

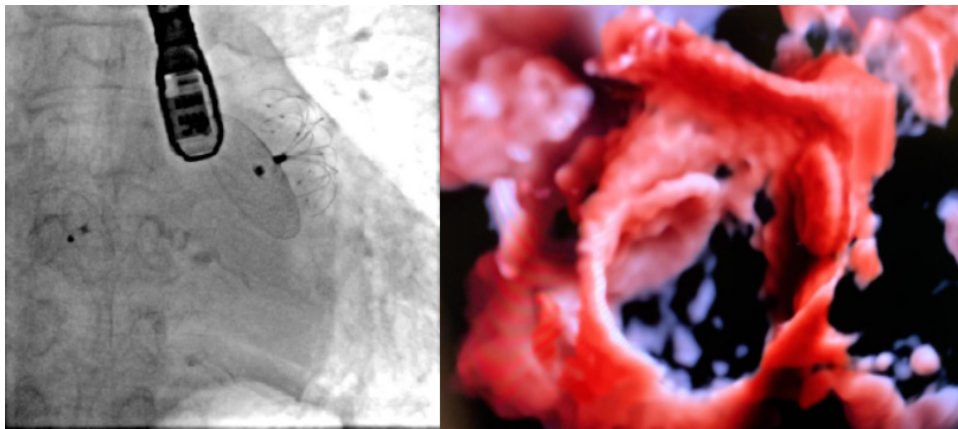


Figura 2 da Pág. 52

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

Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2022

Denervação Autonômica na Doença de Chagas

SII e IAMCSST

Fatores Socioeconômicos e ICPP

Excesso de Mortalidade por DCV na Pandemia

Fechamento do AAE com a Prótese LAMBRE

Atividade Física e Risco Cardiovascular em Doença Arterial Periférica

Inflamação na Doença Arterial Coronariana

Hipertensão Não-Dipper na Síndrome Coronariana Aguda

Ablação vs. DAA como Terapia de Primeira Linha para FA

RMC em Estresse com Adenosina em Adultos mais Velhos

Sumário - Contents

Editorial

Estatinas na Gestação – Novas Recomendações do Food and Drug Administration

Statins and Pregnancy – New FDA Recommendations

Marcio Sommer Bittencourt

.....página 1

Artigo Original - Original Article

Relação entre Norepinefrina Urinária, Fibrose e Arritmias na Cardiopatia Chagásica Crônica com Fração de Ejeção Preservada ou Minimamente Reduzida

Relationship between Urinary Norepinephrine, Fibrosis, and Arrhythmias in Chronic Chagas Heart Disease with Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction

Eduardo Marinho Tassi, Emília Matos do Nascimento, Marcelo Abramoff Continentino, Basílio de Bragança Pereira, Roberto Coury Pedrosa

.....página 3

Minieditorial - Short Editorial

Cardiopatia Chagásica: A Evolução da Doença e seus Exames Complementares

Chagas Heart Disease: The Evolution of the Disease and its Complementary Exams

Claudio Leinig Pereira da Cunha

.....página 12

Artigo Original - Original Article

 ndice de Inflamação Imune Sistêmica   Preditor de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnvelamento do Segmento ST

Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Major Cardiovascular Adverse Events in Patients with ST-Segment Elevated Myocardial Infarction

Faysal Saylik e Tayyar Akbulut

.....página 14

Minieditorial - Short Editorial

Um Novo Preditor de Risco no Infarto Agudo do Miocárdio. Ainda tem Lugar para Mais Um?

A New Risk Predictor in Acute Myocardial Infarction. Is There Still Room for One More?

Dalton Bertolim Pr coma

.....página 23

Artigo Original - Original Article

Impacto do Desconhecimento do Paciente e Fatores Socioeconômicos na Apresentação do Paciente à Intervenção Coronária Percutânea Primária

Impact of Patient Unawareness and Socioeconomic Factors on Patient Presentation to Primary Percutaneous Coronary Intervention

Mohamed Khalfallah, Amany Allaithy, Dina A. Maria

..... página 25

Minieditorial - Short Editorial

Se “Tempo é Músculo”, então os Conhecimentos do Paciente devem Economizar Tempo

If “Time Is Muscle,” Then the Patient’s Knowledge Must Save Time

Daniel Ferreira

..... página 35

Artigo Original - Original Article

Excesso de Mortalidade Hospitalar por Doenças Cardiovasculares no Brasil Durante o Primeiro Ano da Pandemia de COVID-19

In-Hospital Mortality from Cardiovascular Diseases in Brazil during the First Year of The COVID-19 Pandemic

Anderson da Costa Armstrong, Lucas Gomes Santos, Thiago Cavalcanti Leal, João Paulo Silva de Paiva, Leonardo Feitosa da Silva, Gibson Barros de Almeida Santana, Carlos Alberto de Oliveira Rocha, Thiala Alves Feitosa, Sara Larissa de Melo Araújo, Márcio Bezerra-Santos, Carlos Dornels Freire de Souza, Rodrigo Feliciano do Carmo

..... página 37

Minieditorial - Short Editorial

A Pandemia de COVID-19 e a Doença Cardiovascular no Brasil: Aprendendo com os Dados

The COVID-19 Pandemic and Cardiovascular Disease in Brazil: Learning from the Data

Fernando Cesena

..... página 46

Artigo Original - Original Article

Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo com a Prótese LAMBRE: Experiência Multicêntrica Inicial no Brasil

Left Atrial Appendage Closure with the LAMBRE Device – Initial Multicentre Experience in Brazil

Francisco Chamié, Enio Guerios, Daniel Peralta e Silva, Valério Fuks, Rômulo Torres

..... página 48

Minieditorial - Short Editorial

Combater o Sangramento – Um Apêndice de Cada Vez

Tackling Bleeding – One Appendage at a Time

Stefano Garzon e Willterson Carlos Bandeira

..... página 57

Artigo Original - Original Article

Alterações Longitudinais nos Níveis de Atividade Física e Parâmetros de Risco Cardiovascular em Pacientes com Doença Arterial Periférica Sintomática

Longitudinal Changes in Physical Activity Levels and Cardiovascular Risk Parameters in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease

Francielly Monteiro, Marília de Almeida Correia, Breno Quintella Farah, Diego Giuliano Destro Christofaro, Paulo Mesquita Longano de Oliveira, Raphael Mendes Ritti-Dias, Gabriel Grizzo Cucato

.....página 59

Minieditorial - Short Editorial

Os Níveis de Atividade Física Mudam ao Longo do Tempo em Indivíduos com Doença Arterial Periférica

Physical Activity Levels Change Over Time in Individuals with Peripheral Arterial Disease

Alexandre Pereira e Leandro Franzoni

.....página 67

Artigo Original - Original Article

Relação entre o Índice Imune-inflamação Sistêmico e Circulação Colateral Coronariana em Pacientes com Oclusão Total Crônica

Relationship between Systemic Immune-Inflammation Index and Coronary Collateral Circulation in Patients with Chronic Total Occlusion

Mehmet Koray Adali, Ipek Buber, Gursel Sen, Samet Yilmaz

.....página 69

Artigo Original - Original Article

A Variação Anormal da Pressão Arterial Circadiana está Associada aos Escores SYNTAX em Pacientes Hospitalizados com Síndrome Coronariana Aguda

Abnormal Circadian Blood Pressure Variation is Associated with SYNTAX Scores in Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndrome

Turhan Turan, Ahmet Özderya, Sinan Sahin, Selim Kul, Ali Hakan Konuş, Faruk Kara, Gulay Uzun, Ali Rıza Akyüz, Muhammet Rasit Sayin

.....página 76

Minieditorial - Short Editorial

O Descenso Noturno Atenuado pode ser um Preditor de Gravidade e Complexidade da Doença Arterial Coronariana em Pacientes Internados com Síndrome Coronariana Aguda?

Can Attenuated Nocturnal Dipping be a Predictor of the Severity and Complexity of Coronary Artery Disease in Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndrome?

Andrea Pio-Abreu

.....página 85

Artigo Original - Original Article

Ablação por Cateter é Superior a Drogas Antiarrítmicas como Tratamento de primeira linha para Fibrilação Atrial: uma Revisão Sistemática e Metanálise

Catheter Ablation is Superior to Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment for Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Analysis

Rhanderson Cardoso, Gustavo B. Justino, Fabrissio P. Graffunder, Leticia Benevides, Leonardo Knijnik, Luana M.F. Sanchez, Andre d'Avila

.....página 87

Minieditorial - Short Editorial

Ablação por Cateter como Terapia de Primeira Linha no Tratamento da Fibrilação Atrial – Devemos Sempre Indicar?

Catheter Ablation as First-Line Therapy in the Treatment of Atrial Fibrillation – Should We Always Indicate it?

Luiz Eduardo Montenegro Camanho e Gustavo Vignoli dos Santos

.....página 95

Artigo Original - Original Article

Valor Prognóstico da Imagem de Ressonância Magnética Cardíaca de Perfusão em Estresse com Adenosina em Idosos com Doença Arterial Coronariana Conhecida ou Suspeita

Prognostic Value of Adenosine Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Older Adults with Known or Suspected Coronary Artery Disease

Yodying Kaolawanich e Thananya Boonyasirinant

.....página 97

Minieditorial - Short Editorial

Ressonância Magnética Cardíaca de Estresse em Idosos: Fornece as Respostas?

Stress CMR in the Elderly: Does It Provide the Answers?

Vera Vaz Ferreira e Boban Thomas

.....página 107

Minieditorial - Short Editorial

Medicina de Precisão: A Tomografia por Emissão de Pósitrons com 18F-FDG pode Identificar Fenótipos de Cardiotoxicidade?

Precision Medicine: Can 18F-FDG PET Detect Cardiotoxicity Phenotypes?

Claudio Tinoco Mesquita e Maria Fernanda Rezende

.....página 109

Minieditorial - Short Editorial

Riociguat: Uma Alternativa para Tratar a Hipertensão Pulmonar

Riociguat: An Alternative to Treat Pulmonary Hypertension

Gisele Zapata-Sudo

.....página 111

Artigo de Revisão - Review Article

Os Melhores Artigos do Ano 2021 nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e na Revista Portuguesa de Cardiologia

2021 Top 10 Articles in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia and the Revista Portuguesa de Cardiologia

Ricardo Fontes-Carvalho, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Pedro Gonçalves-Teixeira, Carlos Eduardo Rochitte, Nuno Cardim

.....página 113

Carta Científica - Research Letter

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida: Considerações Terapêuticas e Justificativas dessa Renomeação

Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction: Therapeutical Considerations and Reasons for This Renaming

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia e Evandro Tinoco Mesquita

.....página 124

Carta Científica - Research Letter

Reinervação após Denervação Renal – Um Mito?

Reinnervation after Renal Denervation – A Myth?

Eric Monteiro, Joana Delgado-Silva, Gonçalo Costa, Lino Gonçalves

.....página 128

Carta Científica - Research Letter

Chumbos Torácicos e Intramiocárdicos, Achado Incidental em Paciente com Infarto Agudo do Miocárdio

Thoracic and Intramyocardial Pellets, an Incidental Finding in a Patient with Acute Myocardial Infarction

Valente Fernandez-Badillo, Mauricio Garcia-Cardenas, Diego Oliva-Cavero, Jose Carlos Armendariz-Ferrari, Erick Alexanderson-Rosas, Nilda Espinola-Zavaleta

.....página 133

Imagem - Image

Apresentação Rara de Tumor de Saco Vitelino com Envolvimento Cardíaco: Características Detectadas pela Ressonância Magnética

Rare Presentation of Yolk Sac Tumor with Cardiac Involvement: Characteristics Detected by MRI

Cristhian Espinoza Romero, Williams Roberto Lata Guacho, Kevin Rafael de Paula, Robert Paladines Jimenez, Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca

.....página 136

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Carta ao Editor Referente às Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020

Letter to the Editor Regarding the Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020

Leticia Costa Rebello, Marcos Christiano Lange, Rodrigo Bazan, Maramelia Miranda Alves, Gisele Sampaio Silva, Octavio Pontes-Neto

.....página 139

Diretriz - Guideline

Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2022

Brazilian Society of Cardiology Guideline on Myocarditis – 2022

Marcelo Westerlund Montera, Fabiana G. Marcondes-Braga, Marcus Vinícius Simões, Lídia Ana Zytynski Moura, Fabio Fernandes, Sandrigo Mangine, Amarino Carvalho de Oliveira Júnior, Aurea Lucia Alves de Azevedo Grippa de Souza, Bárbara Maria Ianni, Carlos Eduardo Rochitte, Claudio Tinoco Mesquita Clerio F. de Azevedo Filho, Dhayn Cassi de Almeida Freitas, Dirceu Thiago Pessoa de Melo, Edimar Alcides Bocchi, Estela Suzana Kleiman Horowitz, Evandro Tinoco Mesquita, Guilherme H. Oliveira, Humberto Villacorta, João Manoel Rossi Neto, João Marcos Bemfica Barbosa, José Albuquerque de Figueiredo Neto, Louise Freire Luiz, Ludhmila Abrahão Hajjar, Luis Beck-da-Silva, Luiz Antonio de Almeida Campos, Luiz Cláudio Danzmann, Marcelo Imbroise Bittencourt, Marcelo Iorio Garcia, Monica Samuel Avila, Nadine Oliveira Clausell, Nilson Araujo de Oliveira Jr., Odilson Marcos Silvestre, Olga Ferreira de Souza, Ricardo Mourilhe-Rocha, Roberto Kalil Filho, Sadeer G. Al-Kindi, Salvador Rassi, Silvia Marinho Martins Alves, Silvia Moreira Ayub Ferreira, Stéphanie Itala Rizk, Tiago Azevedo Costa Mattos, Vitor Barzilai, Wolney de Andrade Martins, Heinz-Peter Schultheiss

.....página 143



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/GERCPM – Pablo Marino Corrêa Nascimento

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 119, Nº 1, Julho 2022

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM),
SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

<http://abccardiol.org/>

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC - Setor Científico

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Setor de Comunicação e
Eventos

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço: www.arquivosonline.com.br.

Estatinas na Gestação – Novas Recomendações do *Food and Drug Administration*

Statins and Pregnancy – New FDA Recommendations

Marcio Sommer Bittencourt¹ 

Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center (UPMC),¹ Pittsburgh – EUA

O *Food and Drug Administration* (FDA), órgão responsável pelo controle de segurança e eficácia de medicações nos Estados Unidos, tradicionalmente utiliza uma classificação do nível de risco para o uso de medicações durante a gestação. Nesta classificação, as estatinas eram consideradas da categoria X, o que indica um risco demonstrado de anormalidades fetais acima do benefício do seu uso. No entanto, em julho de 2021, o FDA retirou esta recomendação.¹

Antes da mudança, a recomendação americana era de que as estatinas fossem suspensas desde o início das tentativas de concepção até o término do aleitamento materno. A presente mudança tem embasamento científico adequado. A recomendação prévia de risco fetal associado ao uso de estatinas vem de literatura de estudos experimentais em animais com doses muito mais altas que as utilizadas em humanos.⁴ Já estudos mais recentes e com dados em humanos não demonstram o mesmo risco identificado nos estudos experimentais. Em um estudo observacional recente o uso de estatinas não se associou a maior risco de malformações fetais. No entanto, seu uso associou-se a baixo peso ao nascer e parto prematuro. Ainda, uma metátese de 5 estudos de coorte publicada recentemente corroborou tais achados.⁵ É importante destacar que o uso de estatinas está associado a maior número de comorbidades que podem levar a baixo peso ao nascer ou parto prematuro. Logo, é possível que estas complicações estejam associadas a comorbidades e não ao uso de estatinas.

Mesmo com o uso seletivo, pesando os riscos e benefícios, esta mudança do FDA tem vários outros desdobramentos.

Dentre eles, o principal é facilitar a execução de estudos clínicos com estatinas no período pré-concepção, gestacional e durante a amamentação. Além de avaliar o benefício de redução do risco cardiovascular nestes períodos, estudos mais recentes têm investigado outros efeitos potenciais das estatinas. Um estudo publicado neste ano avaliou o impacto da estatina nos resultados de fertilização *in vitro* de pacientes com dislipidemia a infertilidade. Apesar de limitações importantes, o estudo sugere que pravastatina pode melhorar a eficácia do tratamento com fertilizações *in vitro* nesta população. No entanto, estudos adicionais são necessários antes de qualquer implementação clínica.

Da mesma forma, diversos estudos têm avaliado o uso de estatinas na prevenção de pré-eclampsia. O racional destes estudos é que as estatinas poderiam reverter o desbalanço entre angiogênese e antiangiogênese que ocorre antes da apresentação clínica da pré-eclampsia. Apesar de diversos estudos realizados, este efeito das estatinas na pré-eclampsia, ainda é controverso. Estudos menores sugeriram benefício, mas estudos randomizados recentes foram negativos.⁶ Até a realização de estudos adicionais, deve-se considerar o benefício da estatina nestes cenários como incerto.

Apesar de um pequeno passo, a mudança de linguagem e recomendação proposta pelo FDA tem vários desdobramentos clínicos importantes e implicações científicas futuras. Por hora, a simples flexibilização do uso de estatinas durante o período pré-concepção e durante a gestação já terá grande impacto na prática clínica rotineira para mulheres com alto risco cardiovascular e doença aterosclerótica estabelecida, que estejam em idade fértil e desejem engravidar.

Palavras-chave

Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Gestação; Dislipidemias

Correspondência: Marcio Sommer Bittencourt •

UPMC Presbyterian Hospital – 200 Lothrop Street | Suite A-429
Pittsburgh, PA 15213
E-mail: bittencourtms@upmc.edu

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220413>

Referências

1. Food and Drug Administration [Internet]. Rockville: The U.S. Food and Drug Administration; 2022 [cited 14 Jun 2022]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-removal-strongest-warning-against-using-cholesterol-lowering-statins-during-pregnancy>.
2. Klevmoen M, Bogsrud MP, Retterst l K, Svilaas T, Vesterbekkmo EK, Hovland A, et al. Loss of Statin Treatment Years During Pregnancy and Breastfeeding Periods in Women with Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021;335:8-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.003.
3. Eisenberg ML, Thoma ME, Li S, McLain AC. Trends in Time-to-Pregnancy in the USA: 2002 to 2017. *Hum Reprod*. 2021;36(8):2331-8. doi: 10.1093/humrep/deab107.
4. Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and Epidemiologic Considerations in the Evaluation of Adverse Birth Outcomes Following Gestational Exposure to Statins. *Am J Med Genet A*. 2004;131(3):287-98. doi: 10.1002/ajmg.a.30386.
5. Karadas B, Uysal N, Erol H, Acar S, Koc M, Kaya-Temiz T, et al. Pregnancy Outcomes Following Maternal Exposure to Statins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022. Ahead of print. doi: 10.1111/bcp.15423.
6. D bert M, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Ciobanu A, Akolekar R, et al. Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia. *Circulation*. 2021;144(9):670-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963.



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

Relação entre Norepinefrina Urinária, Fibrose e Arritmias na Cardiopatia Chagásica Crônica com Fração de Ejeção Preservada ou Minimamente Reduzida

Relationship between Urinary Norepinephrine, Fibrosis, and Arrhythmias in Chronic Chagas Heart Disease with Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction

Eduardo Marinho Tassi,¹ Emília Matos do Nascimento,¹ Marcelo Abramoff Continentino,¹ Basílio de Bragança Pereira,¹ Roberto Coury Pedrosa¹

Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Na cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), impõem-se estudos com a proposta de identificar fatores de risco arritmogênicos em pacientes nos quais a disfunção ventricular de moderada a grave não está presente.

Objetivos: Verificar a dependência entre arritmias ventriculares frequentes (ARV), fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE), extensão da fibrose pela ressonância magnética cardíaca (RMC) e dosagem de norepinefrina urinária (NOREPI) na CCC com FEVE preservada ou minimamente comprometida.

Métodos: Foi analisada no Holter a presença de extrassístoles ventriculares >30/hora. Na RMC, avaliou-se a FEVE e a quantificação de massa fibrosada. Foi realizada a dosagem de NOREPI pelo método de Muskiet. A matriz de correlação foi calculada para aferir a capacidade de as variáveis preverem outra sendo considerado significativo $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos no estudo 59 pacientes, com idade média de $57,9 \pm 10,94$ anos. Arritmia ventricular frequente (ARV) foi detectada em 28 pacientes. A variável fibrose mostrou-se inversamente proporcional à fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) (R de -0,61) e à norepinefrina urinária (NOREPI) (R de -0,68), assim como a variável ARV mostrou-se inversamente proporcional à FEVE (R de -0,33) e à NOREPI (R de -0,27). Já a FEVE mostrou-se diretamente proporcional à NOREPI (R de 0,83).

Conclusão: Nesta amostra, em pacientes com CCC com FEVE preservada ou discretamente reduzida, observa-se a integridade do sistema nervoso autônomo em corações com pouca fibrose e FEVE mais elevada, apesar da presença de tradicionais fatores de risco para morte súbita cardíaca. Há dependência entre os níveis de NOREPI, FEVE e fibrose miocárdica, mas não com ARV.

Palavras-chave: Arritmias cardíacas; Fibrose miocárdica; Cardiomiopatia chagásica; Denervação Autônoma; Norepinefrina

Abstract

Background: In Chronic Chagas Cardiomyopathy (CCC), studies are needed to identify arrhythmogenic risk factors in patients in which moderate to severe ventricular dysfunction is not present.

Objective: To verify correlation between frequent ventricular arrhythmias (PVC), left ventricular ejection fraction (LVEF), extension of fibrosis by cardiac magnetic resonance (CMR), and urinary norepinephrine measurement (NOREPI) in CCC with preserved or mildly compromised LVEF.

Methods: The presence of ventricular extrasystoles > 30/h was analyzed on Holter. At CMR, LVEF and quantification of fibrosis mass were evaluated. The dosage of NOREPI was performed using the Muskiet method. The correlation coefficient matrix was calculated to measure the predictive ability of the variables to predict another variable, with $p < 0.05$ being considered significant.

Results: A total of 59 patients were included. The mean age was 57.9 ± 10.94 years. PVC was detected in 28 patients. The fibrosis variable was inversely proportional to LVEF (R of -0.61) and NOREPI (R of -0.68). Also, the variable PVC was inversely proportional to LVEF (R of -0.33) and NOREPI (R of -0.27). On the other hand, LVEF was directly proportional to NOREPI (R of 0.83).

Correspondência: Eduardo Marinho Tassi •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Faculdade de Medicina – R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255.

CEP 21941-590, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: etassi@gmail.com

Artigo recebido em 10/05/2021, revisado em 10/08/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210400>

Conclusion: In this sample, in patients with CCC with preserved or slightly reduced LVEF, integrity of the autonomic nervous system is observed in hearts with little fibrosis and higher LVEF despite the presence of traditional risk factors for sudden cardiac death. There is correlation between the levels of NOREPI, LVEF, and myocardial fibrosis, but not with the presence of PVC.

Keywords: Cardiac Arrhythmias; Myocardial Fibrosis; Chagasic Cardiomyopathy; Autonomic Denervation; Norepinephrine.

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

Introdução

A doença de Chagas (DC) ainda apresenta marcada importância epidemiológica em razão do contingente de infectados com potencial para desenvolvimento de formas graves. Estima-se que, no Brasil, haja 1,2 milhão de pessoas acometidas¹ pela patologia, um terço delas cardiopatas, das quais dois terços com o coração minimamente comprometido.²

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é considerada uma condição arritmogênica decorrente de uma miríade variável de arritmias potencialmente fatais, principalmente em estágios avançados da doença (grupo com alto risco individual de morte súbita elétrica cardíaca).^{3,4} Embora os pacientes de alto risco de morte súbita elétrica possam ser identificados por seus fatores de risco, na população com DC, o maior número de casos de morte súbita elétrica é registrado em pacientes não previamente determinados como de alto risco.³ Esse aparente paradoxo dificulta a adoção de medidas preventivas em larga escala e justifica estudos nesse grupo de pacientes com fração de ejeção preservada ou discretamente reduzida, ainda que seja motivo de debate.^{3,4}

O mecanismo que envolve a gênese das arritmias ventriculares nos estágios precoces da CCC pode estar relacionado com a denervação autonômica, característica marcante da DC.⁴⁻⁶ Estudos da última década⁷⁻⁹ demonstraram que a denervação autonômica cardíaca (com diferentes níveis de gravidade) é achado comum em pacientes com DC e ocasionado por inflamação neuronal e ganglionar. A destruição com perda variável de células nervosas inicia-se na fase aguda e continua na fase crônica, provocada por mecanismos imunes ou parasitários, agindo exclusivamente ou em combinação.^{10,11} A denervação autonômica tem importância no entendimento da patogênese, assim como na história natural da CCC.

A fim de caracterizar os níveis de norepinefrina como um indicador da atividade simpática, muitos autores¹²⁻¹⁴ já demonstraram a relação direta entre estimulação neural simpática e norepinefrina.

Em pacientes com ICC, a hiperatividade simpática é persistente e relacionada aos sintomas clássicos de estímulo adrenérgico, tais como taquicardia, sudorese fria, diarreia e ansiedade. Porém, na cardiopatia chagásica, esses aspectos permanecem controversos, havendo indicadores de que o sistema simpático caminha para a exaustão à medida que avança o comprometimento cardíaco.

O envolvimento comum de áreas distais do miocárdio de ventrículo esquerdo (VE), como o ápice, e de segmentos ínfero-laterais basais, sugere uma inflamação aguda, levando à isquemia miocárdica decorrente da desregulação microvascular na patogênese da fibrose miocárdica desses pacientes. Corroborando isso, a regulação do fluxo anormal

microvascular na presença de inflamação miocárdica crônica na CCC foi demonstrada por cintilografia¹⁵⁻¹⁷ e ressonância magnética.¹⁸ Essas anormalidades de perfusão geralmente precedem o aparecimento de alteração segmentar, sugerindo que distúrbios microvasculares podem se desenvolver antes do início de dano miocárdico e ser um agente causador de fibrose miocárdica.

A relação entre os achados da RMC e as arritmias na CCC já foi avaliada por muitos estudos e atualmente é recomendada em caso de pacientes com arritmia ventricular grave para quantificar a extensão de fibrose miocárdica e risco de morte súbita.¹⁹

Assim, o grupo populacional portador de DC com potencial para desenvolver complicação cardíaca é suficientemente grande para justificar estratégias diagnósticas que identifiquem grupos de risco.²⁰ Portanto, o objetivo deste trabalho é verificar a dependência entre as variáveis arritmia ventricular frequente, extensão da fibrose, função ventricular, alteração segmentar e dosagem de norepinefrina urinária em pacientes com CCC.

Métodos

Foram incluídos os pacientes com CCC com idade superior a 21 anos e função ventricular esquerda preservada ou minimamente comprometida (FE >45%) à RMC e com dosagem de norepinefrina urinária anterior à data da RMC, a qual foi realizada entre março e dezembro de 2010, e precedida de eletrocardiograma (ECG) e Holter de 24 horas. Somente foram incluídos pacientes assintomáticos afastados de zona endêmica há mais de 20 anos e em uso de betabloqueadores e inibidores de enzima de conversão de angiotensina (IECA). Foram excluídos pacientes que apresentassem disfunção renal (clearance estimado de creatinina <30 mL/min), passado de ablação por estudo eletrofisiológico, diabetes ou mais que dois fatores de risco para doença coronária, fibrilação atrial, tempo de eco (TE) compatível com isquemia miocárdica, infarto do miocárdio prévio, qualquer procedimento de revascularização miocárdica ou periférica ou contraindicação para ressonância magnética cardíaca (marca-passo definitivo, cardiodesfibrilador implantado, clipe neurocirúrgico ou implante coclear).

