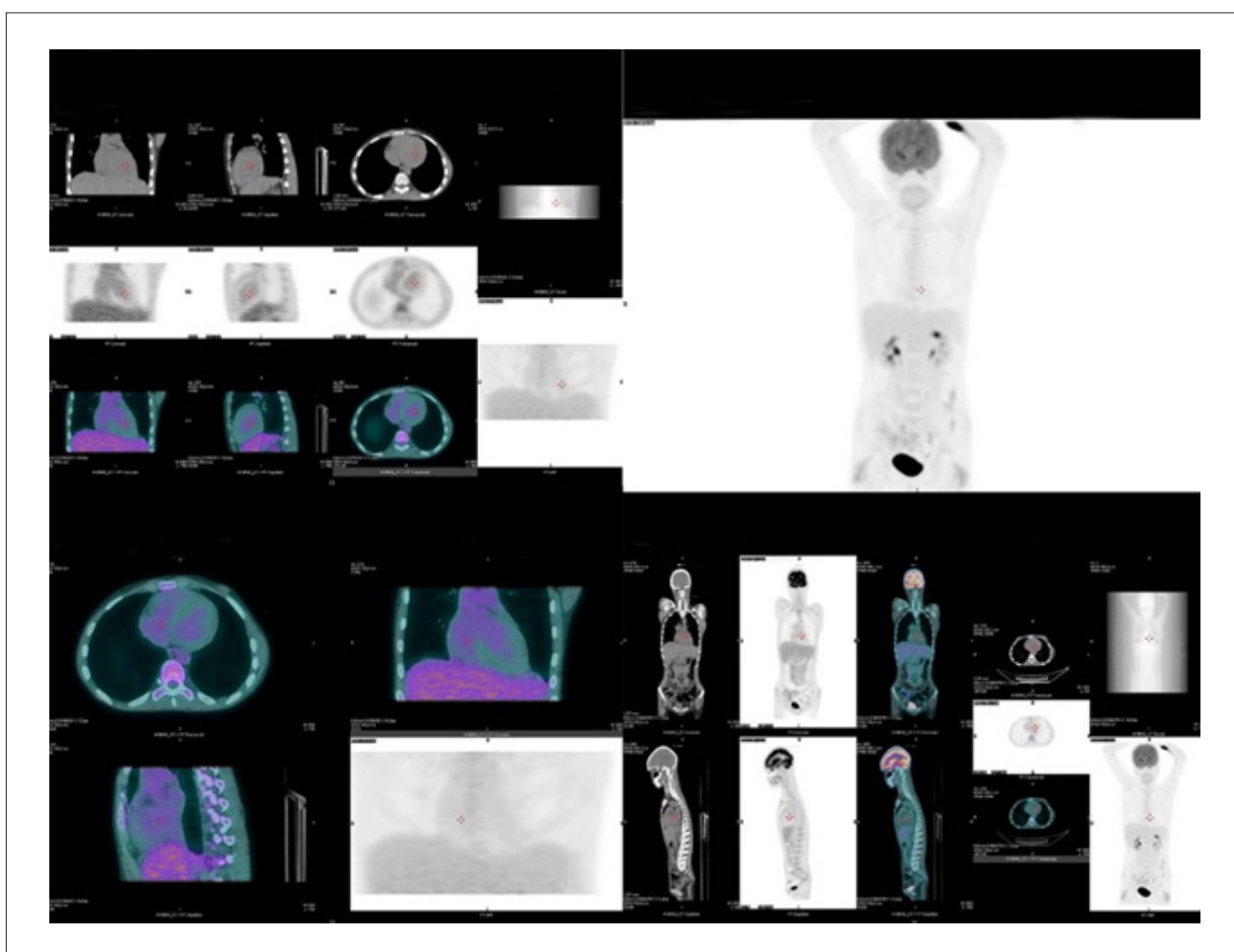
O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### 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.



**Figura 2** –  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT na miocardite lúpica pós-tratamento: Observa-se regressão completa da captação após 2 meses de tratamento com imunossupressor.

## Referências

1. Doria A, Laccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-6. doi: 10.1191/0961203305lu2200oa.
2. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38. doi: 10.1056/NEJMra0800028.
3. Alchammas J, Al-Faham Z, Roumayah Y, Wong OCY. The evaluation of lupus myocarditis with  $^{13}\text{N}$ -Ammonia and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *J Nucl Med Technol*. 2016;44(3):210-1. doi: 10.2967/jnmt.115.165639.
4. Perel-Winkler A, Bokhari S, Perez-Recio T, Zartoshti A, Askanase A, Geraldino-Pardilla A. Myocarditis in systemic lupus erythematosus diagnosed by  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Lupus Sci Med*. 2018; 5(1):e000265. doi: 10.1136/lupus-2018-000265.
5. Al-Fahan Z, Jolepalem P, Wong CO. The evaluation of cardiac sarcoidosis with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET scan. *J Nucl Med Technol*. 2016; 44(2):92-3. DOI: 10.2967/jnmt.115.158857



## Edição de Abril de 2022, vol. 118(4), págs. 797-857

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”.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220372>



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