Arritmia ventricular frequente foi considerada no Holter pela presença de extrassístoles ventriculares >30/hora ou episódios de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) (definida como três ou mais batimentos consecutivos com duração <30 segundos).²¹

A dosagem de norepinefrina urinária foi aferida ao longo dos anos de 2004 a 2006. Todos os pacientes foram orientados a evitar a ingestão de alimentos que contêm tiramina (substância que facilita a liberação da norepinefrina dos locais de armazenamento (no interior dos neurônios)), capazes de

interferir na concentração de norepinefrina pelo menos 24 horas antes e durante o período de armazenamento da urina. O uso de betabloqueadores não foi suspenso durante a coleta. A coleta de urina, procedimento feito por 24 horas, teve início num domingo, às 6h e término na manhã de segunda-feira. Todas as amostras foram armazenadas em dois frascos de polietileno com capacidade de um litro cada um, contendo cada frasco 1 ml de HCl 6 M (pH 1.0), com a recomendação de que as amostras fossem mantidas a 4°C durante o período de coleta (24 horas). O método utilizado para determinação da norepinefrina urinária teve como base a proposição de Muskiet et al.²²

A RMC foi realizada em um equipamento GE HDX de 1,5 Tesla (Wakeusha, Wisconsin), sendo adquiridas duas seqüências de pulso: a primeira foi cine-RMC (Steady-State Free Precession – SSFP) em eixo longo e eixo curto para mensuração e cálculo de massa, volumes e FEVE. O corte mais basal no eixo curto foi posicionado logo após o anel atrioventricular, e todas as subsequentes pausas respiratórias em expiração máxima foram adquiridas com 8 mm de espessura e espaçamento de 2 mm entre os demais cortes, até o ápice de VE. Os parâmetros utilizados foram FOV (sigla para a expressão inglesa *field of view*) 400 mm, matriz 224 × 224, 20–24 linhas/segmento, resolução temporal <50 ms, tempo de repetição (TR) = 3,9 ms, tempo de eco (TE) = 1,5 ms, *flip angle* de 50° e número de excitações (NEX) de 1. Após 3 minutos da injeção de 0,3 mmol/kg de gadolínio (Dotarem®, Guerbet), uma segunda seqüência realizada foi gradiente eco com recuperação de inversão (técnica do realce tardio) em eixo longo e eixo curto, para pesquisar fibrose miocárdica com os seguintes parâmetros: FOV 360 mm, matriz 224 × 192, 24 linhas/segmento, TE = 2,9 ms, *flip angle* de 20°, espessura de corte de 8 mm com espaçamento de 2 mm e NEX de 2.

A mensuração e os cálculos de medidas de VE e VD foram realizados independentemente por dois investigadores cegos sobre a qual grupo os pacientes pertenciam, em estação de trabalho dedicada a exames cardiológicos por RMC, por meio de *software* específico (Report CARD®, versão 3.6, GE).

O cálculo da massa fibrosada, se presente, foi realizado por meio de aplicativo específico do *software* mediante a detecção semiquantitativa de áreas hiperintensas compatíveis com a fibrose nas seqüências de realce tardio em eixo curto, em que o investigador tinha a liberdade de editar os limites da área de fibrose.

Este projeto de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, atendendo às diretrizes nacionais e internacionais para pesquisa em seres humanos (Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde), que regulamentam experimentos envolvendo pessoas.

Análise Estatística

Com base em estudos prévios, foram utilizadas as variáveis já conhecidas de fatores de risco para instabilidade elétrica: >30 extrasístoles por hora,^{21,23} idade,²⁴ alteração segmentar,^{24,25} FEVE e fibrose miocárdica.^{25–27} Além dessas, foi acrescentado o nível de norepinefrina urinária.

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk juntamente com o *boxplot* e o gráfico quartil-quartil. As variáveis normalmente distribuídas foram expressas pela média ± desvio-padrão e as que não seguem a distribuição normal, pela mediana e intervalo interquartil.

Para análise de arritmia, foi utilizado ponto de corte de 720 extrasístoles em 24 horas ou presença de TVNS⁽²¹⁾. Já a alteração segmentar foi avaliada pela presença ou ausência pela RMC (categórica). Para definir os pontos de corte das variáveis FEVE, fibrose miocárdica, nível de norepinefrina urinária e idade, foram elaboradas árvores de regressão usando-se como desfecho a arritmia.

Na seqüência, com o ponto de corte já estabelecido, um modelo log-linear foi utilizado para mensurar as dependências das variáveis acima descritas e para confirmar os resultados obtidos por meio da árvore de regressão. As arestas de cada gráfico apresentam a medida de dependência das variáveis discretas e um número chamado Cramér's V, o qual consiste num algarismo entre 0 e 1, que indica quão fortemente duas variáveis categóricas estão associadas. Aqui cabe uma rápida explicação estatística: se quisermos saber se duas variáveis categóricas estão associadas, nossa primeira opção é o teste de independência do qui-quadrado. Um valor-p próximo de zero significa que é improvável que nossas variáveis sejam completamente desassociadas em alguma população. No entanto, isso não significa que as variáveis estejam fortemente associadas; uma medida que indica a força da associação é o Cramér's V.

Depois, foi realizada a matriz de coeficiente de correlação para aferir a capacidade de uma variável contínua prever outra, analisando-se idade, FEVE, fibrose, arritmia e norepinefrina urinária. O *software* R foi utilizado para a análise dos dados. Foi considerado significativo valor de $p < 0,05$.

Resultados

Do grupo de 328 pacientes do ambulatório, 61 (23 masculinos) preencheram os critérios para participar do estudo. Dois não realizaram a fase pós-contraste da RMC (realce tardio), um por dificuldade de acesso venoso e outro pela história de atopia ao gadolínio, e foram excluídos posteriormente.

Os principais dados da amostra estão na Tabela 1, trata-se de pacientes cardiopatas crônicos com fração de ejeção normal ou discretamente diminuída. A carga fibrótica cardíaca (média de 15 g) esteve presente em praticamente metade dos pacientes e arritmias ventriculares significativas em 47% deles. Os níveis de norepinefrina urinária foram variáveis. Na Tabela 2, encontram-se os valores de corte obtidos pelas árvores de regressão linear.

Em análise multivariada, por meio do modelo log-linear, verificou-se o padrão de interação (dependência) das variáveis demonstradas na Figura 1.

Observa-se que as variáveis fibrose, FEVE e norepinefrina apresentam padrão direto de interação (dependência) entre si, com alto poder de associação (fibrose e norepinefrina 0,64, FEVE e norepinefrina 0,63 e fibrose e FEVE 0,53). Essas interações são de segunda ordem. A fibrose está relacionada

Tabela 1 – Dados gerais

Idade		
	Média±DP	57,9±10,9
IMC		
	Média±DP	26,1±4,8
Gênero		
	Feminino	36
	Masculino	23
ECG		
	Alt. repolarização	33
	HBASE	5
	BRD	1
	BRE	1
	BRD + HBASE	18
	BAV 1º grau	1
Alteração segmentar		
	Sim	19
	Não	40
FEVE		
	45–50%	7
	>50%	52
	Média±DP (%)	66,8 ±11,9
Fibrose (realce tardio)		
	Presente	27
	Ausente	32
	Mediana (IQ) (g)	0 (0; 10,9)
Holter		
	Sem arritmia	12
	Entre 1 e 719 ESV	19
	>720 ESV	28
	Mediana (IQ)	489,0 (3,0; 1813,5)
Norepinefrina (nmol/24h)		
	Mediana (IQ)	2369,6 (2233,6; 2502,1)
	Sem arritmia (IQ)	2429,1 (2334,5; 2497,6)
	Com arritmia (IQ)	2364,1 (2180,1; 2512,3)
	Sem fibrose (IQ)	2437,1 (2342,9; 2759,7)
	Com fibrose (IQ)	2327,4 (1461,1; 2429,1)

IMC: índice de massa corporal; ECG: eletrocardiograma; HBASE: hemibloqueio anterossuperior-esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BAV: bloqueio atrioventricular; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; ESV: extrassístole ventricular; IQ: interquartil.

à arritmia na dependência de alterações segmentares por uma interação de terceira ordem, ou seja, as três variáveis têm que estar presentes. Observa-se também que não há interação direta de arritmia e norepinefrina.

Em seguida, foi aplicada a matriz de correlação, em que R demonstra em percentual o quanto as cinco variáveis estão correlacionadas entre si (Figura 2). As variáveis com

maior relação (diretamente ou inversamente proporcional) se encontram com a circunferência mais ovalada. Os asteriscos representam o nível de significância de acordo com o valor-p (***) $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$). A variável fibrose mostrou-se inversamente proporcional à FEVE encontrada (R de -0,61) e à norepinefrina urinária (R de -0,68). Assim como a variável arritmia mostrou-se com relação inversa à

Tabela 2 – Resultados da árvore de regressão linear para os pontos de corte para o log-linear

FEVE (n)	Alteração segmentar (n)	Arritmia (n)	Fibrose (n)	Norepinefrina (n)	Idade (n)
≤57% (13)	Não (41)	Não (31)	≤10,56% (44)	≤2218,97nmol/24h (15)	≤54 anos (20)
>57% (46)	Sim (18)	Sim (28)	>10,56% (15)	>2218,97nmol/24h (44)	>54 anos (39)

FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

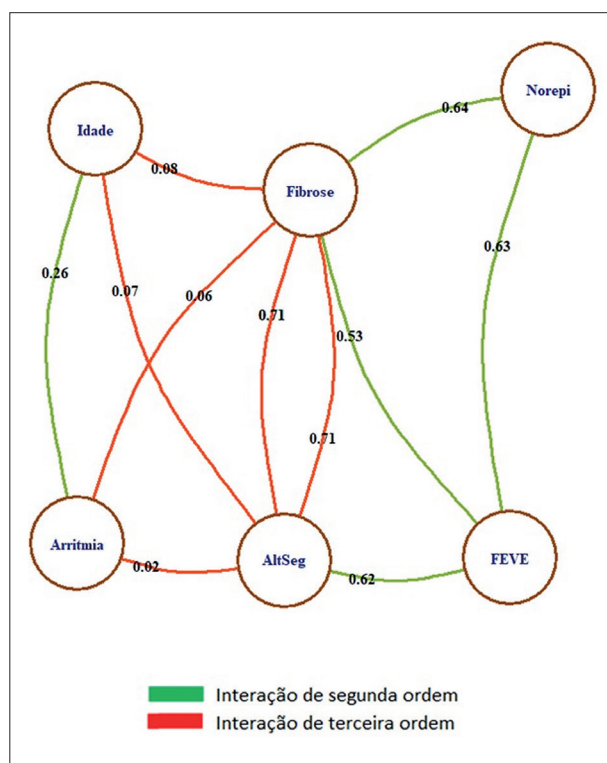


Figura 1 – Modelo Log-Linear. Os pesos nas arestas correspondem à estatística Cramér's V (medida de dependência entre as variáveis discretas).

FEVE (R de -0,33) e à norepinefrina urinária (R de -0,27). Já a FEVE mostrou-se diretamente proporcional à norepinefrina (R de 0,83).

Discussão

Este é o primeiro estudo de CCC, com coração estruturalmente preservado com pouca fibrose e FEVE preservada ou minimamente alterada, a mostrar dependência significativa entre os fatores de risco tradicionais, pois pacientes com mais fibrose apresentam níveis de norepinefrina mais baixos e, quanto maior a FEVE, maiores os níveis de norepinefrina, como demonstrado na matriz de correlação com excelente associação (-0,68 e 0,83, respectivamente). Também foi evidenciado que a presença de arritmia não tem interação significativa com as demais variáveis.

Esta publicação é original ao mostrar pela primeira vez que mesmo em pacientes com pouca ou nenhuma disfunção ventricular, fatores de risco para morte súbita

podem estar presentes, tais como denervação simpática (demonstrada pelos níveis de norepinefrina urinária), fibrose miocárdica e arritmias ventriculares frequentes. Ademais, traz mais relevância ao lembrar que a maior parte dos pacientes com DC estão no grupo com nenhuma ou discreta disfunção ventricular.

A dependência dos valores de norepinefrina mais elevados com maior FEVE, por meio da matriz de correlação neste trabalho, foi mostrado também com Iosa et al.²⁸ mas com outro desenho de estudo, no qual se demonstrou a relação inversa da disfunção cardíaca na CCC com os níveis de norepinefrina ao evidenciar que nas fases tardias da cardiomiopatia chagásica os níveis plasmáticos de norepinefrina permaneceram normais, diferentemente dos pacientes com insuficiência cardíaca não chagásica, os quais apresentavam nível de norepinefrina mais elevado quanto maior a disfunção ventricular.

As evidências de lesão ao SNA já demonstradas em estudos experimentais na fase aguda e crônica da DC justificam as dependências entre os níveis de norepinefrina, fibrose e FEVE observadas neste estudo. Esses pacientes parecem apresentar denervação simpática causada por progressiva destruição neuronal refletida pela relação inversa entre os níveis de norepinefrina e fibrose miocárdica, como mostrada na matriz de correlação (Figura 2).

É sabida a alta variabilidade nos níveis de catecolaminas durante o ciclo circadiano ou até pela punção venosa para coleta da norepinefrina plasmática²⁹ ou se o paciente se encontra internado ou não.³⁰ Grande parte dos resultados de análise de norepinefrina publicados são baseados em amostras de plasma, e poucos estudos foram em DC. Ross et al.³¹ demonstraram que a determinação de norepinefrina em urina de 24 horas reduz o índice de resultados falso-negativos em pacientes com feocromocitoma.

Foi encontrado apenas um estudo clínico utilizando norepinefrina urinária na DC. Cunha et al.³² avaliaram o envolvimento do SNA na patogênese da CCC e evidenciaram diminuição dos níveis de norepinefrina urinária em CCC com disfunção ventricular e, de maneira inversa, níveis normais ou até aumentados em pacientes na forma indeterminada da DC.

Como demonstrado pelo nosso grupo anteriormente,²⁵ a fibrose tem relação inversa com a FEVE e, neste estudo, ficam nítidas, pelo log-linear, as interações de segunda ordem (dependência direta) da fibrose, alteração segmentar e norepinefrina com a FEVE, o que em conjunto ou individualmente provoca uma remodelação ventricular, justificando em parte o modelo de Myerburg.³³ No estudo anterior, havia uma interação de terceira ordem (as três

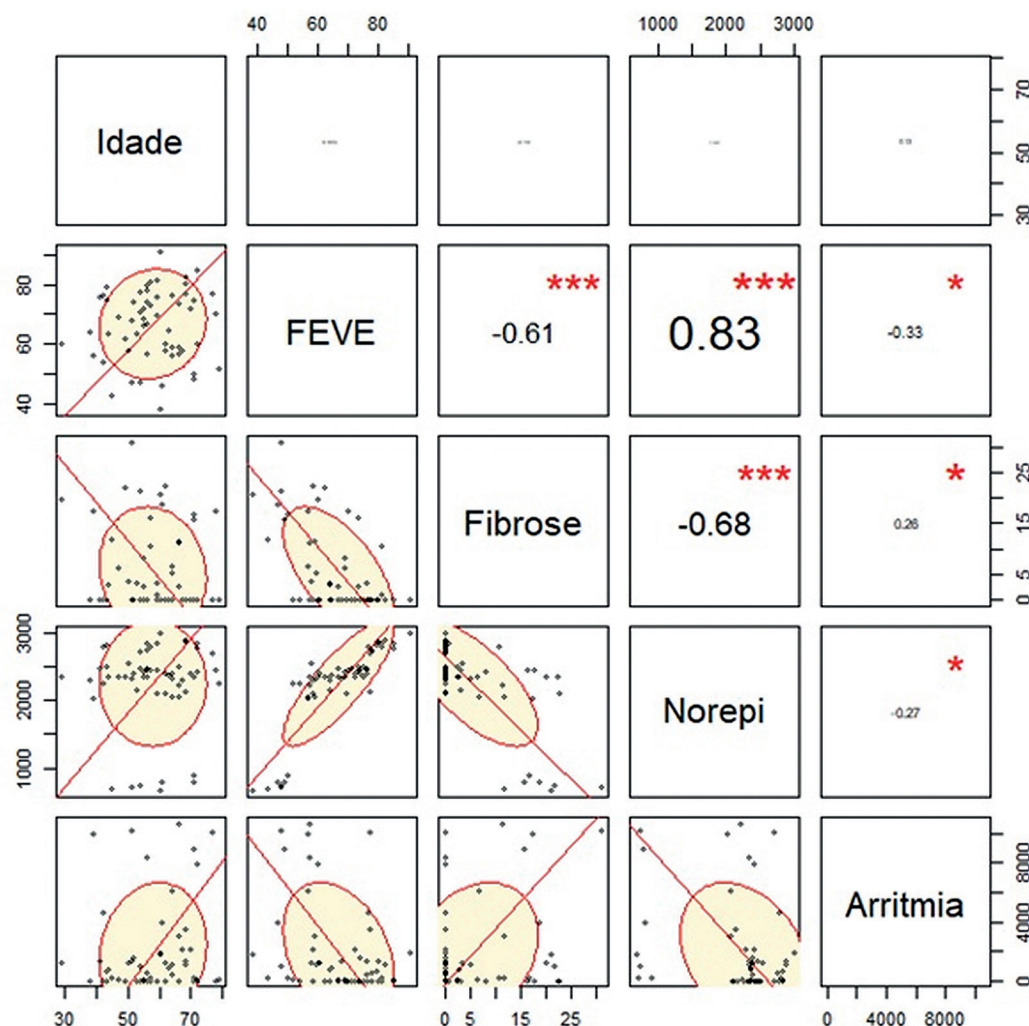


Figura 2 – Matriz de Correlação (valores em R). Quanto mais ovalado melhor é a correlação. Os asteriscos representam a significância de acordo com o p-value. (*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

variáveis têm que estar presentes) entre fibrose, arritmia e FEVE, a qual não se manteve no estudo atual. Isso pode ser explicado por dois motivos: em primeiro lugar, já que morfológicamente a denervação simpática ocorre antes da instalação da fibrose, isto pode equilibrar a dependência da arritmia perdendo poder explicativo.^{9,34} O segundo motivo é de desenho, pois no primeiro estudo, o log-linear somente levou em consideração os pacientes com FEVE acima de 50% pela RMC, ou seja, retirando-se sete pacientes com disfunção discreta (FEVE entre 45–50%), dos quais seis tinham arritmias frequentes, justifica-se a perda de interação das variáveis.

Em nosso estudo, a média de gramatura de fibrose miocárdica foi de 15,02 g (Tabela 1), em que o valor de 10,56% (10,01 g) determinou a presença de arritmias frequentes, de acordo com a árvore de regressão. Recentemente, Senra et al.²⁶ observaram em um estudo prognóstico retrospectivo que a fibrose miocárdica é um preditor independente de

risco (morte, disparo de cardiodesfibrilador implantável e transplante cardíaco) na CCC e que, a cada 1 g adicional de fibrose, aumentaria em 3,1% o risco de evento duro. Eles detectaram gramatura média de fibrose (15,2 g, ou 13,5%) em quantidade muito próxima à encontrada em nosso estudo, e pela curva ROC, determinaram que o ponto de corte de 12,3 g é um preditor de evento maior. No mesmo ano, Volpe et al.²⁷ em outro estudo prognóstico retrospectivo de cerca de três anos de acompanhamento de pacientes com CCC, detectaram 10,4 g de fibrose (9,2% de massa de VE) e 11 óbitos — 10 desses pacientes tinham fibrose detectável.

Gadioli et al.⁹ encontraram relação proporcional entre a gravidade da arritmia (TVS e TVNS) com a extensão da denervação simpática de forma semelhante, a qual foi evidenciada neste estudo pela presença de arritmia com níveis mais baixos de norepinefrina, denotando maior denervação. Contudo, eles não encontraram relação entre

fibrose detectada por ^{99m}Tc -Sestamibi com arritmia ventricular, o que ocorreu neste estudo. Isso pode ser explicado pela maior resolução da RMC para detectar fibrose miocárdica mediante cintilografia miocárdica.

Este estudo apresenta algumas limitações. A definição de arritmia ventricular frequente no presente estudo pode ser questionável do ponto de vista clínico, porém não funcional em termos de modulação neurogênica. Contudo, ao utilizar uma população de DC de baixo risco (FEVE >45% e idade média de 57,9 anos) e focando na fundamentação anatomopatológica do substrato arritmogênico da fibrose e não na instabilidade clínica por arritmia maligna, confirma-se que o substrato arritmogênico já se encontra presente em tal população. Da mesma forma, evidencia-se neste estudo que o mecanismo patogênico predominante nesta população em questão é neurogênico e não cardíaco, fato também já publicado por outros autores.^{8,35}

Embora não possamos descartar definitivamente o diagnóstico de doença cardíaca coronária como um importante fator de confusão, dados clínicos e padrão de fibrose distinto de doença isquêmica à RMC permitem inferir a ausência de doença coronariana obstrutiva funcionalmente significativa. Ademais, esse grupo de pacientes, invariavelmente, não apresentava indicações para coronariografia.³⁶

A latência entre a dosagem de norepinefrina urinária e a RMC (cerca de seis anos) pode parecer grande, contudo é importante lembrar que a progressão de pacientes nos grupos de estágios iniciais de comprometimento cardíaco é muito lenta, cerca de 1,48 caso a cada cem pacientes/ano,³⁷ ou seja, talvez, no máximo, seis pacientes tenham seu grupo alterado ao longo do estudo.³⁸

Os pacientes faziam uso prévio (mínimo de seis meses) de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Todos utilizaram as drogas para controlar as complicações, de acordo com recomendações da literatura para DC³⁹ na forma cardíaca (estádios A e B1). A decisão de tratamento farmacológico foi dentro do contexto clínico e não para controle ou tratamento de arritmias. Portanto, mesmo que modulem a resposta neurohormonal, essas drogas não seriam uma limitação do estudo, uma vez que a carga adrenérgica foi estabelecida na vigência do uso crônico desses fármacos.

O modelo log-linear mostra que a quantificação da arritmia não tem relação com a FEVE, fibrose e/ou norepinefrina, e

a fibrose tem relação com norepinefrina urinária e FEVE, com poder de explicação semelhante entre si (estatística de Cramér's V de 0,53, 0,63 e 0,64). Realmente, há dados na literatura sobre DC indicando que a arritmia ventricular e/ou bloqueio de ramo direito (BRD) não são marcadores prognósticos independentes para morte em geral, contudo são marcadores de envolvimento cardíaco.²¹ O mecanismo de morte súbita na DC é por taquicardia ou fibrilação ventricular não necessariamente precedidas de arritmias complexas, estas estão mais relacionadas com a disfunção de VE.⁴

Conclusões

Nos pacientes com CCC com fração de ejeção preservada ou discretamente reduzida, observa-se a integridade do SNA em corações com pouca fibrose e FEVE mais elevada, apesar dos tradicionais fatores de risco para morte súbita cardíaca. Há dependência entre os níveis de norepinefrina urinária, FEVE e fibrose miocárdica, mas não com arritmias ventriculares frequentes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tassi EM, Pereira BB, Pedrosa RC; Obtenção de dados: Tassi EM, Continentino MA; Análise e interpretação dos dados: Tassi EM, Nascimento EM, Continentino MA, Pereira BB, Pedrosa RC; Análise estatística: Tassi EM, Nascimento EM, Pereira BB; Redação do manuscrito: Tassi EM, Continentino MA, Pedrosa RC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tassi EM, Nascimento EM, Pereira BB, Pedrosa RC.

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 Eduardo Marinho Tassi pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas Disease in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Trop.* 2014;130:167-74. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.10.002.
2. Dias JC, Prata A, Correia D. Problems and Perspectives for Chagas Disease Control: In Search of a Realistic Analysis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(2):193-6. doi: 10.1590/s0037-86822008000200012.
3. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Engl J Med.* 2006;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241.
4. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden Death in Chagas' Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):75-96. doi: 10.1590/s0066-782x2001000100008.
5. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas Heart Disease. *Circulation.* 2007 6;115(9):1109-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296.
6. Barretto AC, Higuchi ML, Luz PL, Lopes EA, Bellotti G, Mady C, et al. Comparison of Histologic Changes in Chagas' Cardiomyopathy and Dilated Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 1989;52(2):79-83.
7. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of Regional Sympathetic Denervation and

- Myocardial Perfusion Disturbance to Wall Motion Impairment in Chagas' Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):975-81. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01133-4.
8. Landesmann MC, Fonseca LM, Pereira BB, Nascimento EM, Castro PHR, Souza SA, et al. Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Cardiac Imaging as a Method to Detect Early Sympathetic Neuronal Dysfunction in Chagasic Patients with Normal or Borderline Electrocardiogram and Preserved Ventricular Function. *Clin Nucl Med.* 2011;36(9):757-61. doi: 10.1097/RLU.0b013e31821772a9.
9. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, et al. The Severity of Ventricular Arrhythmia Correlates with the Extent of Myocardial Sympathetic Denervation, but not with Myocardial Fibrosis Extent in Chronic Chagas Cardiomyopathy: Chagas Disease, Denervation and Arrhythmia. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(1):75-83. doi: 10.1007/s12350-016-0556-6.
10. Engman DM, Leon JS. Pathogenesis of Chagas Heart Disease: Role of Autoimmunity. *Acta Trop.* 2002;81(2):123-32. doi: 10.1016/s0001-706x(01)00202-9.
11. Junqueira LF Jr. Insights Into the Clinical and Functional Significance of Cardiac Autonomic Dysfunction in Chagas Disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(2):243-52. doi: 10.1590/s0037-86822012000200020.
12. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of Neuroendocrine Activation in Patients with Left Ventricular Dysfunction with and Without Congestive Heart Failure. A Substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990;82(5):1724-9. doi: 10.1161/01.cir.82.5.1724.
13. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, Evers C, Curran D, Parmley WW, et al. Endogenous Catecholamine Levels in Chronic Heart Failure. Relation to the Severity of Hemodynamic Abnormalities. *Am J Med.* 1985;78(3):455-60. doi: 10.1016/0002-9343(85)90338-9.
14. Yamaguchi N, Champlain J, Nadeau R. Correlation Between the Response of the Heart to Sympathetic Stimulation and the Release of Endogenous Catecholamines Into the Coronary Sinus of the Dog. *Circ Res.* 1975;36(5):662-8. doi: 10.1161/01.res.36.5.662.
15. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in Myocardial Perfusion Correlate with Deterioration of Left Ventricular Systolic Function in Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(2):164-72. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.012.
16. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo L Jr, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial Perfusion Abnormalities in Chronic Chagas' Disease as Detected by Thallium-201 Scintigraphy. *Am J Cardiol.* 1992;69(8):780-4. doi: 10.1016/0002-9149(92)90505-s.
17. Marin-Neto JA, Simões MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, et al. Studies of the Coronary Circulation in Chagas' Heart Disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):826-34. doi: 10.1590/s1516-31801995000200014.
18. Barizon GC, Simões MV, Schmidt A, Gadioli LP, Murta LO Jr. Relationship between Microvascular Changes, Autonomic Denervation, and Myocardial Fibrosis in Chagas Cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT Imaging. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(2):434-444. doi: 10.1007/s12350-018-1290-z.
19. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernández-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality Imaging Evaluation of Chagas Disease: An Expert Consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(4):459-460n. doi: 10.1093/ehjci/jex154.
20. Leveque A, De Muynck A. Chronic Chagas Cardiomyopathy: Methods for Identifying Groups at Risk and/or Risk Behaviors. *Med Trop.* 1993;53(4):443-53.
21. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of Mortality in Chronic Chagas Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *Circulation.* 2007;115(9):1101-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627265.
22. Muskiet FA, Thomasson CG, Gerding AM, Fremouw-Ottevangers DC, Nagel GT, Wolthers BG. Determination of Catecholamines and Their 3-O-Methylated Metabolites in urine by Mass Fragmentography with Use of Deuterated Internal Standards. *Clin Chem.* 1979;25(3):453-60.
23. Rassi A Jr, Rassi AG, Rassi SG, Rassi L Jr, Rassi A. Ventricular Arrhythmia in Chagas Disease. Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Features. *Arq Bras Cardiol.* 1995;65(4):377-87.
24. Terzi FV, Siqueira Filho AG, Nascimento EM, Pereira BB, Pedrosa RC. Regional Left Ventricular Dysfunction and its Association with Complex Ventricular Arrhythmia, in Chagasic Patients with Normal or Borderline Electrocardiogram. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(5):557-61. doi: 10.1590/s0037-86822010000500017.
25. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira BB, Pedrosa RC. Relationship between Fibrosis and Ventricular Arrhythmias in Chagas Heart Disease Without Ventricular Dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(5):456-64. doi: 10.5935/abc.20140052.
26. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, ET AL. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients with Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2577-87. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2195.
27. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, ET AL. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2567-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.035.
28. Iosa D, DeQuattro V, Lee DD, Elkayam U, Palmero H. Plasma Norepinephrine in Chagas' Cardioneuromyopathy: A Marker of Progressive Dysautonomia. *Am Heart J.* 1989;117(4):882-7. doi: 10.1016/0002-8703(89)90627-3.
29. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW, Stewart BH. Circulating and Urinary Catecholamines in Pheochromocytoma. Diagnostic and Pathophysiologic Implications. *N Engl J Med.* 1979;301(13):682-6. doi: 10.1056/NEJM197909273011302.
30. Mannelli M. Diagnostic Problems in Pheochromocytoma. *J Endocrinol Invest.* 1989;12(10):739-57. doi: 10.1007/BF03350050.
31. Ross GA, Newbould EC, Thomas J, Bouloux PM, Besser GM, Perrett D, et al. Plasma and 24 H-Urinary Catecholamine Concentrations in Normal and Patient Populations. *Ann Clin Biochem.* 1993;30 (Pt 1):38-44. doi: 10.1177/000456329303000107.
32. Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, Flammini F, Silva AJ, Saad EA, et al. Norepinephrine and Heart Rate Variability: A Marker of Dysautonomia in Chronic Chagas Cardiopathy. *Rev Port Cardiol.* 2003;22(1):29-52.
33. Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A. A Biological Approach to Sudden Cardiac Death: Structure, Function and Cause. *Am J Cardiol.* 1989;63(20):1512-6. doi: 10.1016/0002-9149(89)90017-9.
34. Machado CR, Ribeiro ALP. Experimental American Trypanomiasis in Rats: Sympathetic Denervation, Parasitism and Inflammatory Process. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1989;84(4):549-56. doi: 10.1590/s0074-02761989000400013.
35. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Sustained Ventricular Tachycardia is Associated with Regional Myocardial Sympathetic Denervation Assessed with 123I-Metaiodobenzylguanidine in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 2011;52(4):504-10. doi: 10.2967/jnumed.110.082032.
36. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chagas' Heart Disease: Executive Summary. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(6):434-42. doi: 10.1590/s0066-782x2011000600002.
37. Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Saraiva RM, Sangenis LHC, Holanda MT, Veloso HH, et al. Progression Rate from the Indeterminate Form to the Cardiac Form in Patients with Chronic Chagas Disease: Twenty-Two-Year Follow-Up in a Brazilian Urban Cohort. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(2):76. doi: 10.3390/tropicalmed5020076.

38. Sabino EC, Ribeiro ALP, Salemi VM, Oliveira CDL, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-Year Incidence of Chagas Cardiomyopathy Among Asymptomatic Trypanosoma Cruzi-Seropositive Former Blood Donors. *Circulation*. 2013;127(10):1105-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123612.
39. Dias JC, Ramos AN Jr, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(spe):7-86. doi: 10.5123/S1679-49742016000500002.



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

Cardiopatia Chagásica: A Evolução da Doença e seus Exames Complementares

Chagas Heart Disease: The Evolution of the Disease and its Complementary Exams

Claudio Leinig Pereira da Cunha¹ 

Universidade Federal do Paraná – Clínica Médica,¹ Curitiba, PR – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Relação entre Norepinefrina Urinária, Fibrose e Arritmias na Cardiopatia Chagásica Crônica com Fração de Ejeção Preservada ou Minimamente Reduzida

Como em muitas áreas da Medicina, o cenário que abriga a Doença de Chagas (DC) tem mudado substancialmente. Há aproximadamente 50 anos, como Médico Residente, fazia plantões na Emergência do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e, rotineiramente atendia, em cada plantão, um ou mais casos de pacientes com franca Insuficiência Cardíaca Congestiva, anasarca, eletrocardiograma com distúrbios da condução e múltiplas arritmias, radiografia de tórax com cardiomegalia e diagnóstico laboratorial de DC. Não havia ecocardiograma. Hoje esta é uma situação incomum; quando ocorre, são chamados os estudantes para verem um quadro exuberante de Cardiopatia Chagásica (CC), que se apresenta a cada semestre.

Nos levantamentos epidemiológicos se observam constatações semelhantes. Em 1984 a prevalência da DC no Estado do Paraná, Brasil, era de 4% da população.¹ Em 2020 as estimativas da prevalência de infecções pelo *Trypanosoma cruzi* foram de 1,02% a 2,4% no Brasil.² No período 1975/83 entre 291 municípios paranaenses, 90 (30,9%) tinham insetos triatomíneos infestados pelo *T. cruzi*, enquanto que em 1990 estes foram encontrados em apenas 4 municípios (1,4%),³ com posterior erradicação da contaminação vetorial. As estratégias de controle vetorial têm propiciado um declínio substancial na prevalência mundial da doença, estimada em 18 milhões em 1990 e em 6 milhões em 2018.⁴

Apesar do evidente avanço na contenção de novos casos da DC, a população doente é ainda muito grande e exige cuidados especiais no seu diagnóstico e tratamento. No presente número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Tassi et al. estudam achados de exames complementares em relação às arritmias na CC.⁵

As técnicas laboratoriais para o diagnóstico da DC crônica não têm apresentado mudanças há anos. A antiga Reação de Machado-Guerreiro (fixação de complemento) não é mais empregada por sua baixa sensibilidade, baixa especificidade e complexidade na execução. São utilizados os testes de

imunofluorescência indireta, hemoaglutinação e ELISA (imunoensaio enzimático). Tendo em vista a possibilidade de falso-positivos (leishmaniose, malária, sífilis, toxoplasmose, hanseníase, colagenoses, hepatites) é recomendado que o soro seja testado em pelo menos dois desses métodos para confirmação da positividade da sorologia. Na fase aguda da doença o teste preferido é a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase).⁶

A avaliação cardiovascular dos pacientes com DC definida ou suspeita, é essencial para detectar os eventuais danos cardíacos. O eletrocardiograma é o teste mais importante na avaliação inicial, podendo indicar se já há uma cardiomiopatia instalada, presença de arritmias e contribuição para a estimativa do risco cardiovascular.⁷

A radiografia do tórax contribui na avaliação das câmaras cardíacas e da congestão pulmonar. O achado de cardiomegalia tem peso significativo na escala de risco de morte, proposta por Rassi, acrescentando 5 pontos para um máximo de 20.⁸

A ecocardiografia em geral é o teste chave, usado para identificar anormalidades estruturais e funcionais na DC. Integra a investigação de rotina, tanto na fase aguda como crônica, mesmo na Forma Indeterminada, e independente de sintomas. O estudo contribui para avaliação das funções ventriculares sistólica e diastólica, análise regional e global dos ventrículos esquerdo e direito, presença de aneurismas ventriculares, derrame pericárdico principalmente na fase aguda, pesquisa de trombos, regurgitações mitral e tricúspide, análise da hipertensão pulmonar.⁹

O Holter (Monitorização Ambulatorial do ECG) é outro exame fundamental para investigação diagnóstica, conduta terapêutica e avaliação prognóstica da DC. Permite estudar arritmias ventriculares complexas, fibrilação atrial, doença do nó sinusal e defeitos da condução atrioventricular e intraventricular.¹⁰

Pacientes selecionados com CC requerem avaliação adicional com outros exames: Teste Ergométrico, Coronariografia, Ressonância Magnética (avaliação ventricular em ecocardiogramas subótimos e pesquisa de fibrose), Testes de Medicina Nuclear (Ventriculografia radionuclear, SPECT, Imagem da inervação simpática miocárdica com MIBG-I123*, tomografia por emissão de pósitron com 18F-fluorodeoxiglicose*) e biópsia endomiocárdica* (* = aplicações em pesquisas).⁴

O estudo de Tassi et al.,⁵ exemplifica a evolução das pesquisas no entendimento das arritmias na CC.

Palavras-chave

Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica/complicações; Evolução Clínica; Diagnóstico por Imagem/métodos; Epidemiologia; Insuficiência Cardíaca

Correspondência: Claudio Leinig Pereira da Cunha •

Rua Olavo Bilac, 181, CEP 80440-040, Curitiba, PR – Brasil
E-mail: cpcunha@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220418>

Referências

1. Camargo ME, Silva GR, Castilho EA, Silveira AC. Inquérito sorológico da prevalência de infecção chagásica no Brasil, 1975/1980. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1984;26(4):192-204. doi: 10.1590/s0036-46651984000400003.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas. Brasília. 2021.p:1-38.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Programa para a erradicação/eliminação da transmissão vetorial por *Triatoma infestans* e transfusional do *Trypanosoma cruzi* - 1992/1995. Brasília;1991.p:1-53
4. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209. doi: 10.1161/CIR.0000000000000599.
5. Tassi EM, Nascimento EM, Continentino MA, Pereira BB, Pedrosa RC. Relação entre norepinefrina urinária, fibrose e arritmias na Cardiopatia Chagásica Crônica com fração de ejeção preservada ou minimamente reduzida. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(1):3-11
6. Dias JC, Ramos AN Jr, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015, *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(Suppl 1):3-60. doi: 10.1590/0037-8682-0505-2016.
7. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):434-42. doi: 10.1590/s0066-782x2011000600002.
8. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241.
9. Acquatella H, Asch FM, Barbosa MM, Barros M, Bern C, Cavalcante JL et al. Recommendations for Multimodality Cardiac Imaging in Patients with Chagas Disease: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(1):3-25. doi: 10.1016/j.echo.2017.10.019.
10. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas Disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X.



Índice de Inflamação Imune Sistêmica é Preditor de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST

Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Major Cardiovascular Adverse Events in Patients with ST-Segment Elevated Myocardial Infarction

Faysal Saylik¹ e Tayyar Akbulut¹

Van Education and Research Hospital - Department of Cardiology,¹ Van – Turquia

Resumo

Fundamento: O índice de inflamação imune sistêmica (SII, systemic immune-inflammation index) tem sido descrito como um novo marcador prognóstico em tumores e doenças cardiovasculares.

Objetivos: Investigar a associação entre eventos cardiovasculares adversos em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST).

Métodos: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo em 843 pacientes com IAMCSST. Os pacientes foram divididos em dois grupos segundo valores medianos de SII. A análise de regressão de Cox foi usada para detectar preditores independentes de eventos adversos cardiovasculares. A melhora na capacidade discriminatória pela adição do SII aos fatores de risco tradicionais – idade, hipertensão, diabetes mellitus, e sexo masculino para eventos adversos maiores foi calculada por estatística c, melhora da discriminação integrada (IDI), e melhora na reclassificação. Um valor de p bilateral <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: O grupo com SII elevado apresentou idade mais avançada que o grupo com SII baixo ($61,2 \pm 11,2$ e $59,2 \pm 7,9$, respectivamente, $p=0,002$). O grupo com SII elevado apresentou taxas mais altas de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca, revascularização, e eventos cardiovasculares adversos maiores que no grupo com SII baixo. O SII foi um preditor independente de todos os eventos mencionados. A adição do SII aos fatores de risco tradicionais melhorou sua capacidade discriminatória para eventos cardiovasculares. O SII foi superior à razão neutrófilo-linfócito e à razão plaqueta-linfócito para prever eventos adversos cardiovasculares.

Conclusão: O SII foi um preditor independente de eventos adversos maiores em pacientes com IAMCSST e pode ser usado para melhorar a predição de eventos adversos risco, especialmente se combinado com fatores de risco tradicionais.

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Cardiopatias Congênitas; Vasos Coronários.

Abstract

Background: The systemic immune-inflammation index (SII) has been reported as a new prognostic marker in tumors and cardiovascular diseases

Objective: To investigate the association of SII with adverse cardiovascular events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI).

Methods: A retrospective observational study was conducted on 843 patients with STEMI. Patients were divided into two groups based on the median value of SII. Major adverse cardiovascular events were compared between SII groups. Cox regression analysis was used for detecting independent predictors of cardiovascular adverse events. The improvement of discrimination ability by adding SII to the traditional risk factors such as age, hypertension, diabetes mellitus, and male gender for major adverse events was calculated by c-statistics, integrated discrimination improvement, and net reclassification improvement. A two-sided p-value <0.05 was considered significant.

Correspondência: Faysal Saylik •

Van Education and Research Hospital – Süphan Street, Airway Road, Edremit, 65100, Van – Turquia

E-mail: faysalsaylik@gmail.com

Artigo recebido em 13/05/2021, revisado em 06/07/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210412>

Results: High SII group was older than the low SII group (61.2 ± 11.2 , 59.2 ± 7.9 , respectively, $p=0.002$). The high SII group had higher rates of cardiac death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for heart failure, revascularization, and composite major adverse cardiovascular events than the low SII group. SII was an independent predictor of all events mentioned above. Adding SII to traditional risk factors improved their discrimination ability for cardiovascular events. SII was superior to the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for predicting cardiovascular adverse events.

Conclusion: SII was an independent predictor of major adverse events in patients with STEMI and may be used to improve the prediction of adverse events, especially when combined with traditional risk factors.

Keywords: Myocardial Infarction; Heart Defects, Congenital; Coronary Vessels.

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

Introdução

A aterosclerose é a principal causa de doença cardiovascular, e a principal causa de morte em todo o mundo.¹ A presença de inflamação na área aterosclerótica tem um papel crítico na formação e ruptura da placa.² A formação de placa aterosclerótica vulnerável e de trombo, que resulta na interrupção de fluxo sanguíneo coronário, é o mecanismo fisiopatológico primário em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST).³ O tratamento de escolha de paciente com IAMCSST é a intervenção coronária percutânea (ICP) primária. Apesar dos avanços no tratamento antitrombótico e nas técnicas de reperfusão, pacientes com IAMCSST ainda têm um prognóstico ruim.

A estratificação de risco precoce de pacientes em alto risco de eventos cardiovasculares adversos futuros é crucial. Estudos prévios mostraram que a inflamação e a trombose foram associadas ao início, progressão, e prognóstico do IAMCSST.⁴ Assim, a descoberta de novos biomarcadores inflamatórios tornou-se um tópico de interesse para detectar pacientes de alto risco e fornecer informações sobre o prognóstico.^{5,6} As plaquetas e os leucócitos exercem papéis importantes no desenvolvimento de aterosclerose e síndromes coronárias agudas. Contagens plaquetárias mais elevadas podem refletir processos inflamatórios destrutivos e estado pró-trombótico.⁷ Os neutrófilos são os primeiros leucócitos a migrar do sangue para o miocárdio lesionado, e contagens de neutrófilos altas foram associadas a uma maior área de infarto, complicações mecânicas, e mortalidade.^{8,9} Por outro lado, os linfócitos controlam a resposta imune, promovendo menor dano do miocárdio.¹⁰ O índice de inflamação imune sistêmica (SII, do inglês *systemic immune-inflammation index*) é um marcador simples, determinado com base nas contagens de neutrófilos, plaquetas, e linfócitos [$SII = (\text{neutrófilo} \times \text{plaqueta}) / \text{linfócito}$] para determinar o estado imune e inflamatório. Recentemente, o SII foi considerado um preditor independente do prognóstico em várias doenças, incluindo tumores e doenças cardiovasculares.^{1,11,12} Nosso objetivo foi investigar a capacidade preditiva do SII para desfechos clínicos adversos em pacientes com IAMCSST após ICP primária.

Materiais e métodos

Um total de 1187 pacientes consecutivos admitidos em nosso hospital com IAMCSST, submetidos à ICP primária entre 2012 e 2020 foram incluídos retrospectivamente no estudo. Desses, foram excluídos 334 pacientes com revascularização

coronária prévia, doença hematológica, oncológica, ou inflamatória, infecção ativa, insuficiência hepática ou renal, doença cardíaca valvular grave, e choque cardiogênico na admissão. Ainda, pacientes com dados faltantes e pacientes cujos dados de seguimento não puderam ser obtidos não foram incluídos. Assim, 843 pacientes participaram do estudo. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008, e aprovado pelo comitê de ética local.

Definições

O diagnóstico de STEMI foi estabelecido com base das diretrizes atualizadas da definição universal de infarto do miocárdio (IM).^{13,14} As características basais, histórias clínicas, dados laboratoriais, e imagens angiográficas dos pacientes foram obtidos do banco de dados do hospital. Todas as amostras sanguíneas dos pacientes foram obtidas na admissão ao departamento de emergência. As análises foram realizadas usando equipamentos de análises hematológicas Beckman Coulter LH 780 (Beckman Coulter, FL, EUA), e parâmetros bioquímicos analisados em um aparelho Roche Cobas 6000 c501 (Roche, Mannheim, Germany). O SII foi calculado usando a fórmula $SII = (P \times N) / L$, onde P = contagem total de plaquetas no sangue periférico; N = contagem de neutrófilos; e L = contagem de linfócitos. O clearance de creatinina foi calculado usando a equação de Cockcroft-Gault: $\text{clearance de creatinina} = [140 - \text{idade em anos} \times \text{peso (kg)}] / (72 \times \text{creatinina sérica [mg/dL]})$ para homens e foi corrigido multiplicando por 0,85 para mulheres. Hipertensão (HT) foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg em duas ou mais medidas, ou uso atual de drogas anti-hipertensivas. O diagnóstico de diabetes mellitus (DM) foi dado com base na glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou glicemia pós-prandial ≥ 200 mg/dL, ou uso de medicamentos antidiabéticos. Foi considerado tabagista o paciente que fumou durante o mínimo de seis meses contínuos no ano anterior. História familiar de doença arterial coronariana (DAC) foi definida como história de DAC em parentes de primeiro grau com idade inferior a 55 anos para mulheres e 65 anos para homens.

Foi realizada angiografia coronariana padrão transradial ou transfemoral, à critério do técnico responsável, usando a técnica de Seldinger. Os pacientes receberam 300 mg de acetilsalicílico, dose de ataque de inibidor de P_2Y_{12} (clopidogrel), e uma dose padrão de heparina não fracionada (70-100 U/kg) antes do procedimento. O uso de bloqueadores de receptor de glicoproteína IIb/IIIa (Tirofiban) foi realizado

a critério do operador. Os angiogramas foram analisados por dois investigadores experientes, cegos a todos os dados clínicos. Fluxo TIMI (trombólise no infarto do miocárdio, ou do inglês *thrombolysis in myocardial infarction*) e o grau de perfusão miocárdica TIMI (TIMI *myocardial perfusion grade*, TMPG) foram avaliados conforme definido anteriormente.¹⁵⁻¹⁷ A ausência de refluxo foi definida como TIMI 0, I e II no angiograma final. A embolização distal foi determinada como um defeito de preenchimento distal novo de um ou mais ramos periféricos da artéria coronária da artéria relacionada ao infarto, com uma oclusão abrupta distal ao local da intervenção coronária.

Acompanhamento

Dados clínicos do acompanhamento foram reunidos a partir do banco de dados do hospital e da farmácia, ou por contato telefônico com pacientes e/ou parentes. Registros hospitalares ou certificados de óbito foram usados para determinar a causa de morte.

Desfechos

O desfecho composto primário foram eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE), que é uma combinação de morte cardiovascular, IM não fatal, e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. Mortes por IM, arritmias fatais, parada cardíaca, e mortes atribuídas à insuficiência cardíaca ou a outras condições cardíacas foram classificadas como morte cardiovascular. IM não fatal foi definida como recorrência de dor torácica e/ou alteração no segmento ST no eletrocardiograma, com uma nova elevação dinâmica nos níveis de troponina I e CKMB (aumento > 20% do basal). AVC não fatal foi caracterizado como um bloqueio em um dos vasos que leva sangue para o cérebro, evidenciado por ressonância magnética ou tomografia computadorizada (TC), e um déficit neurológico recente com duração superior a 24 horas.

Análises estatísticas

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o programa SAS (SAS/STAT, *University Edition*, SAS Institute Inc, NC, EUA). Uma vez que existiam mais de um desfecho e diferentes ponto de corte, os pacientes foram divididos em dois grupos – pacientes com SII alto (>554,9) e pacientes com SII baixo (<554,9), com base na mediana do SII. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas em média (intervalo interquartil). Variáveis categóricas foram expressas em números (porcentagens). O teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis contínuas entre os grupos, conforme apropriado. O teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher foi usado para comparação das variáveis categóricas. O modelo de riscos proporcionais de Cox, com cálculo da razão de risco (HR, *hazard ratio*) foi usado para detectar preditores de eventos adversos em pacientes com IAMCSST test. Incluímos variáveis aos modelos de acordo com os tamanhos dos eventos na análise multivariada de Cox para evitar a superestimação. Para avaliar a melhoria na capacidade discriminatória de ventos adversos em longo

prazo no modelo basal (com os fatores de risco tradicionais – idade, sexo masculino, DM, e HT) com a adição do SII, usamos a estatística de concordância de Harrell com teste de DeLong,¹⁸ calculamos a melhora da discriminação integrada (IDI, *integrated discrimination improvement*), e melhora na reclassificação (NRI, *net reclassification improvement*).¹⁹ Realizamos a análise da curva Característica de Operação do Receptor (ROC, do inglês, *receiver operating characteristic curve*) para determinar o ponto de corte ótimo do SII pelo índice de Youden, e cálculo da área sob a curva (AUC). O Critério de Informação de Akaike (AIC),²⁰ o Critério de Informação Bayesiano (BIC),²¹ o logaritmo da probabilidade (-2LL), e NagelkerkeR² foram usados para avaliar as comparações das capacidades das variáveis – razão neutrófilo-linfócito (RNL), razão plaqueta-linfócito (RPL), e SII para prever MACE. Níveis mais baixos de AIC, BIC, e -2LL, e níveis mais altos de NagelkerkeR² indicam um melhor ajuste do modelo.²² A diferença nas taxas de sobrevida livre de eventos entre os grupos segundo SII foi analisada usando a curva de Kaplan-Meier, e o teste de log-rank usado para avaliar significância estatística. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo em todos os testes.

Resultados

Características basais, dados laboratoriais e angiográficos dos 843 pacientes dos grupos SII baixo e SII alto estão descritos na Tabela 1. O grupo com SII alto apresentou idade mais avançada que o grupo com SII baixo ($p=0,002$). A presença de DAC familiar foi maior no grupo com SII alto que no grupo com SII baixo ($p=0,004$). Contagem total de leucócitos, contagem de plaquetas, contagem de neutrófilos, e níveis de LDL colesterol foram mais altos no grupo com SII alto, enquanto a contagem de linfócitos foi mais baixa. Quanto às características angiográficas, observou-se uma maior frequência de presença de mais de dois *stents* implantados, doença de múltiplos vasos, embolização distal, e ausência de refluxo no grupo com SII alto em comparação ao grupo com SII baixo. TMPG e fluxo TIMI foram piores no grupo SII alto que no grupo SII baixo. O grupo SII alto apresentou maiores taxas de angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) ($p=0,002$), e taxas mais baixas de implante direto (sem pré-dilatação) de *stents* ($p=0,008$) que o grupo com SII baixo.

Desfechos clínicos

O período mediano de acompanhamento foi de 34,2 meses (IIQ: 8,6 – 63,9). Os eventos adversos clínicos foram comparados entre os grupos com SII alto e SII baixo (Tabela 2). No seguimento, morte cardíaca, IM não fatal, AVC não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (ICC), revascularização, e frequência de MACE foram maiores no grupo com SII alto. Resultados da análise de regressão de Cox são apresentados na Tabela 2. SII elevado foi associado a um risco 3,6 vezes maior de morte cardíaca, risco 2,79 vezes maior de IM não fatal; risco 2,98 vezes maior no AVC não fatal; risco 11,1 vezes maior de internação por ICC, risco 4,11 vezes maior de revascularização (ICP ou cirurgia de bypass da artéria coronária, CABG), e a um risco 8,52

Tabela 1 – Características basais e angiográficas da população estudada segundo o índice de inflamação imune sistêmica (SII)

Variáveis	SII<554,9 (N=421)	SII≥554,9 (N=422)	Valor p
Idade, anos	59,2(7,9)	61,2(11,2)	0,002
Sexo masculino, n (%)	277(65,8)	288(68,3)	0,449
Diabetes, n (%)	90(21,4)	111(26,3)	0,093
Hipertensão, n (%)	131(31,1)	148(35,1)	0,222
Tabagismo, n (%)	129(30,6)	156(36,9)	0,052
Hiperlipidemia, n (%)	154(36,6)	171(40,5)	0,239
História familiar de DAC, n (%)	74(17,6)	108(25,6)	0,005
IMC, Kg/m ²	23,8(22-25,3)	23,7(21,4-26,6)	0,589
Medicação prévia			
AAS, n (%)	98(23,3)	123(29,2)	0,053
iECA/BRA, n (%)	154(36,6)	176(41,7)	0,127
Betabloqueadores, n (%)	147(34,9)	165(39,1)	0,209
Diuréticos, n (%)	37(8,8)	52(12,3)	0,096
Estatinas, n (%)	75(17,8)	94(22,3)	0,106
FEVE, %	42,3(7)	41,6(10,5)	0,256
CLT, 10 ³ mL	7,6(6-8,9)	7,9(6,4-9,7)	0,007
Hemoglobina, mg/dL	14,2(1,1)	14,2(1,7)	0,651
Plaquetas, /mm ³	204,1(173,6-228,7)	243,7(189-279)	<0,0001
Neutrófilos, 10 ³ mL	6,3(5,4-7)	6,5(5,4-7,8)	0,004
Linfócitos, 10 ³ /mL	2,7(2-3,3)	2,1(1,3-3,4)	<0,0001
Creatinina sérica, mg/dL	0,9(0,2)	0,9(0,3)	0,825
Colesterol total, mg/dL	171,3(147,1-191,6)	163,4(129,8-204,6)	0,120
LDL colesterol, mg/dL	111,9(102,8-121,5)	117,5(99,7-135,9)	0,006
HDL colesterol, mg/dL	43(36,3-48,5)	40,4(31,5-51,8)	0,057
Triglicerídeos, mg/dL	137,2(98,6-177,7)	129,8(87,9-204,1)	0,858
Glicose, mg/dL	116(29,5)	114,5(37,6)	0,534
Angiografia			
Tempo entre dor e dilatação (balão), h	4,3(2,8-5,5)	4,4(2,5-6,5)	0,152
Número total de stents > II	27(6,4)	82(19,4)	<0,0001
Doença de múltiplos vasos, n (%)	86(20,4)	123(29,2)	0,0034
Comprimento total do stent, mm	23,7(4,1)	23,9(6)	0,598
Procedimento, n (%)			0,0008
Implante direto (sem pré-dilatação)	135(32,1)	101(23,9)	0,008
ACTP + stent	274(65,1)	289(68,5)	NS
Somente ACTP	12(2,8)	32(7,6)	0,002
TMPG>II, n (%)	272(64,6)	228(54)	0,0018
Fluxo TIMI pós-procedimento >III, n (%)	410(97,4)	374(89,6)	<0,0001
Uso de inibidor GpIIb/IIIa, n (%)	41(9,7)	77(18,3)	0,0004
Embolização distal, n (%)	2(0,5)	15(3,6)	0,002
Sem refluxo, n (%)	11(2,6)	48(11,4)	<0,0001
Interrupção da TAPD <30 dias	6(1,4)	11(2,6)	0,224
Interrupção da TAPD <6 meses	22(5,3)	29(6,9)	0,316
Adesão à TAPD por 12 meses	399(94,8)	393(93,1)	0,317

DAC: doença arterial coronariana, IMC: índice de massa corporal, DAC: doença arterial coronariana, AAS: ácido acetilsalicílico, iECA: inibidores de enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador de receptor de angiotensina, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, CTL: contagem total de leucócitos, LDL: lipoproteína de baixa densidade, HDL: lipoproteína de alta densidade, h: horas, ACTP: angioplastia coronária transluminal percutânea, TIMI: trombólise no infarto do miocárdio, TMPG: grau de perfusão miocárdica TIMI, TAPD: terapia antiplaquetária dupla; valores expressos em média (desvio padrão), mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

Tabela 2 – Desfechos clínicos dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) estratificados por índice de inflamação imune sistêmica (SII) e análise de regressão de Cox

Desfechos clínicos	SII < 554,9 N=421	SII ≥ 554,9 N=422	Valor p	Regressão de Cox HR (IC95%)	Valor p
Morte cardíaca	17(4)	46(10,9)	0,0002	3,064(1,754-5,353)	<0,0001 ^a
Infarto do miocárdio não fatal	20(4,8)	54(12,8)	<0,0001	2,787(1,658-4,684)	0,0001 ^b
AVC não fatal	6(1,4)	16(3,8)	0,0312	2,984(1,163-7,654)	0,023 ^c
Hospitalização por ICC	15(3,6)	70(16,6)	<0,0001	11,114(4,137-29,858)	<0,0001 ^d
Revascularização (ICP ou CABG)	57(13,5)	94(22,3)	0,0009	4,113(1,887-8,966)	0,0004 ^e
MACE	41(9,7)	92(21,8)	<0,0001	8,516(4,458-16,268)	<0,0001 ^e

^a Ajustado por idade, sexo, hipertensão, diabetes mellitus, lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol^b Ajustado por idade, sexo, hipertensão, diabetes mellitus, LDL colesterol, história familiar de doença arterial coronariana^c Ajustado por idade^d Ajustado por idade, hipertensão, diabetes mellitus, LDL colesterol, sexo, história familiar de doença arterial coronariana, EF (fração de ejeção)^e Ajustado por idade, hipertensão, diabetes mellitus, LDL colesterol, sexo, história familiar de doença arterial coronariana, EF (fração de ejeção), índice de massa corporal, creatinina, glicose

HR: hazard ratio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ICP: intervenção coronária percutânea; CABG: bypass da artéria coronária (coronary artery by-pass graft); MACE: eventos cardiovasculares maiores (major adverse cardiovascular events); AVC: acidente vascular cerebral

vezes maior de MACE. Na análise da curva ROC, o ponto de corte de 951,7 para SII apresentou uma sensibilidade de 64,6% e especificidade de 73,6% para discriminação de MACE (AUC = 0,741, $p < 0,0001$). Na comparação ROC, o SII apresentou uma melhor capacidade discriminatória para MACE em comparação a RNL ($p < 0,0001$) e RPL ($p < 0,0001$) (Figura 1). Comparações de desempenho diagnóstico entre RNL, RPL e SII mostraram que o SII apresentou melhor capacidade preditiva para MACE que RNL e RPL (Tabela 3). A curva de sobrevida Kaplan Meier mostrou maior ocorrência de MACE no grupo com SII elevado que no grupo com baixo SII (Figura 2).

Valor preditivo adicional do SII

A adição do SII ao modelo basal com fatores de risco tradicionais (idade, DM, HT, e sexo masculino) melhorou a predição de morte cardíaca, IM não fatal, AVC não fatal, internação por ICC, revascularização, e MACE, conforme demonstrado pela estatística C (Tabela 4). A melhora na capacidade discriminatória pela adição do SII também foi confirmada pelo IDI de 0,0857, com melhora de 49% na pelo aumento significativo no NRI para morte cardíaca, IM não fatal (NRI:0,4936, IDI:0,0743), AVC não fatal (NRI:0,4655, IDI:0,0307), hospitalização por ICC (NRI:0,7183, IDI:0,1448), revascularização (NRI:0,2971, IDI:0,0231), e MACE (NRI:0,4539, IDI:0,1073) (Tabela 4), sugerindo que a adição de SII pode melhorar significativamente a capacidade de predição de eventos adversos em comparação ao uso de somente fatores de risco tradicionais em pacientes com IAMCSST.

Discussão

Este estudo mostrou que pacientes com valores de SII elevados apresentaram maior frequência de morte cardíaca, AVC não fatal, hospitalização por ICC, revascularização, e MACE que pacientes com baixos valores de SII. Ainda, SII

foi um preditor independente desses desfechos adversos. A adição do SII a fatores de risco tradicionais, tais como idade, HT, DM, e sexo masculino, melhorou a capacidade de predição de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com STEMI após ICP primária. Finalmente, o SII foi superior a outros biomarcadores convencionais tais como RNL e RPL na predição de MACE.

O IM é causado pela formação de trombos nas artérias coronárias resultante da ruptura de placas coronárias ou erosão da placa de ateroma.³ O processo inflamatório e a trombose exercem papéis importantes na iniciação e progressão dessa condição.²³ Os neutrófilos emitem armadilhas extracelulares (*neutrophil extracellular traps*, NETs), que foram detectadas nas placas de ateroma e possivelmente têm um papel na formação de placa de aterosclerose e aumento na estabilidade do trombo.²⁴ Zhang et al.²⁵ relataram que a contagem de neutrófilos associou-se independentemente com MACE em pacientes com STEMI.²⁵ Por outro lado, os linfócitos refletem um processo inflamatório calmo e regulado que suprime a resposta imune e menos dano no miocárdio.²⁶ Uma contagem mais baixa de linfócitos foi associada a um maior risco de doença cardiovascular e mortalidade.²⁷ Quando ativadas, as plaquetas liberam quantidades consideráveis de quimiocinas pró-inflamatórias e citocinas de grânulos alfa, o que leva ao estado imune destrutivo e pró-trombótico. Estudos prévios mostraram uma associação entre contagem de plaquetas e MACE.^{7,28} Biomarcadores derivados desses três tipos celulares foram amplamente investigados e apresentados na literatura como marcadores prognósticos dado ao menor custo e facilidade de obtenção e cálculo. Ainda, estudos com pacientes com IAMCSST têm relatado que tanto a RNL como a RPL são fortes preditores independentes de MACE.^{6,29}

Recentemente, o SII surgiu como um marcador potencial, com base nas células inflamatórias, incluindo neutrófilos, linfócitos, e plaquetas, e tem sido associado a piores

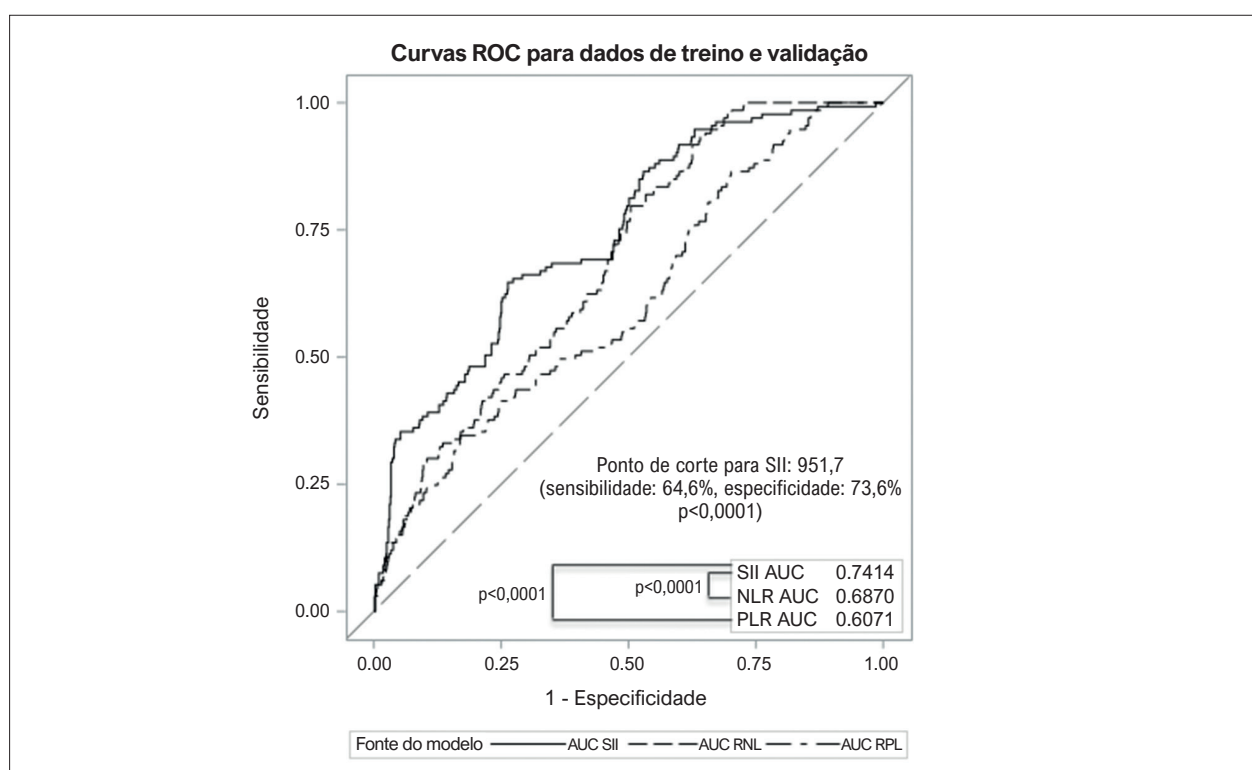


Figura 1 – Comparação de Curvas ROC (Características de Operação do Receptor ou receiver operating characteristic) de índice de inflamação imune sistêmica (SII), razão neutrófilo-linfócito (RNL) e razão plaqueta-linfócito (RPL) para eventos cardiovasculares maiores (MACE) em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST); AUC: área sob a curva.

Tabela 3 – Comparação do desempenho diagnóstico dos preditores para eventos adversos cardiovasculares maiores

Variáveis	-2LL	AIC	BIC	Nagelkarke R ²
SII	665,1	669,1	678,6	0,1367
RNL	707,6	711,6	721,1	0,0551
RPL	713,4	717,4	726,9	0,0434

LL: logaritmo da probabilidade; AIC: Critério de Informação de Akaike; BIC: Critério de Informação Bayesiano; RNL: razão neutrófilo-linfócito; RPL: razão plaqueta-linfócito.

desfechos e várias condições.^{1,11,12} Gok et al.³⁰ relataram que o SII associou-se com embolia pulmonar maciça aguda e se mostrou superior a outros índices relacionados à inflamação, semelhante aos nossos resultados no presente estudo. Um estudo prévio de Erdoğan et al.³¹ mostrou uma associação significativa entre SII e gravidade da DAC. O SII foi associado com desfechos ruins no pós-operatório após cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extracorpórea.¹² Agus et al.³² relataram que o SII relacionou-se independentemente com mortalidade hospitalar em pacientes com endocardite infecciosa. Além disso, o SII associou-se com desfechos clínicos adversos em pacientes idosos (65-85 anos de idade) com síndrome coronária aguda.³³ Embora esse estudo³³ tenha apresentado resultados similares aos nossos, em nosso estudo, incluímos pacientes adultos de todas as idades, e apresentando somente IAMCSST. Outro estudo

conduzido por Yang et al.¹ propôs que o SII foi um preditor independente de eventos adversos em pacientes com DAC, incluindo pacientes com angina estável, IAMCSST e IAM sem supradesnivelamento do segmento ST.¹ Em estudos recentes, o SII apresentou melhor valor prognóstico que a RNL e a RPL.³⁴ Para evitar interação e multicolinearidade, nós não incluímos RNL ou RPL nos modelos de regressão com SII. Contudo, de acordo com os estudos mencionados acima, a AUC calculada da análise ROC e as comparações dos ajustes dos modelos incluindo -2LL, AIC, BIC e NagelkarkeR² demonstraram que o SII pode apresentar um melhor ajuste que a RNL e a RPL para estratificação de risco de pacientes com IAMCSST submetidos à ICP primária.

Uma vez que a predição precoce de eventos adversos em pacientes com IAMCSST em alto risco, submetidos à ICP primária, é crucial para as estratégias de tratamento e

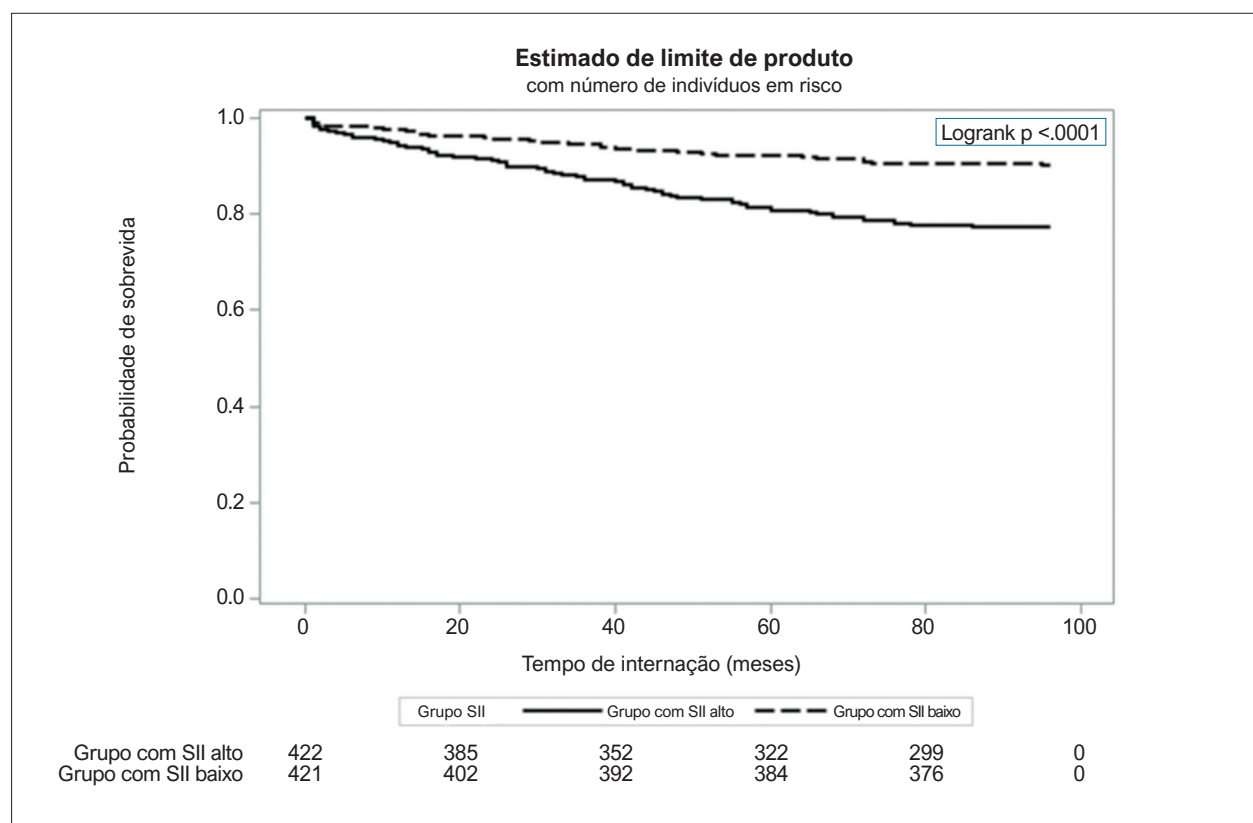


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier dos grupos com índice de inflamação imune sistêmica (SII) alto e SII baixo quanto a eventos cardiovasculares maiores (MACE).

acompanhamento, um SII elevado pode exercer um papel na classificação de risco e tratamento desses pacientes.

As principais limitações do presente estudo foram o tamanho relativamente pequeno da amostra e seu delineamento retrospectivo e unicêntrico. Além disso, coletamos dados de um período de oito anos, a partir de registros hospitalares e, por isso, é possível que tenha ocorrido vies de seleção devido a variáveis de confusão que não foram medidas (afetando eventos adversos), e exclusão de pacientes com variáveis faltantes. As contagens de plaquetas, neutrófilos, e linfócitos foram registradas somente uma vez, na admissão. Medidas durante internação ou acompanhamento não foram registradas, e o impacto das mudanças dessas variáveis sobre eventos cardiovasculares é ainda incerto. Ensaios grandes, randomizados controlados, poderiam fornecer evidências mais claras sobre a capacidade preditiva do SII para eventos adversos em pacientes com IAMCSST.

Conclusão

Neste estudo, um SII elevado apresentou uma reação independente com eventos cardiovasculares adversos, incluindo morte cardíaca, IM não fatal, AVC não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca, revascularização, e MACE compostos em pacientes com IAMCSST após ICP primária. Além disso, a predição de risco de MACE melhorou com a adição do SII aos fatores de risco tradicionais. SII foi

superior à RNL e à RPL na predição de eventos adversos em pacientes com IAMCSST após ICP primária. O SII é um preditor facilmente calculável que poderia ser usado na detecção de pacientes com IAMCSST em alto risco, submetidos à ICP primária.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Saylik F, Akbulut T; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Saylik F.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Tabela 4 – Avaliação de modelos preditivos para eventos adversos cardíacos**

	Estatística C (IC95%)*	NRI (IC95%)	IDI (IC95%)
Morte cardíaca			
Fatores de risco tradicionais	0,704(0,633-0,776)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,780(0,713-0,847)	0,4962(0,2661,0,7264)	0,0857(0,058,0,1133)
Valor p	0,02	0,0002	<0,0001
Infarto do miocárdio não fatal			
Fatores de risco tradicionais	0,641(0,571-0,710)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,757(0,688-0,826)	0,4936(0,2772,0,7101)	0,0743(0,054,0,0946)
Valor p	0,0006	<0,0001	<0,0001
AVC não fatal			
Fatores de risco tradicionais	0,615(0,481-0,750)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,756(0,631-0,881)	0,4655(0,0871,0,844)	0,0307(0,0158,0,0457)
Valor p	0,043	0,031	<0,0001
Hospitalização por ICC			
Fatores de risco tradicionais	0,884(0,852-0,914)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,939(0,918-0,961)	0,7183(0,5413,0,8953)	0,1448(0,1031,0,1865)
Valor p	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Revascularização (ICP ou CABG)			
Fatores de risco tradicionais	0,923(0,904-0,942)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,931(0,915-0,949)	0,2971(0,1254,0,4687)	0,0231(0,0089,0,0371)
Valor p	0,036	0,0009	0,0014
MACE			
Fatores de risco tradicionais	0,644(0,592-0,696)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,754(0,703-0,804)	0,4539(0,2806,0,6271)	0,1073(0,0834,0,1311)
Valor p	<0,0001	<0,0001	<0,0001

IDI: melhora da discriminação integrada (integrated discrimination improvement); NRI: melhora na reclassificação (net reclassification improvement); SII: índice de inflamação imune sistêmica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ICP: intervenção coronária percutânea; CABG: bypass coronário (coronary artery by-pass graft); MACE: eventos cardiovasculares maiores. * Valores p para estatística c: teste DeLong. ** Fatores de risco tradicionais: idade, hipertensão, diabetes mellitus, e sexo masculino. AVC: acidente vascular cerebral.

Referências

- Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicted Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230.
- Fiechter M, Ghadri JR, Jaguszewski M, Siddique A, Vogt S, Haller RB, et al. Impact of Inflammation on Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndromes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(11):807-14. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283609350.
- Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, Chan D, Cohen DJ, Giannitsis E, et al. ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):39. doi: 10.1038/s41572-019-0090-3.
- Chandran S, Watkins J, Abdul-Aziz A, Shafat M, Calvert PA, Bowles KM, et al. Inflammatory Differences in Plaque Erosion and Rupture in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005868. doi: 10.1161/JAHA.117.005868.
- Wang Q, Ma J, Jiang Z, Wu F, Ping J, Ming L. Association of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio with In-Hospital and Long-Term Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(34):e7897. doi: 10.1097/MD.0000000000007897.
- Cetin EHO, Cetin MS, Aras D, Topaloglu S, Temizhan A, Kisacik HL, et al. Platelet to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker of In-Hospital and Long-Term Major Adverse Cardiovascular Events in ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2016; 67:336-45.
- Li L, Ma Y, Geng XB, Tan Z, Wang JH, Cui C, Wang HL, Shang XM. Platelet-to-lymphocyte ratio relates to poor prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):619-24. doi: 10.1007/s40520-020-01555-7.
- Arbel Y, Shacham Y, Ziv-Baran T, Perl ML, Finkelstein A, Halkin A, et al. Higher Neutrophil/Lymphocyte Ratio is Related to Lower Ejection Fraction and Higher Long-Term all-Cause Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1177-82. doi: 10.1016/j.cjca.2014.05.010.

9. García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, Bernardo E, Pun-García A, García-Lunar I, et al. Neutrophil Stunning by Metoprolol Reduces Infarct Size. *Nat Commun.* 2017;8:14780. doi: 10.1038/ncomms14780.
10. Chen C, Cong BL, Wang M, Abdullah M, Wang XL, Zhang YH, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Myocardial Damage and Cardiac Dysfunction in Acute Coronary Syndrome Patients. *Integr Med Res.* 2018;7(2):192-9. doi: 10.1016/j.imr.2018.02.006.
11. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients After Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
12. Dey S, Kashav R, Kohli JK, Magoon R, ItiShri, Walian A, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Outcome After Elective Off-Pump CABG: A Retrospective, Single-Center Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(8):2397-404. doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.092.
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):618-51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-98. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.001.
15. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI Frame Count: A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation.* 1996;93(5):879-88. doi: 10.1161/01.cir.93.5.879.
16. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-6. doi: 10.1056/NEJM198504043121437.
17. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI Myocardial Perfusion Grade to Mortality After Administration of Thrombolytic Drugs. *Circulation.* 2000;101(2):125-30. doi: 10.1161/01.cir.101.2.125.
18. Harrell FE Jr, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the Yield of Medical Tests. *JAMA.* 1982;247(18):2543-6.
19. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the Added Predictive Ability of a New Marker: from Area Under the ROC Curve to Reclassification and Beyond. *Stat Med.* 2008;27(2):157-72; discussion:207-12. doi: 10.1002/sim.2929.
20. Akaike H. A New Look at the Statistical Model Identification. *IEEE Transactions on Automatic Control.* 1974;19:716-23. doi: 10.1109/TAC.1974.1100705.
21. Aho K, Derryberry D, Peterson T. Model Selection for Ecologists: The Worldviews of AIC and BIC. *Ecology.* 2014;95(3):631-6. doi: 10.1890/13-1452.1.
22. Burnham KP, Anderson DR. Practical Use of the Information-Theoretic Approach: Model Selection and Inference. Springer. 1998;75-117.
23. Koganti S, Karanasos A, Regar E, Rakhit RD. Association of Systemic Inflammatory Biomarkers with Morphological Characteristics of Coronary Atherosclerotic Plaque by Intravascular Optical Coherence Tomography. *Hellenic J Cardiol.* 2021;62(2):101-6. doi: 10.1016/j.hjc.2020.06.008.
24. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res.* 2017;120(4):736-43. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692.
25. Zhang S, Wan Z, Zhang Y, Fan Y, Gu W, Li F, et al. Neutrophil Count Improves the GRACE Risk Score Prediction of Clinical Outcomes in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):723-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.035.
26. Kurtul A, Yarlioglu M, Murat SN, Ergun G, Duran M, Kasapkar HA, et al. Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Angiographic Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2014;114(3):342-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.045.
27. Adamstein NH, MacFadyen JG, Rose LM, Glynn RJ, Dey AK, Libby P, et al. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Incident Atherosclerotic Events: Analyses from Five Contemporary Randomized Trials. *Eur Heart J.* 2021;42(9):896-903. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1034.
28. Li XT, Fang H, Li D, Xu FQ, Yang B, Zhang R, et al. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio with In-Hospital Major Adverse Cardiovascular Events and the Severity of Coronary Artery Disease Assessed by the Gensini Score in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(4):415-23. doi: 10.1097/CM9.0000000000000650.
29. Machado GP, Araujo GN, Maltauro D, Custodio J, Milan V, Wainstein M. Early vs. Late Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio for the Prediction of Adverse Outcomes in Patients with STEMI Undergoing Primary PCI. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):504-6. doi: 10.36660/abc.20200327.
30. Gok M, Kurtul A. A Novel Marker for Predicting Severity of Acute Pulmonary Embolism: Systemic Immune-Inflammation Index. *Scand Cardiovasc J.* 2021;55(2):91-6. doi: 10.1080/14017431.2020.1846774.
31. Erdoğan M, Erdöl MA, Öztürk S, Durmaz T. Systemic Immune-Inflammation Index is a Novel Marker to Predict Functionally Significant Coronary Artery Stenosis. *Biomark Med.* 2020;14(16):1553-61. doi: 10.2217/bmm-2020-0274.
32. Agus HZ, Kahraman S, Arslan C, Yildirim C, Erturk M, Kalkan AK, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Mortality in Infective Endocarditis. *J Saudi Heart Assoc.* 2020;32(1):58-64. doi: 10.37616/2212-5043.1010.
33. Huang J, Zhang Q, Wang R, Ji H, Chen Y, Quan X, et al. Systemic Immune-Inflammatory Index Predicts Clinical Outcomes for Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *Med Sci Monit.* 2019;25:9690-701. doi: 10.12659/MSM.919802.
34. Geng Y, Shao Y, Zhu D, Zheng X, Zhou Q, Zhou W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Sci Rep.* 2016;6:39482. doi: 10.1038/srep39482.



Um Novo Preditor de Risco no Infarto Agudo do Miocárdio. Ainda tem Lugar para Mais Um?

A New Risk Predictor in Acute Myocardial Infarction. Is There Still Room for One More?

Dalton Bertolim Précoma^{1,2} 

Angelina Caron Hospital Society,¹ Campina Grande do Sul, PR – Brasil

Sociedade Hospitalar Angelina Caron – Cardiologia,² Campina Grande do Sul, PR – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Índice de Inflamação Imune Sistêmica é Preditor de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

A cardiologia é uma das especialidades que tradicionalmente utiliza a evidência científica na prática diária, tanto na estratificação de risco como no diagnóstico, na terapêutica e no prognóstico. Um dos temas mais discutidos neste sentido, é a aterosclerose e a inflamação, despertando um grande interesse pelo contínuo conhecimento adquirido ao longo dos últimos dois séculos. Vários autores se destacam neste contexto histórico, por exemplo, Rudolf Virchow no século 19 que descreveu a associação da aterosclerose com a inflamação; Marchand em 1904 que sugeriu a relação entre a aterosclerose e o processo de obstrução das artérias e em 1908, Ignatowski, que observou a relação entre o colesterol da dieta e a aterosclerose. Ao longo destes últimos 100 anos, uma série de artigos elucidaram a sequência fisiopatogênica que hoje conhecemos. O entendimento da formação e a evolução da placa aterosclerótica, através de complexos mecanismos moleculares e da imunidade inata e adaptativa, que culminam com o infarto agudo do miocárdio (IAM) estão bem estabelecidos.¹⁻⁴ Em 1974, Friedman GD et al., descreveram o papel da contagem dos leucócitos no prognóstico do IAM,⁵ e na sequência, outros estudos destacaram a importância destas células no processo de deterioração e recuperação do miocárdio infartado.⁶⁻⁸ Nesta mesma linha de investigação, Coste MER et al., investigaram as citocinas em pacientes com infarto do miocárdio com supra de ST (IAMCSST) e a relação com a função ventricular. Observaram um balanço das citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, exceto da IL-6, sugerindo um risco inflamatório residual.⁹

Além destes aspectos relacionados com a placa aterosclerótica e a atividade inflamatória no IAM, outro processo relacionado com estas células chamadas imuno-inflamatórias, como as plaquetas, os leucócitos, os neutrófilos e os linfócitos, ganharam destaque inicialmente na área da

oncologia, ao ser descritos como um marcador prognóstico confiável na progressão de vários tumores malignos, pelo chamado “índice de imuno-inflamação sistêmica” (IIS). A revisão sistemática e metanálise de Zhong et al.,¹⁰ ressalta a importância deste índice na predição de sobrevida, sendo que elevadas taxas foram associadas a um pior prognóstico em tumores sólidos.¹⁰ Além das neoplasias, outros fatores alteram a IIS, tais como a idade, obesidade, diabetes tipo 2, estresse emocional, esteroides exógenos, hormônios sexuais endógenos, distúrbios hematológicos, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trauma.¹¹

As células brancas, como os leucócitos e neutrófilos, são abundantes e as primeiras a atuarem como pró-inflamatórias na área infartada. Já as plaquetas, participam do processo pró-inflamatório e pró-trombótico, além de outras ações a longo prazo na aterosclerose. Os linfócitos são células com características imunes cuja ação anti-inflamatória promove a proteção e a recuperação do tecido infartado ou as células já deterioradas. Por estas funções celulares principalmente na fase aguda do infarto, nos últimos anos, muitos autores relataram estes elementos celulares como valor prognóstico nas síndromes coronarianas agudas (SCA). Takahashi et al. em 2007 estudaram 116 casos de IAM da parede anterior, dentro das 12 primeiras horas, submetidos a angioplastia primária, com o objetivo de verificar o grau de acometimento microvascular do ventrículo esquerdo (VE). A análise multivariada demonstrou que o grau dos neutrófilos foi um preditor independente do acometimento microvascular após a angioplastia.¹²

Além da importância destes índices prognósticos, recentemente alguns estudos demonstraram o papel da terapêutica anti-inflamatória na redução de desfechos cardiovasculares. Como o estudo *The Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)* que demonstrou a redução dos desfechos maiores pelo tratamento anti-inflamatório com esta substância monoclonal com ação na interleucina-1 Beta, diminuindo níveis da proteína C reativa ultrasensível.¹³ Outro importante estudo, *Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)* demonstrou a redução de 23% dos desfechos maiores com a utilização da colchicina na doença coronariana crônica.¹⁴

Num estudo analisando estes três elementos celulares pela relação entre as plaquetas (P), os neutrófilos (N) e os linfócitos (L) - (IIS: P×N/L), Yang et al. descreveram este índice como preditor de risco independente, sendo superior aos fatores de risco tradicionais.¹⁵

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Infarto do Miocárdio/complicações; Aterosclerose; Mediadores da Inflamação; Placa Aterosclerótica; Colesterol.

Correspondência: Dalton Bertolim Précoma

Angelina Caron Hospital Society - 1150 Rod. do Caqui. CEP 83430-000, Campina Grande do Sul, PR – Brasil
E-mail: daltonprecoma@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220367>

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Saylik e Akbulut,¹⁶ relacionam o IIS, utilizando mesmo critério de Yang et al., estudando 843 pacientes portadores IAMCSST, submetidos a angioplastia primária. O índice elevado, foi associado com a idade avançada, maiores taxas de mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca, revascularização miocárdica e eventos cardiovasculares maiores. Eles concluíram que o IIS é um preditor independente. Este estudo ressalta que a utilização da relação das plaquetas, neutrófilos e linfócitos, é superior na predição de risco, do que a razão do neutrófilo-linfócito e à razão plaqueta-linfócito, utilizadas em outros estudos.^{17,18} Isto se deve provavelmente à associação de mecanismos compostos da resposta imuno-inflamatória na resposta da agressão principalmente pelos neutrófilos nos primeiros dias e da regeneração celular pela resposta imune e apoptótica dos linfócitos na sequência.¹⁹

Devemos considerar alguns aspectos metodológicos, pois o estudo foi retrospectivo, unicêntrico, sendo o acompanhamento por telefone ou registros hospitalares e certificados de óbito para a causa de morte. Além disso, não foram relatadas as medicações prévias utilizadas, como as estatinas, colchicina, corticoides, quimioterápicos e outras que possam influenciar nos resultados. Outro fato que poderia interferir na análise dos resultados, foi a coleta dos dados de mortalidade por telefone, prontuários e certificados de óbito. Porém, com os resultados baseados em exames de entrada do hospital e no método empregado, o estudo permitiu demonstrar que este índice de imuno-inflamação tem muita importância prognóstica, sendo facilmente incorporado na prática diária devido a seu baixo custo e facilidade de acesso.

Concluímos que o tema nos remete a “mais uma” ferramenta de estratificação de risco do infarto do miocárdio, de maneira prática e de baixo custo, que facilmente pode ser incorporada à nossa prática.

Referências

1. Virchow R. Cellular pathology. London: John Churchill; 1858. Apud Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2045-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
2. Mehta NJ, Khan LA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Tex Heart Inst J.* 2002;29(3):164-71. PMID: 12224718
3. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26. doi: 10.1056/NEJM1999011434002
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43. doi: 10.1161/hc0902.104353.
5. Friedman GD, Klatsky AL, Siegel AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1974;290(23):1275-8. DOI: 10.1056/NEJM197406062902302
6. Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1981;304(8):465-8 doi: 10.1056/NEJM198102193040806.
7. Schlant RC, Forman S, Stamler J, Carver PL. The natural history of coronary heart disease: prognostic factors after recovery from myocardial infarction in 2789 men. *Circulation.* 1982;66:401-14. doi: 10.1161/01.cir.66.2.401.
8. Ernst E, Hammehndt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA.* 1987;257: 2318-2321. PMID: 3553628
9. Coste MER, França CN, Izar MC, Teixeira D, Ishimura ME, Maugeri IL et al. Early changes in circulating interleukins and residual inflammatory risk after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 2020;115(6):1104-11. doi: 10.36660/abc.20190567.
10. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Jun 29;8(43):75381-8. doi: 10.18632/oncotarget.18856
11. Buonacera, A.; Stancanelli, B.; Colaci, M.; Malatino, L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(7):3636. doi: 10.3390/ijms23073636..
12. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H, et al. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2007 Jul 1;100(1):35-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.049.
13. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12):1119-31. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.049.
14. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
15. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230.
16. Saylik F e Akbulut T. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Major Cardiovascular Adverse Events in Patients with ST-Segment Elevated Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(1):14-22.
17. Li L, Ma Y, Geng X, Tan Z, Wang J, Cui C, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio relates to poor prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *Aging Clin Exp Res* 2021;33(3):619-624. doi: 10.1007/s40520-020-01555-7.
18. Dey S, Kashav S, Kohli JK, Magoon R, ItiShri, Walian A, Grover V. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Outcome After Elective Off-Pump CABG: A Retrospective, Single-Center Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(8):2397-404. doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.092.
19. Zhang S, Diao J, Qi C, Jin J, Li L, Gao X, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):75. doi: 10.1186/s12872-018-0812-6.



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

Impacto do Desconhecimento do Paciente e Fatores Socioeconômicos na Apresentação do Paciente à Intervenção Coronária Percutânea Primária

Impact of Patient Unawareness and Socioeconomic Factors on Patient Presentation to Primary Percutaneous Coronary Intervention

Mohamed Khalfallah,¹ Amany Allaithy,¹ Dina A. Maria¹

Tanta University,¹ Tanta – Egito

Resumo

Fundamento: O desconhecimento do paciente sobre o infarto agudo do miocárdio, suas complicações e os benefícios da revascularização precoce é um ponto crucial na determinação dos desfechos. Além disso, a relação entre fatores socioeconômicos e apresentação do paciente à intervenção coronária percutânea primária (ICPP) não foi totalmente estudada.

Objetivos: Nosso objetivo foi investigar se o desconhecimento do paciente e outros fatores socioeconômicos impactam na apresentação do paciente à ICPP.

Métodos: O estudo compreendeu 570 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) revascularizados por ICPP. Os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com o tempo total de isquemia (tempo desde o início dos sintomas do IAMCSST até a dilatação com balão); grupo I: Pacientes com apresentação precoce (1-12 horas). Grupo II: Pacientes com apresentação tardia (>12-24 horas). Fatores socioeconômicos, desfechos clínicos incluindo mortalidade e eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) foram avaliados em cada grupo. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Existem diferentes fatores socioeconômicos que afetam a apresentação do paciente à ICPP. A análise de regressão multivariada identificou os preditores socioeconômicos independentes da seguinte forma: baixa escolaridade - OR 4,357 (IC95% 1,087–17,47, $p=0,038$), isolamento social - OR 4,390 (IC95% 1,158–16,64, $p=0,030$) e desconhecimento sobre os benefícios da revascularização precoce - OR 4,396 (IC95% 1,652–11,69, $p=0,003$). A mortalidade e ECAM foram mais altas no grupo II.

Conclusão: O desconhecimento do paciente e o baixo nível socioeconômico foram associados à apresentação tardia para a ICPP, com desfechos mais adversos.

Palavras-chave: Fatores Socioeconômicos; Intervenção Coronária Percutânea; Infarto do Miocárdio.

Abstract

Background: Patient unawareness about acute myocardial infarction, its complications and the benefits of early revascularization is a crucial point that determines the outcomes. Moreover, the relationship between socioeconomic factors and patient presentation to primary percutaneous coronary intervention (PPCI) has not been fully studied.

Objectives: Our objective was to investigate whether or not patient unawareness and other socioeconomic factors impact patient presentation to PPCI.

Methods: The study comprised 570 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) revascularized by PPCI. The patients were classified into two groups according to the total ischemia time (the time from STEMI symptom onset to balloon dilatation); group I: Patients with early presentation (1-12 hours). Group II: Patients with late presentation (>12-24 hours). Socioeconomic factors, clinical outcomes including mortality and major adverse cardiac events (MACE) were evaluated in each group. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: There are different socioeconomic factors affecting patient presentation to PPCI. Multivariate regression analysis identified the independent socioeconomic predictors as following: low educational level - OR 4.357 (CI95% 1.087–17.47, $p=0.038$), social isolation - OR 4.390 (CI95% 1.158–16.64, $p=0.030$) and unawareness about the benefits of early revascularization - OR 4.396 (CI95% 1.652–11.69, $p=0.003$). Mortality and MACE were higher in group II.

Correspondência: Mohamed Khalfallah •

Faculdade de Medicina, Tanta University – 31Elgeish street, Tanta – Egito

E-mail: khalfallah@yahoo.com

Artigo recebido em 14/06/2021, revisado em 31/08/2021, aceito em 10/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210521>

Conclusion: Patient unawareness and low socioeconomic status were associated with late presentation to PPCI with more adverse outcomes.

Keywords: Socioeconomic Factors; Percutaneous Coronary Intervention; Myocardial Infarction.

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

Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Entretanto, os avanços na terapia trombolítica e na intervenção coronária percutânea primária (ICPP) têm permitido que a grande maioria dos pacientes sobreviva.¹ Pacientes com IAM enfrentam várias dificuldades que podem influenciar sua capacidade de manejar sua condição de forma otimizada. Em primeiro lugar, o desconhecimento do paciente sobre a natureza da doença, suas complicações e os benefícios da revascularização precoce. Além disso, fatores socioeconômicos como educação, emprego e moradia podem afetar a saúde de uma pessoa. Da mesma forma, barreiras financeiras podem levar à não-adesão a tratamentos e recomendações médicas essenciais.² A privação social impacta na incidência de doenças cardiovasculares; além disso, a sobrevivência é reduzida após o IAM em pacientes provenientes de meios sociais desfavorecidos.³ As pessoas privadas de um ou mais desses fatores podem ter dificuldade de acesso aos cuidados de saúde, o que pode influenciar sua saúde e bem-estar geral.

O infarto agudo do miocárdio é uma situação de emergência que requer decisões e intervenções rápidas. A ICPP é um método altamente recomendado para restaurar o fluxo sanguíneo rapidamente em pacientes com IAM, com o objetivo de minimizar a necrose miocárdica e melhorar a sobrevivência.⁴ Os desfechos da ICPP não dependem apenas da experiência dos operadores ou da capacidade dos centros de ICP, que representam apenas uma pequena porcentagem dos desfechos da ICPP. Entretanto, há muitos fatores esquecidos que afetam os desfechos relacionados ao desconhecimento do paciente e fatores socioeconômicos que determinam a apresentação precoce ou tardia do paciente após o início dos sintomas do IAM. No presente estudo, nosso objetivo foi investigar o impacto do desconhecimento do paciente sobre a natureza do IAM e os diferentes fatores socioeconômicos que podem afetar a apresentação do paciente à ICPP.

Métodos

O presente estudo é um estudo de coorte prospectivo, com o objetivo de investigar o impacto de diferentes fatores socioeconômicos na apresentação do paciente à ICPP. O estudo foi realizado em uma amostra de conveniência de pacientes adultos com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), submetidos à revascularização por ICPP em nosso Departamento Cardiovascular, no *Tanta University Hospital*, que é um centro terciário para população de toda a província, com capacidade para emergência e alta taxa de fluxo. O perfil da população local é uma mistura de uma pequena porcentagem de indivíduos com educação superior e a maioria da população do país, que tem baixo nível de escolaridade. Os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com o tempo

total de isquemia (tempo desde o início dos sintomas do IAM até a dilatação com balão); grupo I: Pacientes com apresentação precoce (1-12 horas). Grupo II: Pacientes com apresentação tardia (>12-24 horas). O consentimento informado foi obtido de todos os participantes nesta pesquisa. Cada paciente possuía um número de código designado para o seu número de telefone e endereço. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Local e foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki II. O IAMCSST foi definido pelos sintomas característicos de dor torácica típica, bem como por uma elevação do segmento ST de 1 mm nas derivações inferiores, ou elevação do segmento ST de 2 mm nas derivações torácicas anteriores em duas derivações contíguas, ou um novo, ou presumivelmente novo, bloqueio de ramo esquerdo.⁵ Pacientes com IAMCSST que receberam terapia trombolítica ou cirurgia de revascularização miocárdica ou se apresentaram tardiamente após 24 horas e pacientes com IAMSSST foram excluídos do estudo.

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese completa, especialmente em relação à presença de diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão e tabagismo atual. O histórico de infarto do miocárdio prévio, acidente vascular cerebral e doenças arteriais periféricas prévias foi avaliado. O início da dor torácica antes da hospitalização foi determinado, sendo calculado o intervalo de tempo entre o início da dor torácica até a dilatação com balão. Foram questionados o histórico de uso de medicamentos e sua adesão, incluindo medicamentos anti-hipertensivos, redutores de colesterol e antiplaquetários. Também foi avaliado o status socioeconômico dos pacientes, incluindo nível de escolaridade, renda, isolamento social, estado civil, situação profissional. O Inventário de Depressão de Beck foi utilizado, que consiste em uma medida autorreferida de 21 perguntas sobre a gravidade dos sintomas depressivos, com o escore variando de 0 a 64, onde o normal varia de 0 a 10 e escores de 11 ou mais indicam depressão clínica potencial.⁶ Além disso, outros fatores que podem afetar os resultados foram avaliados, incluindo se o paciente tinha seguro-saúde, início de dor torácica durante a noite, morar longe de prestadores de cuidados de saúde e, finalmente, conscientização sobre os benefícios da revascularização precoce.

Um exame clínico completo, eletrocardiograma de superfície de doze derivações e ecocardiograma transtorácico foram realizados em todos os pacientes. Investigações laboratoriais de rotina foram realizadas em todos os pacientes, incluindo medidas dos níveis de hemoglobina sérica, glicemia aleatória, creatinina sérica e CK-MB. Na hospitalização, os pacientes receberam quatro comprimidos mastigáveis de 300 mg de ácido acetilsalicílico, 600 mg de clopidogrel ou 180 mg de ticagrelor, além de heparina não fracionada por via intravenosa. A ICPP foi realizada por via transfemoral ou transradial, de acordo com a preferência do operador. Dois intervencionistas experientes avaliaram

um conjunto de parâmetros, incluindo o vaso culpado, comprimento da lesão-alvo, grau de fluxo TIMI antes e após a ICPP, carga do trombo (leve, moderada ou alta). O uso do cateter de aspiração e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foram registrados. O escore de fluxo TIMI foi definido pelo grau de fluxo na artéria coronária epicárdica. Os graus TIMI foram avaliados como (grau 0) = ausência completa de fluxo além do ponto de obstrução; (grau 1) = algum material de contraste flui distalmente à obstrução, mas a opacificação arterial completa não é alcançada; (grau 2) = opacificação tardia de todo o artéria e (grau 3) = visualização imediata e completa de toda a artéria.⁷

Os desfechos de interesse neste estudo foram a ocorrência de mortalidade ou eventos cardiovasculares maiores, incluindo parada cardíaca, insuficiência cardíaca e choque cardiogênico, que é definido como hipotensão persistente com pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg por pelo menos trinta minutos, com características de hipoperfusão tecidual apesar da administração adequada de fluidos.⁸ A nefropatia induzida por contraste é definida como um aumento relativo ($\geq 25\%$) ou absoluto ($\geq 0,5$ mg/dl) na creatinina sérica dos níveis basais até o período de três dias após a exposição ao meio de contraste.⁹ A ocorrência de acidente vascular cerebral, revascularização repetida e reinfarto, definido como recorrência de sintomas isquêmicos com novas alterações eletrocardiográficas sugestivas de reinfarto, foi avaliada. Sangramento maior (sangramento que exigiu internação prolongada ou queda de hemoglobina de pelo menos 3 g/dL) foi registrada.¹⁰ O fenômeno de *no-reflow* ocorre se o fluxo TIMI na artéria for ≤ 2 , apesar da dilatação bem-sucedida e ausência de dissecação, espasmo ou embolização distal observados angiograficamente após a conclusão do procedimento.¹¹

Análise estatística

A análise estatística foi executada utilizando-se o software SPSS 23 (SPSS Inc. Versão 2015, IBM SPSS Statistics for Windows, versão 23, Armonk, NY: IBM Corp.). A normalidade de cada variável foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados quantitativos foram expressos como média $\pm$ desvio padrão. Os dados qualitativos foram expressos como frequência e porcentagem. O teste *t* de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar variáveis quantitativas com distribuição normal. O teste qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para estudar a associação entre as variáveis qualitativas. Sempre que qualquer uma das células esperadas fosse menor que cinco, utilizou-se o teste exato de Fisher. A análise de sobrevivência foi realizada utilizando-se a estatística de Kaplan-Meier com teste de *log-rank* para expressar a significância. A análise de regressão logística multivariada foi realizada para detectar os preditores socioeconômicos independentes que afetam a apresentação do paciente à ICPP. O valor de *p* bilateral $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

O presente estudo foi realizado com 570 pacientes com IAMCSST e submetidos à revascularização por ICPP. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com o tempo total de isquemia: grupo I: 280 pacientes (49,1%)

com apresentação precoce (1-12 horas). Grupo II: 290 pacientes (50,9%) com apresentação tardia ($> 12-24$ horas). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à idade, distribuição por gênero, presença de hipertensão, dislipidemia e tabagismo atual. O número de pacientes com fibrilação atrial no grupo II foi significativamente maior do que no grupo I. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi significativamente maior no grupo I do que no grupo II. Em relação aos resultados laboratoriais, os níveis de CK-MB e creatinina sérica foram significativamente menores no grupo I do que no grupo II, como mostrado na Tabela 1.

Em relação à situação socioeconômica dos pacientes, seguimento médico, adesão à medicação e conscientização sobre os benefícios da revascularização precoce foram comparados. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao número de pacientes atendidos por médico especialista no ano anterior, sendo maior no grupo I. Além disso, o número de pacientes aderentes ao tratamento médico também foi significativamente maior neste grupo. O número de pacientes que sofreu isolamento social foi maior no grupo II do que no grupo I. O número de pacientes com baixo nível de escolaridade foi significativamente maior no grupo II do que no grupo I. Quanto à conscientização dos pacientes sobre os benefícios da revascularização precoce, o número de pacientes conscientes disso foi significativamente maior no grupo I do que no grupo II. O número de pacientes com início dos sintomas durante a noite foi maior no grupo II e o número de pacientes que moravam longe de prestadores de serviços de saúde também foi maior no grupo II, como mostrado na Tabela 2.

Em relação aos resultados angiográficos, a carga do trombo na lesão do vaso culpado foi significativamente maior no grupo II do que no grupo I. Além disso, a necessidade de uso de cateter de aspiração e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa também foi maior no grupo II. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação ao fluxo TIMI inicial, ao comprimento da lesão ou ao vaso culpado, embora o fluxo TIMI pós-procedimento tenha apresentado diferença estatisticamente significativa, com maior incidência de *no-reflow* no grupo II, como mostrado na Tabela 3.

Em relação aos desfechos, a mortalidade foi significativamente maior no grupo II do que no grupo I. A incidência de choque cardiogênico foi significativamente maior no grupo II do que no grupo I. O número de pacientes com insuficiência cardíaca foi maior no grupo II do que no grupo I. Além disso, a ocorrência do fenômeno de *no-reflow* foi significativamente maior no grupo II do que no grupo I, como mostrado na Tabela 4 e na Figura 1.

A análise de regressão multivariada foi realizada para identificar os preditores socioeconômicos independentes que afetam a apresentação do paciente à ICPP, como mostrado na Tabela 5, com os seguintes resultados: nível de escolaridade - OR 4,357 (IC95% 1,087–17,47, $p=0,038$), isolamento social - OR 4,390 (IC95% 1,158–16,64, $p=0,030$) e conscientização sobre os benefícios da revascularização precoce - OR 4,396 (IC95% 1,652–11,69, $p=0,003$).

Tabela 1 – Características basais, dados ecocardiográficos e laboratoriais de todos os pacientes de ambos os grupos

	Grupo I (n=280) (1-12 horas)	Grupo II (n=290) (12-24 horas)	Valor de p
Idade, anos	57,16±12,01	56,60±12,06	0,574
Sexo masculino, n (%)	139 (49,6%)	146 (50,3%)	0,867
Tabagismo, n (%)	74 (26,4%)	79 (27,2%)	0,827
Hipertensão, n (%)	94 (33,6%)	91 (31,4%)	0,576
Diabetes mellitus, n (%)	84 (30,0%)	91 (31,4%)	0,721
Dislipidemia, n (%)	97 (34,6%)	106 (36,6%)	0,634
IM anterior, n (%)	22 (7,9%)	27 (9,3%)	0,536
AVC anterior, n (%)	9 (3,2%)	8 (2,8%)	0,749
Doença vascular periférica, n (%)	36 (12,9%)	35 (12,1%)	0,776
Fibrilação atrial, n (%)	24 (8,6%)	41 (14,1%)	0,037*
IMC, (kg/m ²)	25,26±4,01	25,42±4,36	0,638
Uso de medicação anti-hipertensiva, n (%)	84 (30,0%)	76 (26,2%)	0,314
Uso de medicamentos para baixar o colesterol, n (%)	76 (27,1%)	77 (26,6%)	0,873
Uso de medicação antiplaquetária, n (%)	97 (34,6%)	89 (30,7%)	0,314
PA Sistólica, mmHg	125,3±17,85	124,1±20,9	0,462
PA Diastólica, mmHg	77,50±8,20	76,26±9,50	0,096
FEVE, (%)	47,50±4,65	45,86±6,46	0,001*
Hemoglobina, g/dL	11,56±1,48	11,61±1,46	0,646
Glicemia no sangue aleatória, mg/dL	162,5±43,8	160,6±49,9	0,621
Creatinina sérica, mg/dL	1,036±0,23	1,093±0,24	0,006*
CK-MB, U/L	72,53±33,07	81,98±43,47	0,004*
Volume do agente de contraste, (ml)	184,2±69,9	182,2±65,3	0,728

IM: infarto do miocárdio; IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CK-MB: creatina quinase banda miocárdica;

*: valor de p significante.

A curva de Kaplan Meier foi utilizada, mostrando a sobrevida cumulativa em pacientes de ambos os grupos, como mostrado na Figura 2.

Discussão

O infarto agudo do miocárdio é uma condição de emergência que requer rápida decisão de procurar orientação médica para revascularização precoce e resgate do músculo cardíaco da necrose. Embora a ICPP seja o padrão-ouro para o tratamento de pacientes com IAMCSST, sua principal limitação é o atraso na sua realização. O manejo contemporâneo do IAMCSST é realizado em torno de terapias de reperfusão precoce para reduzir o tamanho do infarto e otimizar os resultados.¹² A duração da isquemia é um determinante-chave do tamanho do infarto, uma vez que a morte do miócito é diretamente proporcional à duração da oclusão da artéria coronária.¹³ Portanto, o benefício na sobrevida da desobstrução da artéria coronária ocluída está fundamentalmente relacionado ao tempo muito precoce no curso da apresentação do IAMCSST.¹⁴ Assim, no presente estudo, dividimos os pacientes em dois grupos de acordo com o tempo total de isquemia, considerado a pedra angular para

os resultados da ICPP. Embora seja altamente recomendado que o tempo total de isquemia seja encurtado em pacientes com IAMCSST, ele pode variar de acordo com o conhecimento do paciente sobre a doença e outros diferentes fatores socioeconômicos que determinam a apresentação precoce ou tardia aos provedores de serviços de saúde. Embora a política de saúde do estado tenha sido aprimorada nos anos anteriores, com a integração de diferentes modelos de política de saúde, incluindo o programa (*stent for life*) no qual a ICPP está disponível gratuitamente para todo paciente com IAM, independentemente de sua condição socioeconômica, bem como pela integração da Rede de Atendimento de Emergência-CATH-LAB, decidimos investigar os diferentes fatores socioeconômicos e outros fatores relacionados que podem impactar a apresentação do paciente na ICPP.

Neste estudo, os pacientes com apresentação tardia (grupo II) apresentaram um aumento dos níveis da enzima CK-MB, o que indica um aumento da necrose miocárdica devido à longa duração da isquemia, refletindo também na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, significativamente menor neste grupo do que no grupo I. Essa diminuição da fração de ejeção pode levar a desfechos adversos, como observado por Ng et al.,¹⁵ que estudaram 2.648 pacientes com IAMCSST

Tabela 2 – Fatores socioeconômicos de todos os pacientes em ambos os grupos

	Grupo I (n=280) (1-12 horas)	Grupo II (n=290) (12-24 horas)	Valor de p
Consultou um especialista médico no ano anterior, n(%)	193 (68,9%)	113 (39,0%)	0,001*
Adesão ao tratamento médico, n (%)	159 (56,8%)	121 (41,7%)	0,001*
Categoria de renda			
Renda alta, n (%)	88 (31,4%)	77 (26,6%)	0,199
Renda baixa, n (%)	192 (68,6%)	213(73,4%)	
Nível de escolaridade			
Bacharelado ou superior, n (%)	119 (42,5%)	88 (30,3%)	0,003*
Ensino médio ou inferior, n (%)	161 (57,5%)	202 (69,7%)	
Isolamento social			
Mora acompanhado, n (%)	248 (88,6%)	228 (78,6%)	0,001*
Mora sozinho, n (%)	32 (11,4%)	62 (21,4%)	
Inventário de depressão de Beck			
Normal, n (%)	247 (88,2%)	250 (86,2%)	0,473
Anormal, n (%)	33 (11,8%)	40 (13,8%)	
Estado civil			
Casado, n (%)	188 (67,1%)	177 (61,0%)	0,129
Separado/Divorciado/ Solteiro/	92 (32,9%)	113 (39,0%)	
Viúva/Viúvo, n (%)			
Situação de emprego			
Empregado, n (%)	173 (61,8%)	170 (58,6%)	0,718
Aposentado, n (%)	50 (17,9%)	54 (18,6%)	
Desempregado, n (%)	57 (20,4%)	66 (22,8%)	
Consciente dos benefícios da revascularização precoce, n (%)	179(63,9%)	103 (35,5%)	0,001*
Início da dor torácica durante a noite, n (%)	112 (40,0%)	148 (51,0%)	0,008*
Plano de Saúde, n (%)	89 (31,8%)	81 (27,9%)	0,315
Mora longe dos prestadores de serviços de saúde, n(%)	33 (11,8%)	52 (17,9%)	0,039*

*: Valor de p significativa.

divididos em três grupos de acordo com a função ventricular esquerda: (1) FEVE gravemente comprometida <40%; (2) FEVE moderadamente comprometida 40-50%; e (3) FEVE normal ≥ 50 %, concluindo que os eventos adversos estão acentuadamente aumentados naqueles com FEVE <40%.

A análise de diferentes fatores socioeconômicos no presente estudo mostrou que o número de pacientes com baixo nível de escolaridade era significativamente maior no grupo II, assim como o número de pacientes que sofriam de isolamento social e moravam sozinhos era maior neste grupo. Além disso, a conscientização dos pacientes sobre os benefícios da revascularização precoce foi significativamente menor nesse grupo, sugerindo as consequências da busca tardia por atendimento médico. Além disso, o número de pacientes do grupo II atendidos por médico especialista no ano anterior e de pacientes aderentes ao tratamento médico foi significativamente

menor neste grupo. Em concordância com nossos resultados, Schröder et al.,¹⁶ observaram que pacientes com maior nível socioeconômico tinham mais conhecimentos sobre o tratamento médico e conseguiam utilizar os prontuários para obter mais informações, enquanto os pacientes com baixo nível socioeconômico parecem não ter conhecimentos sobre o tratamento e têm dificuldade em compreender as informações que lhes são fornecidas. Além disso, o estudo de Roth et al.,¹⁷ que estudou o papel do ambiente socioeconômico nos desfechos médicos após IAM e incluiu 870 pacientes com IAMCSST submetidos à ICPP no General Hospital of Vienna, demonstrou uma associação entre a distribuição de nível socioeconômico e fatores de risco convencionais, os quais, por sua vez, mostraram um impacto significativo na sobrevivência de pacientes com IAMCSST. Em concordância com nossos resultados, Jones et al.¹⁸ estudaram 13.770 pacientes consecutivos submetidos

Tabela 3 – Resultados angiográficos de todos os pacientes de ambos os grupos

	Grupo I (n=280) (1-12 horas)	Grupo II (n=290) (12-24 horas)	Valor de p
Intervalo desde o início dos sintomas até o PCM, (horas)	7,61±2,71	18,34±3,41	0,001*
Intervalo do PCM até a dilatação com balão, (minutos)	63,98±19,50	64,04±19,45	0,971
Fluxo TIMI inicial			
0-2	246 (87,9%)	265 (91,4%)	0,168
3	34 (12,1%)	25 (8,6%)	
Fluxo TIMI pós-procedimento			
0	2 (0,7%)	7 (2,4%)	0,027*
1	8 (2,9%)	18 (6,2%)	
2	13 (4,6%)	22 (7,6%)	
3	257 (91,8%)	243(83,8%)	
Carga trombótica			
Baixa	147 (52,5%)	116 (40,0%)	0,010*
Moderada	85 (30,4%)	106 (36,6%)	
Alta	48 (17,1%)	68 (23,4%)	
Cateter de aspiração	22 (7,9%)	39 (13,4%)	0,031*
Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa	26 (9,3%)	48 (16,6%)	0,010*
Tipo de reperusão			
Angioplastia com balão	8 (2,9%)	14 (4,8%)	0,466
Stenting direto	56 (20,0%)	55 (19,0%)	
Colocação de stent após pré-dilatação	216 (77,1%)	221 (76,2%)	
Comprimento da lesão, mm	21,39±5,40	20,73±5,25	0,143
Vaso culpado			
ACE, n (%)	6 (2,1%)	7 (2,4%)	0,829
ADA, n (%)	111 (39,6%)	121 (41,7%)	0,613
CX, n (%)	85 (30,4%)	90 (31,0%)	0,861
Artéria coronária direita, n (%)	78 (27,9%)	72 (24,8%)	0,412

PCM: primeiro contato médico; TIMI: trombólise no infarto do miocárdio; ACE: artéria coronária esquerda; ADA: Artéria descendente anterior; CX: artéria circumflexa; *: valor de p significativo.

Tabela 4 – Resultados da intervenção coronária percutânea primária

	Grupo I (n=280) (1-12 horas)	Grupo II (n=290) (12-24 horas)	Valor de p
Mortalidade, n (%)	7 (2,5%)	17 (5,9%)	0,046*
Choque cardiogênico, n (%)	15 (5,4%)	30 (10,3%)	0,027*
Parada cardíaca, n (%)	16 (5,7%)	12 (4,1%)	0,384
Nefropatia induzida por contraste, n (%)	26 (9,3%)	34 (11,7%)	0,343
Insuficiência cardíaca, n (%)	23 (8,2%)	42 (14,5%)	0,019*
Sangramento maior, n (%)	2 (0,7%)	5 (1,7%)	0,274
Reinfarto, n (%)	4 (1,4%)	6 (2,1%)	0,560
Revascularização de repetição, n (%)	4 (1,4%)	7 (2,4%)	0,393
Acidente vascular cerebral, n (%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	0,682
Fenômeno de <i>no-reflow</i> , n (%)	25 (8,9%)	47 (16,2%)	0,009*

*: valor de p significante.

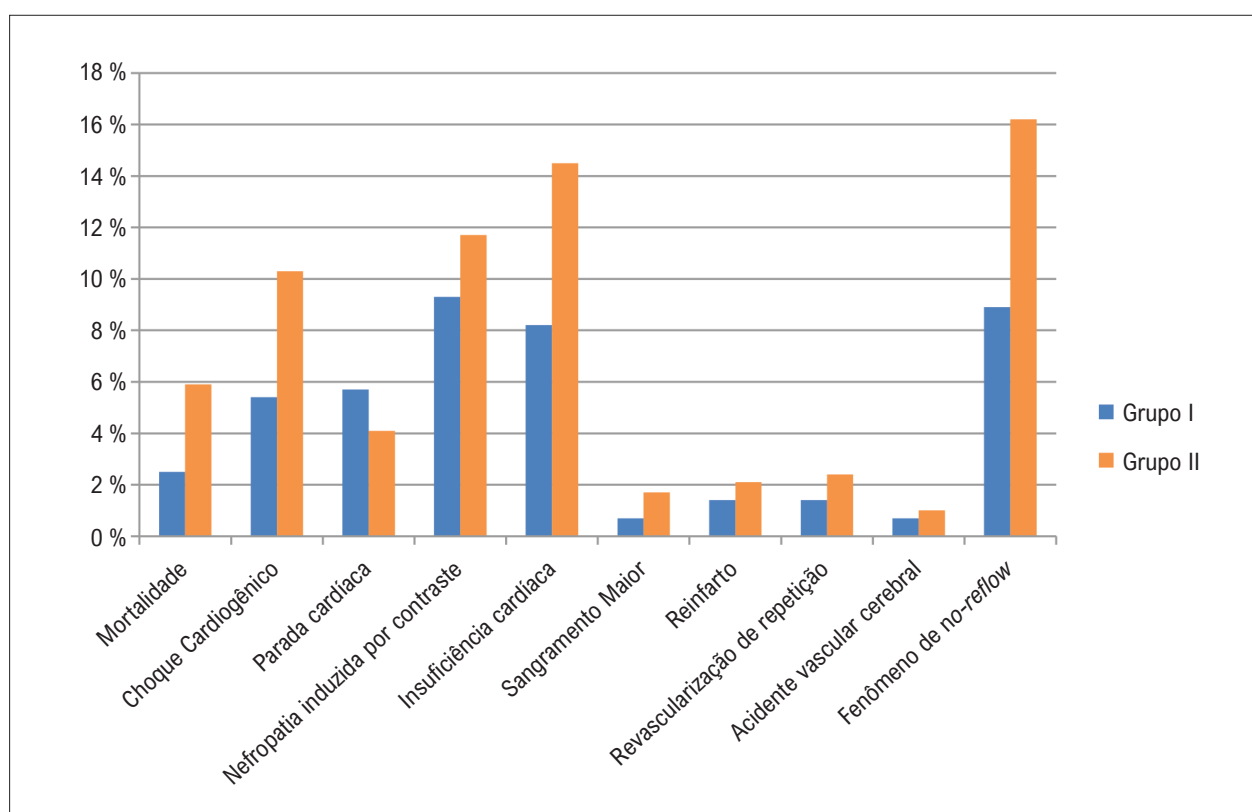


Figura 1 – Resultados da intervenção coronária percutânea primária de ambos os grupos.

Tabela 5 – Análise da regressão multivariada para preditores independentes socioeconômicos que afetam a apresentação do paciente à ICPP

	Análise multivariada		Valor de p
	OR	(IC95%)	
Consultou um médico especialista no ano anterior	2,364	0,866–6,450	0,093
Adesão ao tratamento médico	1,237	0,436–3,511	0,689
Nível de escolaridade	4,357	1,087–17,47	0,038*
Isolamento social	4,390	1,158–16,64	0,030*
Consciente do benefício da revascularização precoce	4,396	1,652–11,69	0,003*
Início da dor torácica durante a noite	1,707	0,493–5,909	0,398
Mora longe dos prestadores de serviços de saúde	1,001	0,279–3,598	0,999

*: valor de p significativo.

à ICPP em um único centro entre 2005 e 2011, e relataram várias razões possíveis pelas quais o status socioeconômico pode influenciar os resultados da ICPP, observando que o isolamento social foi visto de forma cada vez mais frequente nos indivíduos de baixo nível socioeconômico e tem sido associado a piores desfechos após o IAM. Além disso, Kareem et al.¹⁹ que investigaram o impacto do nível socioeconômico sobre eventos cardíacos adversos após angioplastia coronariana, concluíram que o baixo nível socioeconômico estava associado a menor adesão à medicação e maior mortalidade após a ICP. Outro fator

importante observado no presente estudo é que o número de pacientes que apresentou início da dor torácica durante o horário noturno foi significativamente maior no grupo II. Analisando este grupo em maiores detalhes, verificou-se que se os pacientes estivessem cientes da natureza do IAM, eles teriam chamado a ambulância durante o horário noturno para encaminhamento ao hospital e revascularização precoce por ICPP, ao invés de ficar em casa e esperar para ir ao hospital pela manhã. Isso reflete a relutância dos pacientes em procurar ajuda médica durante a noite devido ao seu desconhecimento.

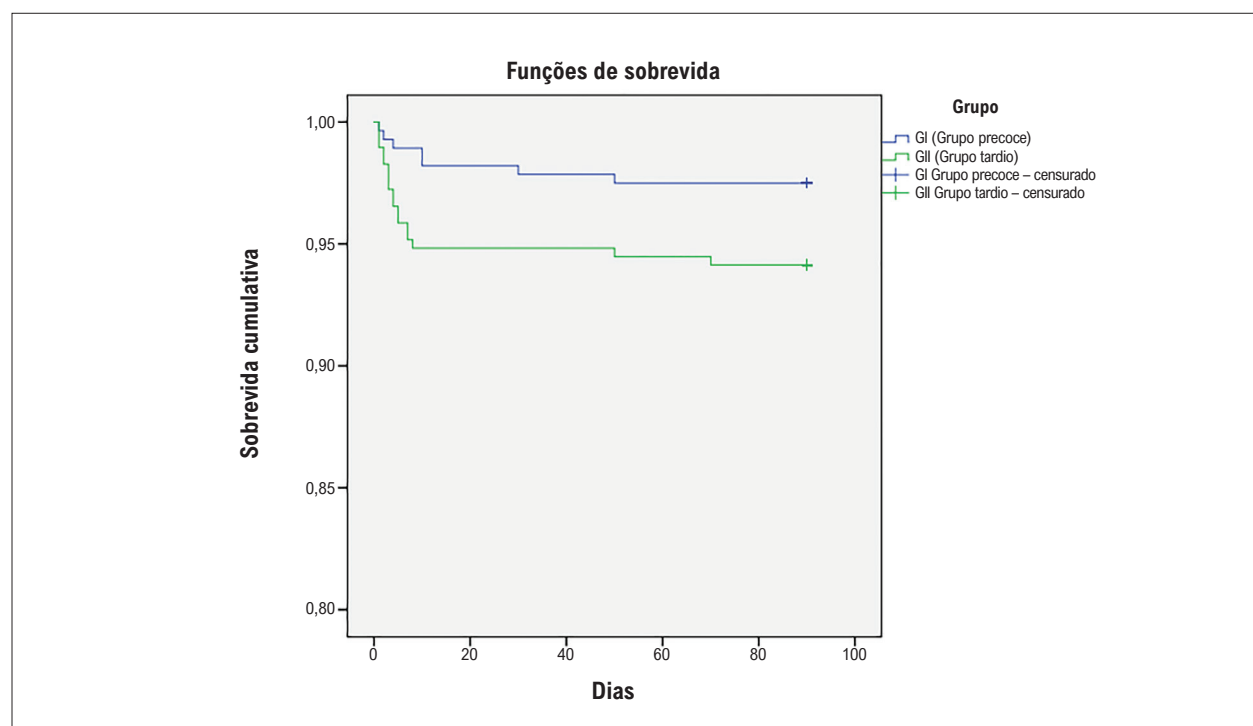


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier mostrando sobrevida cumulativa em pacientes dos grupos de apresentação precoce e tardia.

No presente estudo, os pacientes do grupo II tiveram maior incidência do fenômeno *no-reflow* do que os pacientes do grupo I. Brosh et al.²⁰ também relataram diferença significativa no tempo porta-balão em pacientes com e sem o fenômeno *no-reflow*. ($p=0,000$). Além disso, Yip et al.²¹ demonstraram que a taxa de *no-reflow* foi menor em pacientes que foram reperfundidos em menos de 4 horas, e Kirma et al.¹¹ verificaram que a reperfunção tardia > 6 horas estava correlacionada com o fenômeno de *no-reflow* ($p<0,05$), o que está de acordo com nossos resultados. Nos estágios iniciais do IAM, o trombo é rico em trombócitos e é mais fácil de ser tratado com farmacoterapia adjuvante. Além disso, a reperfunção tardia resulta em um trombo intracoronário bem-organizado e, portanto, reduz a probabilidade de atingir o fluxo TIMI 3.^{22,23}

Os desfechos após ICPP foram piores no grupo II, já que a mortalidade e os eventos cardíacos adversos maiores foram significativamente maiores neste grupo do que no grupo I. O choque cardiogênico continua sendo a causa mais comum de morte em pacientes hospitalizados com IAMCSST. A incidência de pacientes com choque cardiogênico foi significativamente maior no grupo II (10,3%) em comparação com o grupo I (5,4%). A razão subjacente pode ser a maior necrose celular que ocorre em pacientes com IAMCSST com apresentação mais tardiamente. Assim, níveis maiores de CK-MB foram encontrados no grupo II. O choque cardiogênico tem uma frequência em torno de 7-10%.^{24,25} Está associada a sinais clínicos de hipoperfusão, que incluem diminuição do débito urinário e vasoconstrição periférica. Além disso, a ocorrência de fibrilação atrial foi significativamente maior no grupo II. A fibrilação atrial pode levar à queda do débito cardíaco com

maior comprometimento hemodinâmico.^{26,27} Além disso, os níveis de creatinina sérica foram significativamente maiores no grupo II; todos esses fatores aumentam a possibilidade de nefropatia induzida por contraste que, por sua vez, piora os desfechos e aumenta a mortalidade, apesar dos avanços nas estratégias farmacológicas, mecânicas e de reperfunção.²⁸⁻³¹

Conclusões

O desconhecimento do paciente sobre a natureza do IAM, suas complicações e os benefícios da revascularização precoce e o baixo nível socioeconômico dos pacientes foram associados à apresentação tardia da ICPP. Os preditores socioeconômicos independentes que afetaram a apresentação da ICPP no presente estudo foram baixo nível de escolaridade, isolamento social e desconhecimento dos benefícios da revascularização precoce.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Khalfallah M; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Khalfallah M, Allaithy A, Maria DA.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculty of Medicine, Tanta University. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *JAMA*. 2000;283(20):2686-92. doi: 10.1001/jama.283.20.2686.
- Denvir MA, Lee AJ, Rysdale J, Walker A, Eteiba H, Starkey IR, et al. Influence of Socioeconomic Status on Clinical Outcomes and Quality of Life after Percutaneous Coronary Intervention. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(12):1085-8. doi: 10.1136/jech.2005.044255.
- Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Socioeconomic Status and Ischaemic Heart Disease Mortality in Middle-Aged Men: Importance of the Duration of Follow-Up. The Copenhagen Male Study. *Int J Epidemiol*. 2001;30(2):248-55. doi: 10.1093/ije/30.2.248.
- Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in Community Mortality due to Coronary Heart Disease. *Am Heart J*. 2006;151(2):501-7. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.024.
- Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the Initial 12-lead Electrocardiographic Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(4):275-83. doi: 10.1053/euhj.1999.1748.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
- TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I Findings. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6. doi: 10.1056/NEJM198504043121437.
- van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(16):e232-68. doi: 10.1161/CIR.0000000000000525.
- Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy Induced by Contrast Media: Pathogenesis, Risk Factors and Preventive Strategies. *CMAJ*. 2005;172(11):1461-71. doi: 10.1503/cmaj.1040847.
- Rao SV, McCoy LA, Spertus JA, Krone RJ, Singh M, Fitzgerald S, et al. An Updated Bleeding Model to Predict the Risk of Post-Procedure Bleeding Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Report Using an Expanded Bleeding Definition from the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(9):897-904. doi: 10.1016/j.jcin.2013.04.016.
- Kirma C, Izgi A, Dundar C, Tanalp AC, Oduncu V, Aung SM, et al. Clinical and Procedural Predictors of No-Reflow Phenomenon after Primary Percutaneous Coronary Interventions: Experience at a Single Center. *Circ J*. 2008;72(5):716-21. doi: 10.1253/circj.72.716.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation: The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Reimer KA, Jennings RB. The "Wavefront Phenomenon" of Myocardial Ischemic cell Death. II. Transmural Progression of Necrosis Within the Framework of Ischemic Bed Size (Myocardium at Risk) and Collateral flow. *Lab Invest*. 1979;40(6):633-44.
- Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early Thrombolytic Treatment in Acute Myocardial Infarction: Reappraisal of the Golden Hour. *Lancet*. 1996;348(9030):771-5. doi: 10.1016/S0140-6736(96)02514-7.
- Ng VG, Lansky AJ, Meller S, Witzensbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. The Prognostic Importance of left Ventricular Function in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The HORIZONS-AMI Trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(1):67-77. doi: 10.1177/2048872613507149.
- Schröder SL, Fink A, Richter M. Socioeconomic Differences in Experiences with Treatment of Coronary Heart Disease: A Qualitative Study from the Perspective of Elderly Patients. *BMJ Open*. 2018;8(11):e024151. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024151.
- Roth C, Berger R, Kuhn M. The Role of the Socio-Economic Environment on Medical Outcomes after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *BMC Public Health*. 2019;19(1):630. doi: 10.1186/s12889-019-6966-z.
- Jones DA, Howard JP, Rathod KS, Gallagher SM, Knight CJ, Jain AK, et al. The Impact of Socio-Economic Status on All-Cause Mortality after Percutaneous Coronary Intervention: An Observational Cohort Study of 13,770 Patients. *EuroIntervention*. 2015;10(10):e1-8. doi: 10.4244/EIJV10I10A196.
- Kareem H, Shetty PN, Devasia T, Karkala YR, Paramasivam G, Guddattu V, et al. Impact of Socioeconomic Status on Adverse Cardiac Events after Coronary Angioplasty: A Cohort Study. *Heart Asia*. 2018;10(2):e010960. doi: 10.1136/heartasia-2017-010960.
- Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, et al. Effect of No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction on Six-Month Mortality. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):442-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.054.
- Yip HK, Chen MC, Chang HW, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY, et al. Angiographic Morphologic Features of Infarct-Related Arteries and Timely Reperfusion in Acute Myocardial Infarction: Predictors of Slow-Flow and No-Reflow Phenomenon. *Chest*. 2002;122(4):1322-32. doi: 10.1378/chest.122.4.1322.
- Iwakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Tanaka K, Nishida Y, Maekawa Y, et al. Prediction of the No-Reflow Phenomenon with Ultrasonic Tissue Characterization in Patients with Anterior Wall Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1357-61. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.030.
- Khalfallah M, Elsheikh A, Abdalaal M. Very Early versus Early Percutaneous Coronary Intervention after Successful Fibrinolytic Therapy in Pharmacoinvasive Strategy. *Glob Heart*. 2018;13(4):261-5. doi: 10.1016/j.ghheart.2018.06.003.
- Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Osganian V, Groot J, Bade J, et al. Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction. Incidence and Mortality from a Community-Wide Perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1117-22. doi: 10.1056/NEJM199110173251601.
- Braunwald EB. Hemodynamic disturbances in Acute myocardial infarction. In: Braunwald EB, editor. *Heart disease*. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 1233-45.

26. Khalfallah M, Elsheikh A. Incidence, Predictors, and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25(4):e12746. doi: 10.1111/anec.12746.
27. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, Barlera S, Ledda A, Maggioni AP, et al. Incidence and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction: The GISSI-3 Data. *Heart.* 2001;86(5):527-32. doi: 10.1136/heart.86.5.527.
28. Abe D, Sato A, Hoshi T, Kakefuda Y, Watabe H, Ojima E, et al. Clinical Predictors of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Emergency versus Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J.* 2014;78(1):85-91. doi: 10.1253/circj.cj-13-0574.
29. Khalfallah M, Abdelmageed R, Allaithy A. Very Early versus Early Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Decreased e-GFR after Successful Fibrinolytic Therapy. *Glob Heart.* 2020;15(1):34. doi: 10.5334/gh.794.
30. Kooiman J, Seth M, Nallamothu BK, Heung M, Humes D, Gurm HS. Association Between Acute Kidney Injury and In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):e002212. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002212.
31. Khalfallah M, Abdalaal M, Adel M. Contrast-Induced Nephropathy in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Is it Affected by Treatment Strategy? *Glob Heart.* 2019;14(3):295-302. doi: 10.1016/j.gh.2019.07.001.



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

Se “Tempo é Músculo”, então os Conhecimentos do Paciente devem Economizar Tempo

If “Time Is Muscle,” Then the Patient’s Knowledge Must Save Time

Daniel Ferreira^{1,2} 

Hospital da Luz Digital,¹ Lisboa – Portugal

Serviço de Medicina Intensiva – Hospital da Luz Lisboa,² Lisboa – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: *Impacto do Desconhecimento do Paciente e Fatores Socioeconômicos na Apresentação do Paciente à Intervenção Coronária Percutânea Primária*

Há mais de meio século, o trabalho experimental do grupo de Eugene Braunwald sobre os fatores que influenciam o tamanho do infarto após oclusões das artérias coronárias levou ao conceito de “Tempo é músculo” no que se refere ao manejo do infarto agudo do miocárdio.¹

A reperfusão atempada das artérias coronárias ocluídas é fundamental para salvar as células miocárdicas isquêmicas em risco no infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI).

Nas últimas décadas, o foco tem sido colocado nos esforços para encurtar os tempos porta-agulha ou porta-balão e buscar melhores e mais seguras modalidades de terapias de reperfusão.

Quando diferentes modalidades de reperfusão devem ser consideradas, a duração dos sintomas e o tempo esperado para atingir a reperfusão são fundamentais para a escolha da melhor terapia para cada paciente. Esse conceito levou à comparação da terapia farmacológica lítica, iniciada na fase pré-hospitalar ou em hospitais sem laboratório de cateterismo, e intervenção coronária percutânea – ICP.²

Independentemente da estratégia de reperfusão escolhida (lítica ou ICP), o tempo desde o início dos sintomas até a reperfusão bem-sucedida é fundamental para o prognóstico dos pacientes a curto e longo prazo.^{3,4}

Para citar o artigo histórico de Elliott M. Antman: “No futuro, os avanços no cuidado de pacientes com infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCST) não virão da análise de estudos que não refletem a prática atual em um esforço para racionalizar o prolongamento do tempo de atraso relacionado à intervenção coronária percutânea (ICP). Devemos ir além desses argumentos e encontrar maneiras de encurtar o tempo total de isquemia.”⁵

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Intervenção Coronária Percutânea/métodos; Conscientização; Reperfusão Miocárdica; Assistência Integral à Saúde/economia; Isquemia Miocárdica/terapia

Correspondência: Daniel Ferreira •

Avenida Lusíada, 100
1500-650, Lisboa - Portugal
E-mail: dferreira@hospitaldalu.pt

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220392>

Terkelsen et al.,⁶ dividiram o tempo total de isquemia em ‘atraso do paciente’ e ‘atraso do sistema’, sugerindo que o último, mas não o primeiro, pode ser influenciado pelo profissional de saúde.

As diretrizes STEMI da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2017⁷ indicam que todos os componentes do atraso do sistema (determinado como o intervalo do primeiro contato médico (PCM) até a reperfusão) representam a qualidade do atendimento, sendo recomendado mensurá-los como indicadores de qualidade.

No entanto, como mencionado acima, o tempo isquêmico total é o principal determinante do tamanho do infarto no STEMI. A ênfase foi colocada na redução do componente de tempo de terapia porta-reperfusão (o chamado atraso do sistema), enquanto o sintoma-a-PCM (o atraso do paciente) é muitas vezes esquecido.

O atraso do paciente pode ser atribuído a várias características individuais, mas também sociais dos pacientes que apresentam STEMI. Vários artigos abordaram essa questão e descobriram que a decisão de procurar ajuda médica, ligando para os serviços de emergência ou apresentando-se a um centro médico, pode variar de pessoa para pessoa. No entanto, foram identificadas algumas características comuns que justificam a apresentação tardia dos pacientes ao primeiro contato médico.⁸⁻¹¹

Neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Khalfallah et al.,¹² apresentam uma avaliação muito interessante de dois fatores que influenciam o atraso do paciente na reperfusão por ICP.¹²

A conscientização do paciente sobre os sintomas relacionados à isquemia miocárdica e que esses sintomas podem alertar para uma doença grave (até mesmo com risco de vida) é um importante determinante da decisão atempada de procurar atendimento médico. Campanhas direcionadas para aumentar a conscientização do paciente têm mostrado resultados mistos, principalmente devido a diferentes abordagens que buscam melhorar a educação em saúde das populações em risco.^{8,12}

Outro aspecto relevante da conscientização do paciente é o conhecimento do paciente sobre os benefícios da reperfusão precoce. Khalfallah et al.,¹² verificaram que a conscientização dos pacientes sobre os benefícios da revascularização precoce foi significativamente menor em pacientes com apresentação tardia, o que eles sugerem que pode ser outro motivo para a procura tardia de aconselhamento médico.¹²

O outro achado relevante deste trabalho é a relação entre os fatores socioeconômicos dos pacientes e o momento da apresentação do paciente ao atendimento médico. Os autores realizaram uma análise de regressão multivariada para identificar os preditores socioeconômicos independentes que afetam a apresentação do paciente à ICP e descobriram que a proporção de pacientes com baixa escolaridade foi significativamente maior no grupo de apresentação tardia.¹³ Além disso, os pacientes que sofriam de isolamento social e os que moravam sozinhos foram mais prevalentes nesse grupo. Como os autores discutem, esses achados estão de acordo com outros estudos sobre o tema,^{14,15} mas esta é outra área de relatos conflitantes, com outros autores relatando nenhuma relação entre fatores socioeconômicos e tempo de apresentação.¹³

Podemos, assim, concluir que esta é uma temática de grande interesse e investigação em curso e que são bem-vindos mais estudos que procurem avaliar o impacto da educação em saúde no prognóstico de doentes com STEMI. No entanto, as evidências mostram que os profissionais de saúde devem continuar prestando o melhor atendimento possível (incluindo reperfusão oportuna) aos apresentadores precoces e tardios.¹⁶

Os profissionais de saúde, principalmente os responsáveis pelo atendimento de pacientes de alto risco, devem aproveitar qualquer oportunidade para melhorar a educação em saúde de seus pacientes em relação aos sintomas relacionados à isquemia miocárdica, os riscos de apresentação tardia ao atendimento médico e os benefícios da reperfusão precoce no caso de suspeita de infarto do miocárdio.

Referências

1. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T, Covell JW, Jr. JR, et al. Factors Influencing Infarct Size Following Experimental Coronary Artery Occlusions. *Circulation*. 1971;43(1):67–82. doi: 10.1161/01.cir.102.12.1358.
2. Armstrong PW, Westerhout CM, Welsh RC. Duration of Symptoms Is the Key Modulator of the Choice of Reperfusion for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;119(9):1293–303. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.796383.
3. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Bouitrie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: A pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J*. 2011;161(2):283–90. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.033
4. Luca GD, Suryapranata H, Ottavanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004;109(10):1223–5. doi: 10.1161/01.CIR.0000121424.76486.20
5. Antman EM. Time Is Muscle Translation Into Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1216–21. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.011.
6. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, et al. System Delay and Mortality Among Patients With STEMI Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2010;304(7):763–71. doi: 10.1001/jama.2010.1139.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;39(2):119–77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. Pereira H, Calé R, Pinto FJ, Pereira E, Caldeira D, Mello S, et al. Factors influencing patient delay before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: The Stent for life initiative in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(5):409–21. doi: 10.1016/j.repc.2017.07.014
9. Viana M, Laszczyńska O, Araújo C, Borges A, Barros V, Ribeiro AI, et al. Patient and system delays in the treatment of acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol*. 2020;39(3):123–31. doi: 10.1016/j.repc.2019.07.007
10. Rodrigues JA, Melleu K, Schmidt MM, Gottschall CAM, Moraes MAP de, Quadros AS de. Independent Predictors of Late Presentation in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(4):587–93. doi: 10.5935/abc.20180178.
11. Manzo-Silberman S, Couturaud F, Charpentier S, Auffret V, Khoury CE, Breton HL, et al. Influence of gender on delays and early mortality in ST-segment elevation myocardial infarction: Insight from the first French Metaregistry, 2005–2012 patient-level pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2018;262:1–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.044.
12. Khalfallah M, Allaithy A, Maria DA. Impact of patient unawareness and socio-economic factors on patient presentation to primary percutaneous coronary intervention. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(1):25–34.
13. Caltabellotta T, Magne J, Salerno B, Pradel V, Petitcolin PB, Auzemery G, et al. Characteristics associated with patient delay during the management of ST-segment elevated myocardial infarction, and the influence of awareness campaigns. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(4):305–15. doi: 10.1016/j.acvd.2020.09.004.
14. Jones DA, Howard JP, Rathod KS, Gallagher SM, Knight CJ, Jain AK, et al. The impact of socio-economic status on all-cause mortality after percutaneous coronary intervention: an observational cohort study of 13,770 patients. *Eurointervention*. 2015;10(11):e1–8. doi: 10.4244/EIJV10I10A196.
15. Roth C, Berger R, Kuhn M. The role of the socio-economic environment on medical outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. *Bmc Public Health*. 2019;19(1):630. doi: 10.1186/s12889-019-6966-z.
16. Scholz KH, Meyer T, Lengenfelder B, Vahlhaus C, Tongers J, Schnupp S, et al. Patient delay and benefit of timely reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction. *Open Heart*. 2021;8(1):e001650. doi: 10.1136/openhrt-2021-001650.



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

Excesso de Mortalidade Hospitalar por Doenças Cardiovasculares no Brasil Durante o Primeiro Ano da Pandemia de COVID-19

In-Hospital Mortality from Cardiovascular Diseases in Brazil during the First Year of The COVID-19 Pandemic

Anderson da Costa Armstrong,¹ Lucas Gomes Santos,² Thiago Cavalcanti Leal,² João Paulo Silva de Paiva,² Leonardo Feitosa da Silva,² Gibson Barros de Almeida Santana,² Carlos Alberto de Oliveira Rocha,² Thiala Alves Feitosa,¹ Sara Larissa de Melo Araújo,¹ Márcio Bezerra-Santos,³ Carlos Dornels Freire de Souza,² Rodrigo Feliciano do Carmo¹

Universidade Federal do Vale do São Francisco, ¹ Petrolina, PE – Brasil

Universidade Federal de Alagoas – Campus Arapiraca – Medicina, ² Arapiraca, AL – Brasil

Universidade Federal de Sergipe, ³ São Cristóvão, SE – Brasil

Resumo

Fundamento: A pandemia da COVID-19 tem causado um impacto sobre a mortalidade por várias doenças em todo o mundo, especialmente por doenças cardiovasculares (DCVs). O Brasil é um país de dimensões continentais com diferenças significativas na estrutura de saúde entre seus estados.

Objetivo: Analisar a mortalidade hospitalar por DCV no sistema público de saúde durante o primeiro ano da pandemia por COVID-19 (2020) no Brasil.

Métodos: Este é um estudo ecológico analisando o número absoluto de mortes hospitalares e a taxa de mortalidade hospitalar no Brasil, suas macrorregiões, e unidades federativas. Os dados foram obtidos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Ministério da Saúde. O P-escore foi usado para analisar o excesso de mortalidade. O escore compara os eventos observados com os eventos esperados para um dado local e período. O escore-P foi corrigido por um modelo de regressão joinpoint, com um intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%.

Resultados: Houve 93.104 óbitos hospitalares por DCV no Brasil em 2020, o que representa 1495 menos óbitos (escore-P: -1,58) que o esperado. A região centro-oeste apresentou um escore-P positivo, com um aumento de 15,1% no número de mortes. Dez estados apresentaram um maior número de óbitos em 2020. Ainda, observou-se um excesso de 13,3% de mortalidade hospitalar no país como um todo, e um excesso de mortalidade hospitalar em todas as macrorregiões.

Conclusões: Houve uma diminuição no número absoluto de óbitos hospitalares, bem como um aumento na taxa de mortalidade por DCV no Brasil em 2020, após o início da pandemia por COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Doenças Cardiovasculares, Mortalidade.

Abstract

Background: The COVID-19 pandemic has had an impact on mortality from several diseases worldwide, especially cardiovascular diseases (CVD). Brazil is a continent-sized country with significant differences in the health care structure between its federative units.

Objective: Analyze in-hospital mortality from CVDs in the Brazilian public health system during the first year of the COVID-19 pandemic (2020).

Methods: This is an ecological study analyzing the absolute number of in-hospital deaths and the rate of in-hospital mortality in Brazil, its macro-regions, and federative units. Data were obtained from the Hospital Information System of the Brazilian Ministry of Health. To analyze excess mortality, the P-score was used. It compares the events observed with those expected for a given place and period. The P-score was corrected by the joinpoint regression model, with a 95% confidence interval and 5% significance level.

Results: There were 93,104 in-hospital deaths due to CVD in Brazil in 2020, representing 1,495 fewer deaths (P score: -1.58) than expected. The central-west region had a positive P-score, with a 15.1% increase in the number of deaths. Ten federative units showed a greater number of deaths in 2020. There was also a 13.3% excess in-hospital mortality at the country level, and an excess in-hospital mortality in all macro-regions.

Conclusions: There was a decrease in the absolute number of in-hospital deaths, as well as an increase in in-hospital mortality from CVD in Brazil, in 2020, after the COVID-19 pandemic onset.

Keywords: COVID-19; Cardiovascular Diseases; Mortality.

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

Correspondência: Rodrigo Feliciano do Carmo •

Universidade Federal do Vale do São Francisco – Av. José de Sá Maniçoba, S/N. CEP 56304-91,7 Centro, Petrolina, PE – Brasil

E-mail: rodrigo.carmo@univasf.edu.br

Artigo recebido em 31/05/2021, revisado em 23/08/2021, aceito em 27/10/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210468>

Introdução

Os primeiros casos da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) foram registrados em dezembro de 2019 na China, e a doença rapidamente se disseminou em todo o mundo. Em março de 2020, a COVID-19 foi anunciada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde.^{1,2} A transmissão ocorre diretamente entre pessoas ou por contato com superfícies contaminadas, favorecendo assim a rápida propagação do vírus. A COVID-19 pode levar à morte, conforme idade, condição imunológica, e doenças crônicas dos pacientes infectados.^{3,4}

No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, e a primeira morte registrada em 17 de março de 2020.⁵ Em 18 abril de 2021, quase um ano e dois meses após o início da pandemia, o país tinha aproximadamente 13,9 milhões de casos confirmados e aproximadamente 373.000 mortes no Brasil, com uma taxa de casos fatais de 2,7%.⁶ Além disso, desde o início da pandemia, o país vem enfrentando uma crise política e econômica, o que tem dificultado ainda mais o controle da doença.^{7,8}

A COVID-19 pode ser assintomática, ou manifestar um amplo espectro de sintomas, incluindo febre, dispneia, tosse, mialgia, anosmia e dor torácica.⁶ Ainda, os pacientes podem apresentar sintomas cardiovasculares, causados ou por um comprometimento cardíaco indireto (por inflamação sistêmica, trombogênese, e aumento na demanda metabólica associada a uma baixa reserva cardíaca), ou por ação direta do patógeno no tecido cardíaco.⁹ Assim, o novo coronavírus pode resultar em lesão miocárdica, arritmia, insuficiência cardíaca, miocardite, e choque, principalmente na presença de doença cardiovascular (DCV) pré-existente.¹⁰⁻¹²

Além disso, medidas não farmacológicas visando diminuir a transmissão da COVID-19 na comunidade afetaram a organização dos serviços de saúde, por exemplo, reduzindo o número de consultas presenciais e o horário de funcionamento dos serviços. Tais medidas também incluíram restrições na mobilidade urbana e recomendações para se buscar atendimento médico somente em caso de extrema necessidade.¹³⁻¹⁵ O comportamento da população também mudou, principalmente devido à preocupação quanto à contaminação pelo novo coronavírus.^{14,16}

Vários estudos mostraram uma redução significativa nas internações hospitalares por DCVs, paralelamente a um aumento nas taxas de mortalidade e complicações, em comparação às taxas anteriores à pandemia ou de anos anteriores.¹⁷⁻²² No Brasil, um estudo relatou diminuição nas internações hospitalares e aumento na mortalidade por DCV durante os primeiros meses da pandemia.²³ Contudo, não existem estudos com dados oficiais abrangendo o todo o ano de 2020.

Em um país de dimensões continentais como o Brasil, é fundamental compreender a situação em cada região para ajudar na tomada de decisões políticas. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a mortalidade hospitalar por DCV dentro do sistema público de saúde brasileiro durante o primeiro ano da pandemia da COVID-19 (2020).

Métodos

Este é um estudo ecológico analisando o número de óbito hospitalar, taxa de mortalidade hospitalar, e causa de mortes de acordo com o capítulo IX da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Foram consideradas unidades de análise: Brasil, suas macrorregiões, e seus estados (ou unidades federativas). Os dados foram obtidos do Sistema de Informações Hospitalar (SIH) do Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nruf.def>). O SIH registra todas as internações hospitalares financiadas pelo SUS.

A taxa de mortalidade hospitalar foi calculada usando a seguinte equação:

$$\text{Taxa de mortalidade hospitalar} = \frac{\text{Número de mortes hospitalares por DCV}}{\text{Número de internações por DCV}} \times 100$$

O escore P calcula “excesso de mortalidade” como a diferença em porcentagem entre o número de mortes durante um dado período e a média de mortes durante o mesmo período em anos anteriores. O escore P recomendado (usando o número absoluto de mortes hospitalares) e o escore P adaptado (utilizando taxas de mortalidade hospitalar) foram usados para análise da mortalidade hospitalar, de acordo com as equações seguintes:

Escore P para o número absoluto de óbitos hospitalares:

$$\text{Escore P} = \frac{\text{Número de mortes hospitalares por DCV 2020} - \text{Número esperado de mortes hospitalares por DCV}}{\text{Número esperado de mortes hospitalares por DCV}} \times 100$$

Para o escore P adaptado para a taxa de mortalidade hospitalar:

$$\text{Escore P} = \frac{\text{Taxa de mortalidade hospitalar por DCV (2020)} - \text{Valor esperado para a mortalidade por DCV}}{\text{Valor esperado para a mortalidade por DCV}} \times 100$$

Nessas equações, o ‘valor esperado’ refere-se à média dos cinco anos anteriores (2015 a 2019).²⁴⁻

Uma vez que o cálculo do valor esperado para o ano de 2020 não considera a tendência temporal do fenômeno, ele pode ser superestimado (se o indicador de tendência

é descendente) ou subestimado (se a tendência temporal for ascendente). Por isso, também analisamos a tendência temporal usando o modelo de regressão *joinpoint* com o teste de permutação Monte Carlo (4499 permutações). O modelo permite a classificação das tendências em crescente, descendente ou estacionária, e o cálculo da variação percentual média (APC, *average percentage change*). Foram adotados intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%.

A APC foi usada para corrigir o número de mortes hospitalares esperadas para 2020, e a taxa de mortalidade hospitalar (%). Nesse processo, foi adotada uma série temporal mensal para o período de cinco anos (2015-2019), totalizando 60 meses. Para obter os valores esperados, foram adotadas as seguintes regras:

Para tendência crescente: valor médio de 2015-2019 + APC

Para tendência decrescente: valor médio de 2015-2019 - APC

Para tendência estacionária: foi usado somente o valor médio

Em seguida, o estudo prosseguiu para a análise descritiva (frequência absoluta e relativa) da mortalidade hospitalar e os escores P do país, das macrorregiões e das unidades federativas. Os resultados foram apresentados considerados todo o ano de 2020, e o período de março a dezembro do mesmo ano, considerando que a COVID-19 foi confirmada no Brasil no final de fevereiro, e a doença se espalhou de março em diante.

Foram usados o programa Microsoft Office Excel® (©2008 Microsoft Corporation), SPSS v.21 (©IBM corporation) e regressão Joinpoint 4.5.0.1 (Instituto Nacional do Câncer – EUA).

O estudo utilizou dados de domínio público, que não permite a identificação dos indivíduos. Por esse motivo, o estudo prescindiu de aprovação do comitê de ética em pesquisa.

Resultados

Em 2020, houve 93 104 mortes hospitalares por DCV no Brasil, menos que o número esperado para aquele ano, dado que a média dos cinco anos anteriores (2015 a 2019) foi de 94 599, indicando soma diferença de 1495 mortes hospitalares (escore P: -1,58). Ao se considerar somente os meses de março a dezembro de 2020, esse declínio foi de 3,85% (73 061 mortes hospitalares esperadas e 70 246 observadas). Considerando as macrorregiões, somente a região centro-oeste mostrou um escore P positivo, com um aumento de 15,2% no número de mortes de janeiro a dezembro, e de 13,42% de março a dezembro. Houve 999 mais óbitos em todo o ano de 2020, e 666 mais óbitos considerando somente o período da pandemia (março a dezembro) (Figuras 1 A, B).

Dez unidades federativas mostraram um maior número de mortes em 2020 em relação ao esperado: duas na região norte (Amazonas e Roraima), quatro na região nordeste (Maranhão, Rio Grande do Norte, Paraíba e Bahia), um na região sul (Paraná), e três na região centro-oeste (Mato Grosso do Sul, Goiás, e Distrito Federal). Ao considerar o período de março a dezembro, esse número foi reduzido a seis estados

(Amazonas, Roraima, Paraíba, Mato Grosso do Sul, Goiás e Distrito Federal) (Figuras 1 A-B).

Ao analisar a taxa de mortalidade hospitalar de janeiro a dezembro de 2020, observou-se um excesso de 13,34% no Brasil em 2020 (taxa esperada para 2020: 8,28%; taxa observada para 2020: 0,38%). Em relação ao período de março a dezembro, a taxa aumentou de 8,12% para 9,64% (escore P de 18,76). A taxa de excesso de mortalidade também foi analisada em todas as macrorregiões. Os escores P mais elevados foram observados na região centro-oeste (24,10% de janeiro a dezembro e 28,78% de março a dezembro), seguido da região sul (15,23% de janeiro a dezembro e 20,92% de março a dezembro). Ainda, quando todo o ano de 2020 foi analisado, seis unidades federativas apresentaram um p-escore negativo (Rondônia, Amapá, Piauí, Alagoas, Sergipe e Mato Grosso), e ao considerar o período de março a dezembro, três unidades federativas apresentaram um p-escore negativo (Rondônia, Piauí e Mato Grosso) (Figuras 1 C-D).

Durante janeiro e fevereiro, os escores P para mortes hospitalares por DCV no Brasil e suas regiões foram positivos. Em janeiro, por exemplo, o escore P no país foi de 4,4; o escore mais alto foi na região centro-oeste (17,0) e o mais baixo na região sudeste (1,5). Em março, o escore P em todo o país (-1,7) e nas demais regiões (com exceção da região centro-oeste) ficou negativo. O escore P nacional tornou-se positivo de setembro a novembro de 2020. A região nordeste manteve um escore P negativo em todo os meses do ano. Na região sudeste, o escore P tornou-se positivo em agosto (1,5), setembro (0,4), e novembro (10,7) e, no sul, o escore tornou-se positivo em agosto (1,2) e setembro (4,7). Na região centro-oeste, observou-se um padrão peculiar, em que o escore tornou-se negativo somente em abril (-3,7) (Figuras 2 A-E).

Em janeiro de 2020, foram observados escores P negativos para taxa de mortalidade hospitalar em nível nacional (-0,1), e nas regiões sudeste (-2,9) e sul (-2,5). Por outro lado, a região centro-oeste apresentou um escore P mais elevado (12,7). Para todos os meses subsequentes (fevereiro a dezembro), houve excesso de mortalidade em todas as cinco macrorregiões do Brasil. Destaca-se que, em março, após a pandemia ter sido estabelecida no Brasil, o escore P nacional foi quase três vezes maior que em fevereiro (2,9 vs. 8,9). Ao analisar os dados por região, observou-se que o excesso de mortalidade foi diferente entre as macrorregiões. Enquanto na região sudeste, o escore P aumentou de 1,5 em fevereiro para 10,2 em março (aumento de 6,6 vezes), na região sudeste, o aumento foi de 1,6 para 2,1 (1,3 vezes) na região nordeste, e de 4,4 para 6,1 (1,4 vezes) na região norte. Na região centro-oeste, esse aumento ocorreu mais tarde, somente em maio (Figuras 3 A-E).

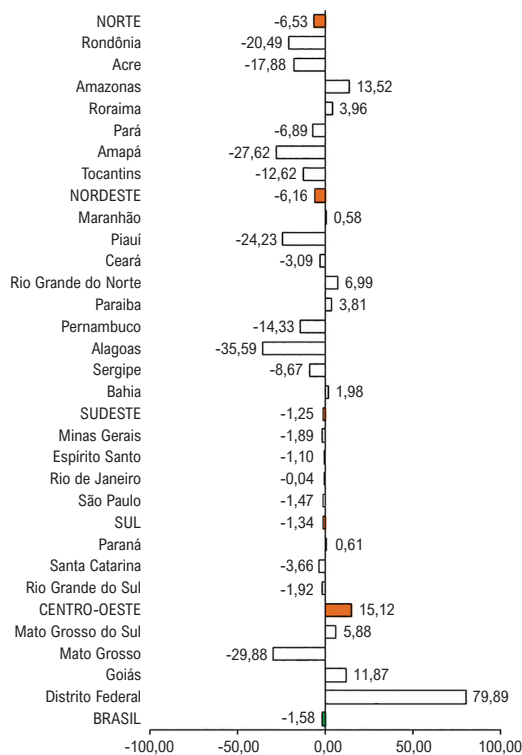
Discussão

Este estudo analisou a mortalidade hospitalar por DCV no sistema público de saúde no Brasil durante o ano de 2020. Observou-se uma diminuição no número absoluto de mortes, além de um aumento na taxa de mortalidade hospitalar em todas as macrorregiões do Brasil e na maioria das unidades federativas no período analisado.

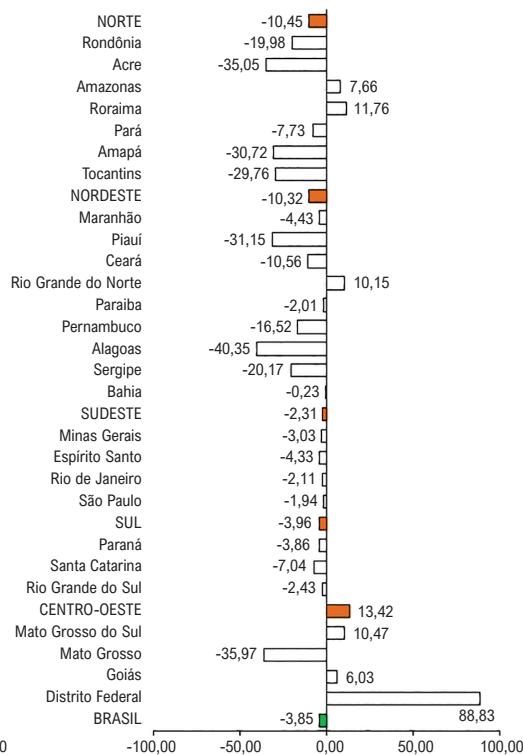
A redução no número absoluto de mortes por DCV no Brasil em 2020 pode ser explicada pelo menor número

Artigo Original

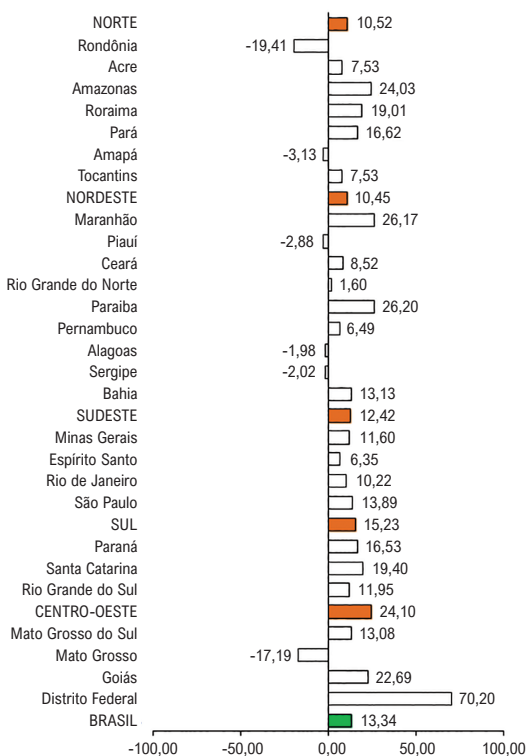
A) Óbitos hospitalares (janeiro-dezembro, 2020)



B) Óbitos hospitalares (março-dezembro, 2020)



C) Mortalidade hospitalar (janeiro-dezembro, 2020)



D) Mortalidade hospitalar (março-dezembro, 2020)

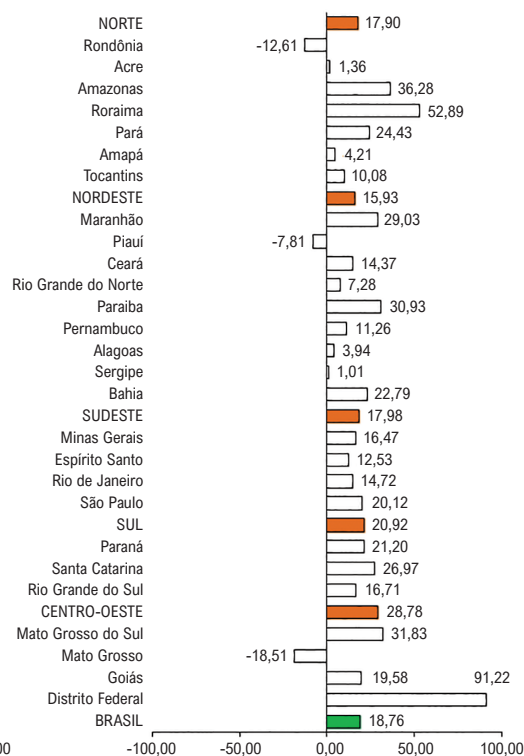


Figura 1 – Escore-P para o número absoluto de óbitos hospitalares (A e B) e taxa de mortalidade hospitalar (C e D) por doenças cardiovasculares no Brasil, suas regiões, e unidades federativas durante o primeiro ano da pandemia da COVID-19, Brasil, 2020.

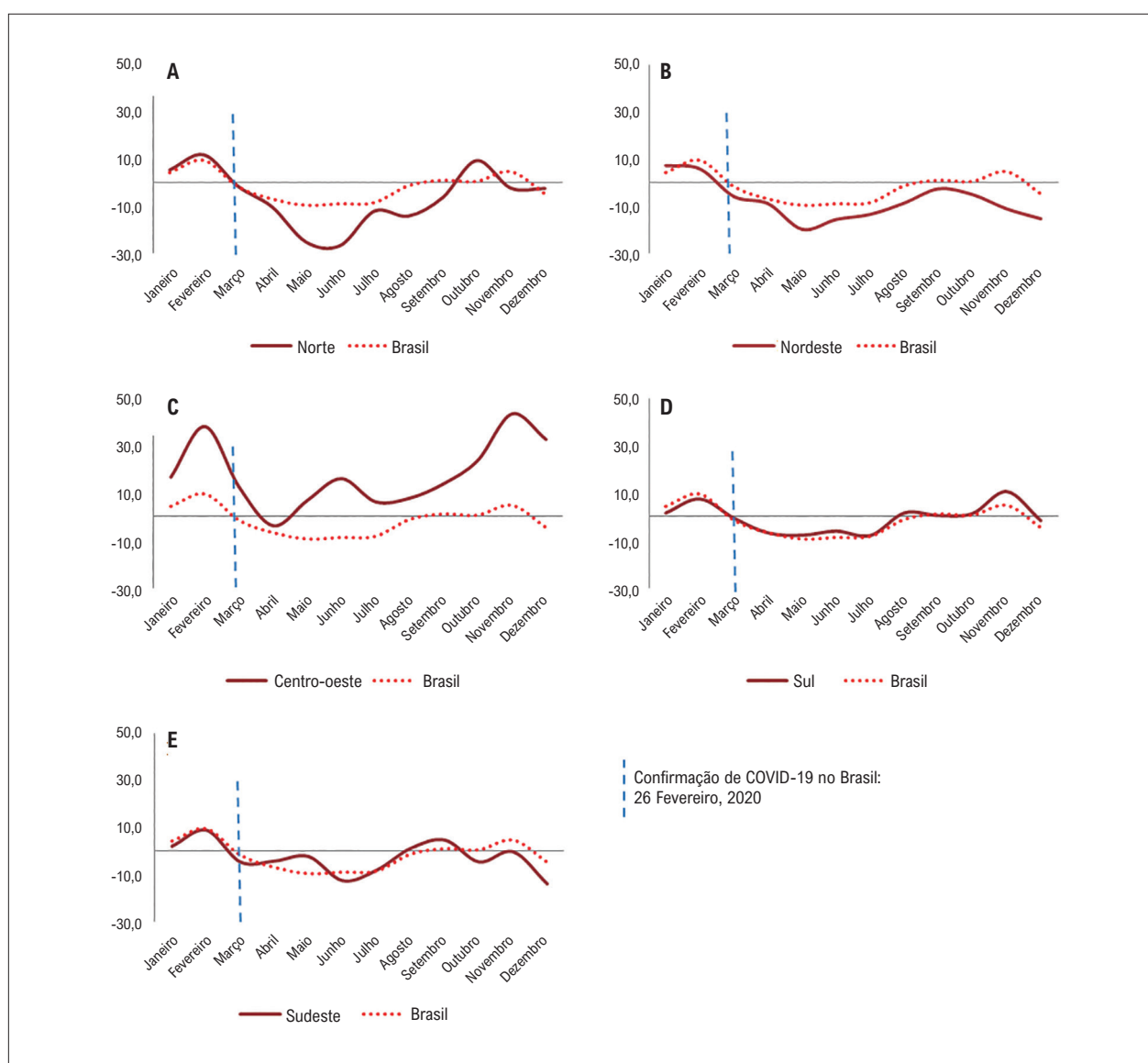


Figura 2 – Escore P do número absoluto de óbitos hospitalares por doenças cardiovasculares, por macrorregião, durante o primeiro ano da pandemia da COVID-19, Brasil, 2020.

de pacientes que buscaram os serviços de saúde durante a pandemia,¹³ e a adoção de medidas não farmacológicas para conter a pandemia. Diferentes investigações¹⁷⁻²² em todo o mundo relataram um número reduzido de internações hospitalares em 2020 em comparação a períodos anteriores à pandemia, como mostrado em nosso estudo.

Em um estudo multicêntrico no estado de Massachusetts nos EUA, em março de 2020, observou-se uma redução de 43% nas taxas de internações por DCVs agudas, incluindo insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda, e acidente vascular cerebral.¹⁷ Outro estudo observou um declínio acentuado no número de admissões hospitalares por outras causas, tais como apendicite aguda, síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral, fraturas ósseas, câncer, e nascidos vivos, em uma rede de hospitais em Qatar.²⁵

Preocupação quanto a contrair COVID-19 nos hospitais,²⁴ recomendações de distanciamento social,²⁶ e dificuldades de locomoção por meios de transporte público,²⁷ podem haver contribuído para a diminuição nas internações e, consequentemente, ao aumento no número absoluto de mortes por DCV registrado em 2020. Estudos brasileiros indicaram que esse cenário epidemiológico contrasta com o aumento nas mortes por parada cardiorrespiratória registradas fora do âmbito hospitalar,²⁸⁻³⁰ como observado na cidade de Belo Horizonte, onde houve um aumento de 33% no primeiro mês da pandemia (março de 2020), em comparação a março do ano anterior.²⁸ Ainda, um estudo conduzido na Itália relatou um aumento de 58% em paradas cardiorrespiratórias fora do hospital, e esse aumento esteve fortemente associado com a incidência cumulativa de COVID-19.³¹ Portanto, o

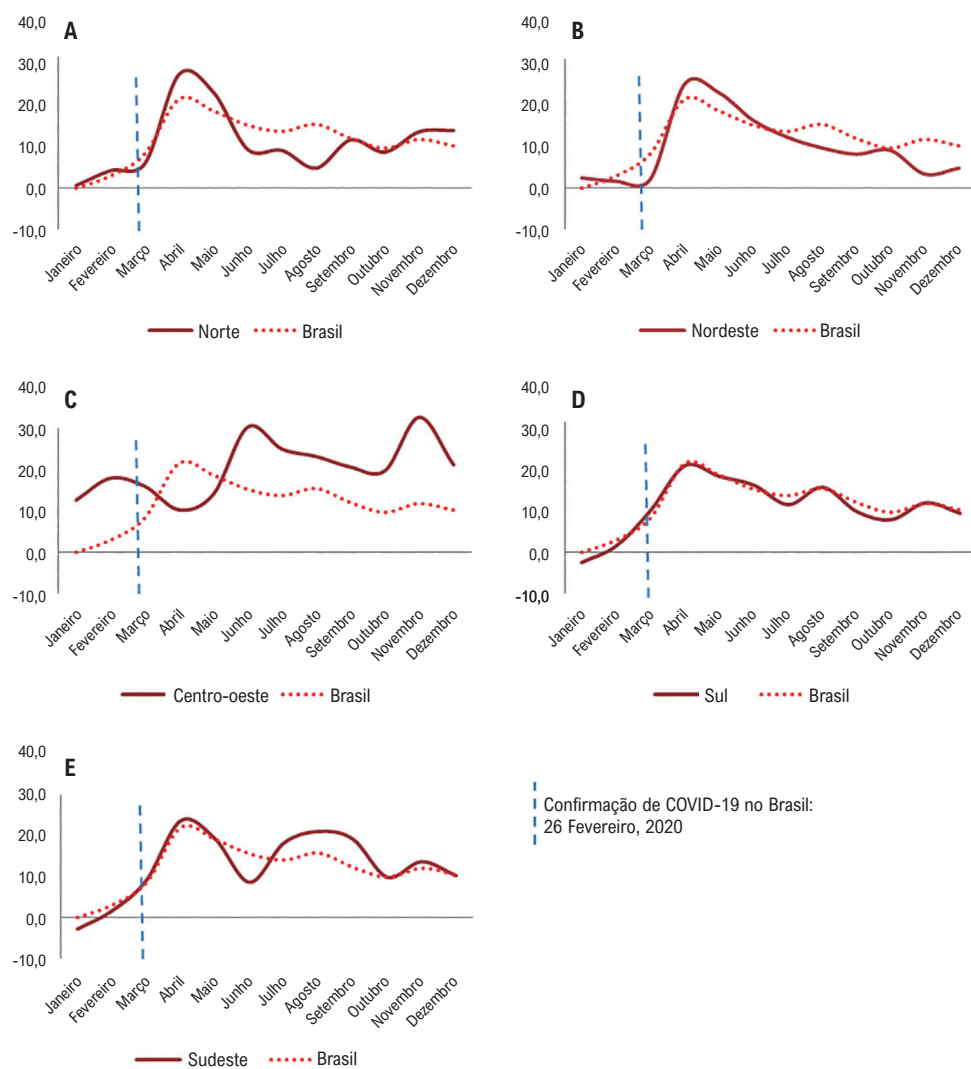


Figura 3 – Escore P da taxa de mortalidade hospitalar por doenças cardiovasculares, por macrorregião, durante o primeiro ano da pandemia da COVID-19, Brasil, 2020.

que se tem observado é a ocorrência de mortes “ocultas”,²⁹ na maioria dos casos, nas casas dos indivíduos que aderiram e respeitaram as recomendações sanitárias.

No Brasil, um país de dimensões continentais, caracterizado por polarização demográfica e epidemiológica,³² a pandemia não se espalhou uniformemente pelo território. Consequentemente, a pandemia teve um impacto diferente entre as regiões. Em nosso estudo, com exceção da região centro-oeste, houve diminuição no número de mortes hospitalares por DCV em relação ao esperado em todas as regiões. Ao analisar mês a mês, enquanto foi observado um declínio no P-escore nas regiões norte, nordeste, sul e sudeste no mês de março, na região centro-oeste, essa diminuição ocorreu mais tarde, em abril, e o escore P manteve-se

negativo somente nesse mês. Esse resultado está de acordo com a evolução da pandemia nessa região; em março, por exemplo, a região registrava apenas 460 casos da doença, em comparação a 3400 casos registrados na região sudeste.³²

Dois fatores devem ser considerados em relação à região centro-oeste. É possível que o avanço mais lento da COVID-19 nessa região esteja associado a um menor fluxo migratório de pessoas em comparação a outras regiões como nordeste e sudeste.³³ Tal fato pode ter adiado o aumento no número de casos de COVID-19 e consequentemente o impacto sobre os serviços de saúde em comparação a outras regiões.^{33,34}

Além disso, a região centro-oeste pode ter sido influenciada pelo Distrito Federal, onde o escore P de óbitos foi 81,5, ou seja, bem maior que o esperado. Apesar de não haver uma

explicação clara para o alto escore no Distrito Federal, é possível que o fato esteja relacionado a singularidades de seu papel político no país, uma vez que se trata da capital federal do Brasil.³³ Ainda, existem características locais relacionadas ao sistema de saúde, incluindo a alta disponibilidade de leitos nas unidades de terapia intensiva – 4,5 por 10 000 habitantes (total), 1,6/10 000 habitantes no serviço público, e 11,6/10 000 no setor privado.³⁵ A alta disponibilidade de leitos no Distrito Federal também eleva a região centro-oeste à segunda posição em disponibilidade de leitos por macrorregião brasileira (2,5 por 10 000).³⁵ Discrepâncias entre unidades federativas em relação à capacidade operacional dos serviços de saúde locais para enfrentar a COVID-19 têm sido um motivo de críticas.³⁶ De fato, um estudo conduzido em seis capitais brasileiras mostrou excesso de mortalidade por DCV em cidades menos desenvolvidas durante a pandemia, possivelmente associado ao colapso do sistema de saúde nessas regiões.³⁷

Se, por um lado, conforme discutido anteriormente, houve uma redução no número absoluto das mortes hospitalares, por outro lado, observou-se um excesso na mortalidade hospitalar no país como um todo e em todas as macrorregiões. Esse dado está de acordo com o encontrado em estudos anteriores^{17-20,22,23}. É pouco provável que esse aumento na mortalidade hospitalar esteja somente relacionado aos efeitos da COVID-19 sobre o sistema cardiovascular. Na Áustria, por exemplo, somente 6,2% dos pacientes admitidos em caráter de urgência por DCV testaram positivo para COVID-19, o que não explicaria o aumento na mortalidade hospitalar em 65% observado nos hospitais daquele país.¹⁸

Além disso, o aumento na mortalidade hospitalar pode ser um resultado de múltiplos fatores, tais como mudanças no sistema de saúde durante a pandemia. Na Alemanha, um estudo mostrou uma redução nas internações acompanhada por um aumento significativo na mortalidade por infarto agudo do miocárdio durante a pandemia. Os autores também observaram um atraso em se buscar assistência médica desde o início dos sintomas, e pior condição clínica na admissão.²² Equipes de saúde têm sido redirecionadas para atender pacientes com COVID-19, e cirurgias eletivas e atendimentos ambulatoriais têm sido interrompidos.^{11,23} Assim, a demora em se buscar atendimento médico,³⁸⁻⁴⁰ combinada aos efeitos prejudiciais do SARS-CoV-2 no sistema cardiovascular^{10,12} podem haver contribuído para o aumento de descompensação clínica e mortalidade hospitalar durante a pandemia.^{11,23} Um estudo realizado no estado brasileiro de Pernambuco mostrou que a existência de DCV prévia acelerou a mortalidade por COVID-19 em aproximadamente quatro dias.⁴¹

Em relação às macrorregiões brasileiras, o excesso de mortalidade hospitalar mais elevado (escore P 18,2) foi encontrado na região sul, o que pode ser explicado pelas características demográficas e epidemiológicas da população. Em 2020, 16,4% da população da região tinha idade igual ou superior a 60 anos, e o índice de envelhecimento era de 86% (86 indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos para cada grupo de 100 indivíduos com idade menor que 15 anos), o maior do país.⁴² Ainda, a população idosa apresenta a maior prevalência de DCV.^{43,44}

Limitações do estudo

Mesmo considerando a rigidez metodológica adotada, o estudo possui algumas limitações. A primeira diz respeito ao uso de dados secundários do SIH. A qualidade desses dados depende dos registros inseridos no sistema. A qualidade do escore P depende diretamente da acurácia dos dados disponíveis, que pode ser afetada por um atraso entre a ocorrência e o registro do óbito. A falta de dados sobre mortalidade global por doenças cardiovasculares no Brasil, além da avaliação da mortalidade hospitalar restrita aos serviços de saúde pública, são importantes limitações que merecem ser mencionadas.

Conclusões

O presente estudo mostrou uma diminuição no número absoluto de mortes hospitalares, bem como um aumento na mortalidade hospitalar por DCV no Brasil em 2020, após o início da pandemia por COVID-19, com diferenças entre as macrorregiões e os estados. O efeito da pandemia da COVID-19 tem sido vasto, incluindo um forte impacto sobre os serviços de saúde e doenças existentes. O fortalecimento do sistema de saúde público brasileiro parece ser a medida mais importante para enfrentar a pandemia e suas consequências no país.

Agradecimentos

A Robert Bradley Smith por oferecer o serviço de tradução gratuitamente como uma contribuição aos esforços científicos de combate à pandemia da COVID-19.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Armstrong AC, Santos M, Souza CDF, Carmo RF; Obtenção de dados: Santos LG, Leal TC, Paiva JPS, Silva LF, Santana G, Rocha C, Santos M, Souza CDF; Análise e interpretação dos dados: Armstrong AC, Santos LG, Leal TC, Paiva JPS, Silva LF, Santana G, Rocha C, Alves T, Araujo S, Santos M, Souza CDF, Carmo RF; Análise estatística: Souza CDF; Redação do manuscrito: Santos LG, Leal TC, Paiva JPS, Silva LF, Santana G, Rocha C, Santos M, Souza CDF, Carmo RF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Armstrong AC, Souza CDF.

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. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report – 5 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2022 Mar 25]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
3. Baggio JAO, Machado MF, Carmo RFD, Armstrong ADC, Santos ADD, Souza CDF. COVID-19 in Brazil: Spatial Risk, Social Vulnerability, Human Development, Clinical Manifestations and Predictors of Mortality - A Retrospective Study with Data from 59 695 Individuals. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e100. doi: 10.1017/S0950268821000935.
4. Souza WM, Buss LF, Candido DDS, Carrera JP, Li S, Zarebski AE, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of the COVID-19 Epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav*. 2020;4(8):856-65. doi: 10.1038/s41562-020-0928-4.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública. Boletim COE COVID-19 no. 13: Situação epidemiológica-Doença pelo Coronavírus 2019 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [cited 2022 Mar 25]. 18p. Available from: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/21/BE13---Boletim-do-COE.pdf>.
6. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering CSSE [Internet]. Baltimore: The University; 2020 [cited 2022 Mar 25]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
7. Souza CDF. War Economy and the COVID-19 Pandemic: Inequalities in Stimulus Packages as an Additional Challenge for Health Systems. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200245. doi: 10.1590/0037-8682-0245-2020.
8. Nunes J. The COVID-19 Pandemic: Securitization, Neoliberal Crisis, and Global Vulnerabilization. *Cad Saude Publica*. 2020;36(5):e00063120. doi: 10.1590/0102-311x00063120.
9. Mesquita RR, Silva LCF Jr, Santana FMS, Oliveira TF, Alcântara RC, Arnozo GM, et al. Clinical Manifestations of COVID-19 in the General Population: Systematic Review. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7-8):377-82. doi: 10.1007/s00508-020-01760-4.
10. Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 and the Heart. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):598-600. doi: 10.36660/abc.20200209.
11. Nascimento JHP, Costa RLD, Simvoulidis LFN, Pinho JC, Pereira RS, Porto AD, et al. COVID-19 and Myocardial Injury in a Brazilian ICU: High Incidence and Higher Risk of In-Hospital Mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2):275-82. doi: 10.36660/abc.20200671.
12. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the Cardiovascular System. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
13. Garcia LP, Duarte E. Nonpharmaceutical Interventions for Tackling the COVID-19 Epidemic in Brazil. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29(2):e2020222. doi: 10.5123/S1679-49742020000200009.
14. Aquino EML, Silveira IH, Pescarini JM, Aquino R, Souza-Filho JA, Rocha AS, et al. Social Distancing Measures to control the COVID-19 Pandemic: Potential Impacts and Challenges in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2020;25(suppl 1):2423-46. doi: 10.1590/1413-81232020256.1.10502020.
15. Kraemer MUG, Yang CH, Gutierrez B, Wu CH, Klein B, Pigott DM, et al. The Effect of Human Mobility and Control Measures on the COVID-19 Epidemic in China. *Science*. 2020;368(6490):493-7. doi: 10.1126/science.abb4218.
16. Malta DC, Szwarcwald CL, Barros MBA, Gomes CS, Machado IE, Souza PRB Jr, et al. The COVID-19 Pandemic and Changes in Adult Brazilian Lifestyles: A Cross-sectional Study, 2020. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29(4):e2020407. doi: 10.1590/S1679-49742020000400026.
17. Bhatt AS, Moscone A, McElrath EE, Varshney AS, Claggett BL, Bhatt DL, et al. Fewer Hospitalizations for Acute Cardiovascular Conditions During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(3):280-8. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.038.
18. Bugger H, Gollmer J, Pregartner G, Wunsch G, Berghold A, Zirlik A, et al. Complications and Mortality of Cardiovascular Emergency Admissions During COVID-19 Associated Restrictive Measures. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239801. doi: 10.1371/journal.pone.0239801.
19. Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of Hospitalizations for Myocardial Infarction in Italy in the COVID-19 Era. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2083-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa409.
20. Del Pinto R, Ferri C, Mammarella L, Abballe S, Dell'Anna S, Cicogna S, et al. Increased Cardiovascular Death Rates in a COVID-19 Low Prevalence Area. *J Clin Hypertens*. 2020;22(10):1932-5. doi: 10.1111/jch.14013.
21. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 Pandemic and Admission Rates for and Management of Acute Coronary Syndromes in England. *Lancet*. 2020;396(10248):381-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31356-8.
22. Primessnig U, Pieske BM, Sherif M. Increased Mortality and Worse Cardiac Outcome of Acute Myocardial Infarction During the Early COVID-19 Pandemic. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):333-43. doi: 10.1002/ehf2.13075.
23. Normando PG, Araújo-Filho JA, Fonseca GA, Rodrigues REF, Oliveira VA, Hajjar LA, et al. Reduction in Hospitalization and Increase in Mortality Due to Cardiovascular Diseases During the COVID-19 Pandemic in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):371-80. doi: 10.36660/abc.20200821.
24. Giattino C, Ritchie H, Roser M, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Excess Mortality During the Coronavirus Pandemic (COVID-19) [Internet]. Oxford: OurWorldInData.org; 2022 [cited 2022 Mar 25]. Available from: <https://ourworldindata.org/excess-mortality-covid#excess-mortality-during-covid-19-background>.
25. Butt AA, Kartha AB, Masoodi NA, Azad AM, Asaad NA, Alhomsy MU, et al. Hospital Admission Rates, Length of Stay, and In-hospital Mortality for Common Acute Care Conditions in COVID-19 vs. pre-COVID-19 Era. *Public Health*. 2020;189:6-11. doi: 10.1016/j.puhe.2020.09.010.
26. Eubank S, Eckstrand I, Lewis B, Venkatramanan S, Marathe M, Barrett CL. Commentary on Ferguson, et al., "Impact of Non-pharmaceutical Interventions (NPIs) to Reduce COVID-19 Mortality and Healthcare Demand". *Bull Math Biol*. 2020;82(4):52. doi: 10.1007/s11538-020-00726-x.
27. Aquino EML, Silveira IH, Pescarini JM, Aquino R, Souza-Filho JA, Rocha AS, et al. Social Distancing Measures to Control the COVID-19 Pandemic: Potential Impacts and Challenges in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2020;25(suppl 1):2423-46. doi: 10.1590/1413-81232020256.1.10502020.
28. Guimarães NS, Carvalho TML, Machado-Pinto J, Lage R, Bernardes RM, Peres ASS, et al. Increased Home Death Due to Cardiopulmonary Arrest in Times of COVID-19 Pandemic. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2):266-71. doi: 10.36660/abc.20200547.
29. Mesquita CT. Out-Of-Hospital Cardiac Arrest during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Brazil: The Hidden Mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2):272-4. doi: 10.36660/abc.20210041.
30. Fundação Oswaldo Cruz. Óbitos Desassistidos no Rio de Janeiro. Análise do Excesso de Mortalidade e Impacto da Covid-19. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2020.
31. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(5):496-8. doi: 10.1056/NEJMc2010418.
32. Duarte EC, Barreto SM. Transição Demográfica e Epidemiológica: A Epidemiologia e Serviços de Saúde Revisita e Atualiza o Tema. *Epidemiol. Serv Saude*. 2012;21(4):529-32. doi: 10.5123/S1679-49742012000400001.
33. Silveira MR, Felipe Junior NF, Cocco RG, Felácio RM, Rodrigues LA. Novo Coronavírus (Sars-CoV-2): Difusão Espacial e Outro Patamar para

- a Socialização dos Investimentos no Brasil. *Rev Bras Estud Urbanos Reg.* 2020;22:e202024. doi: 10.22296/2317-1529.rbeur.202024pt.
34. Castro MC, Kim S, Barberia L, Ribeiro AF, Gurzenda S, Ribeiro KB, et al. Spatiotemporal Pattern of COVID-19 Spread in Brazil. *Science.* 2021;372(6544):821-6. doi: 10.1126/science.abh1558.
 35. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). AMIB Apresenta Dados Atualizados sobre Leitos de UTI no Brasil. São Paulo: AMIB; c2022.
 36. Rache B, Rocha R, Nunes L, Spinola P, Malik AM, Massuda A. Necessidades de Infraestrutura do SUS em Preparo à COVID-19: Leitos de UTI, Respiradores e Ocupação Hospitalar (Nota técnica n. 3). Rio de Janeiro: IEPS; 2020.
 37. Brant LCC, Nascimento BR, Teixeira RA, Lopes MACQ, Malta DC, Oliveira GMM, et al. Excess of Cardiovascular Deaths During the COVID-19 Pandemic in Brazilian Capital Cities. *Heart.* 2020;106(24):1898-905. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317663.
 38. Bezerra ACV, Silva CEMD, Soares FRG, Silva JAMD. Factors Associated with People's Behavior in Social Isolation During the COVID-19 Pandemic. *Cien Saude Colet.* 2020;25(suppl 1):2411-21. doi: 10.1590/1413-81232020256.1.10792020.
 39. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Deslocamentos para Busca a Serviços de Saúde: Mapa interativo. Rio de Janeiro: IBGE; 2020.
 40. Schuchmann AZ, Schnorrenberger BL, Chiquetti ME, Gaiki RS, Raimann BV, Maeyama MA. Isolamento Social Vertical X Isolamento Social Horizontal: Os Dilemas Sanitários e Sociais no Enfrentamento da Pandemia de COVID-19. *Braz J Hea Rev.* 2020;3(2):3556-76. doi: 10.34119/bjhrv3n2-185.
 41. Souza CDF, Leal TC, Santos LG. Does Existence of Prior Circulatory System Diseases Accelerate Mortality Due to COVID-19? *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(1):146-7. doi: 10.36660/abc.20200486.
 42. Tabnet. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil. População Residente - Estudo de Estimativas Populacionais por Município, Idade e Sexo 2000-2020. Brasília: DATASUS; 2020 [cited 2022 Mar 25]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?popvs/cnv/popbr.def>.
 43. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
 44. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Robledo LMG, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The Burden of Disease in Older People and Implications for Health Policy and Practice. *Lancet.* 2015;385(9967):549-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61347-7.



A Pandemia de COVID-19 e a Doença Cardiovascular no Brasil: Aprendendo com os Dados

The COVID-19 Pandemic and Cardiovascular Disease in Brazil: Learning from the Data

Fernando Cesena¹ 

Cenocor,¹ Guarulhos, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Excesso de Mortalidade Hospitalar por Doenças Cardiovasculares no Brasil Durante o Primeiro Ano da Pandemia de COVID-19

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima quase 15 milhões de mortes em excesso associadas à COVID-19 no mundo em 2020 e 2021, definidas como a diferença entre o número total de mortes (por todas as causas) e o número de mortes esperadas se não houvesse pandemia.¹

No Brasil, a OMS estima 99 e 220 mortes em excesso associadas à pandemia de COVID-19 por 100.000 habitantes em 2020 e 2021, respectivamente.¹ Isso se traduziria em cerca de 680.000 mortes a mais nos dois primeiros anos da pandemia, ou seja, dezenas de milhares a mais do que as mortes por COVID-19 oficialmente relatadas no período. Muitas dessas mortes em excesso estão relacionadas à subnotificação devido à falta de testes ou a diagnósticos incorretos (mortes verdadeiras por COVID-19 atribuídas a outras condições). Outros eventos fatais foram por outras causas e de alguma forma indiretamente associados à pandemia, como as mortes por doenças não tratadas adequadamente devido ao sistema de saúde sobrecarregado. Considerando que as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil,² é crucial desvendar o impacto da COVID-19 nas estatísticas de DCV.

Nesse contexto, Armstrong et al.,³ analisando dados de hospitais públicos no Brasil, relatam que o número de óbitos hospitalares por DCV em 2020 foi apenas 1,58% inferior ao esperado com base na média dos anos anteriores. No entanto, a taxa de letalidade hospitalar por DCV aumentou 13,3% em todo o ano e 18,8% de março a dezembro.³

Esses achados estão de acordo com outros estudos que relataram, durante a pandemia, redução no número de pacientes que procuram atendimento médico, diminuição das internações e procedimentos por DCV, pacientes hospitalizados mais graves e, consequentemente, aumento da letalidade hospitalar por DCV.⁴⁻¹⁰ É importante ressaltar

que um achado repetidamente relatado é um aumento desconfortável nas mortes domiciliares.¹¹⁻¹³ Portanto, agora está claro que a pandemia impactou substancialmente o cuidado com DCV no Brasil.

Quais são os aprendizados deste diagnóstico? Em primeiro lugar, espera-se que os médicos tenham aprendido que há casos em que a investigação, intervenção ou hospitalização não podem ser adiadas. Em segundo lugar, há um grande espaço para educar os pacientes sobre os sinais de alerta de condições graves, como síndrome coronariana aguda e acidente vascular cerebral, minimizando as mortes em casa devidas ao medo do paciente de ir ao hospital. Terceiro, suavizar as consequências da pandemia só é possível com um sistema de saúde bem preparado que possa responder rapidamente às demandas do surto sem comprometer o atendimento de outras doenças mortais. O Brasil não está acostumado a desastres naturais ou pandemias, e muitos subestimaram os danos potenciais do vírus. Agora nós temos a oportunidade de aprender com a experiência, como os países asiáticos fizeram com a epidemia de SARS em 2003, e melhor nos prepararmos para futuros eventos catastróficos.

Após a fase mais crítica, pré-vacinação, da pandemia, a atenção agora se volta para outra preocupação: até que ponto o cancelamento de consultas e procedimentos médicos forçados pela pandemia afetará as DCV? O controle inadequado dos fatores de risco e as intervenções realizadas tardiamente podem adicionar outra camada ao impacto da pandemia de COVID-19 nos desfechos das DCV. O monitoramento contínuo da situação é necessário e provavelmente será abordado por estudos futuros.

Outro aspecto relevante é reconhecer que os efeitos da pandemia não são uniformes na comunidade. Marinho et al.,¹⁴ encontraram um excesso de mortalidade de 26,3% (23,3%-29,3%) entre pretos/pardos no Brasil em 2020, enquanto esse número foi de 15,1% (14,1%-16,1%) em brancos.¹⁴ Em Belo Horizonte-MG, o excesso de mortalidade em 2020 aumentou à medida que o Índice de Vulnerabilidade à Saúde piorou.¹⁵ Além disso, Brant et al. relataram que o aumento de óbitos domiciliares por DCV em Belo Horizonte-MG em 2020 foi mais acentuado em indivíduos mais vulneráveis socialmente.¹³ Identificar os subgrupos mais afetados é estratégico para definir alvos prioritários para intervenções de saúde pública e evitar o perigoso caminho de aumento das desigualdades em saúde.

Palavras-chave

COVID-19; Doenças Cardiovasculares; Mortalidade; Mortalidade Hospitalar

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.20220371>

Nas últimas décadas, observamos um declínio contínuo da mortalidade por DCV ajustada por idade no Brasil, embora essa queda tenha se atenuado nos últimos anos.² Ainda não está claro se a pandemia modificará substancialmente essa tendência. No entanto, a mudança

no padrão de internações por DCV e o aumento inaceitável de óbitos domiciliares não podem ser assistidos passivamente sem perplexidade. É hora de aprender com os dados e agir para minimizar os impactos da pandemia nos desfechos das DCV.

Referências

1. World Health Organization.(WHO)- 2022. Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020 - December 2021. [online] Available at: <<https://www.who.int/data/stories/global-excess-deaths-associated-with-covid-19-january-2020-december-2021>> [Accessed 20 May 2022].
2. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. Arq Bras Cardiol. 2022;118(1):115-373. doi: 10.36660/abc.20200812
3. Armstrong AC, Santos LG, Leal TC, Paiva JPS, Silva LF, Santana GBA, et al. In-Hospital Mortality from Cardiovascular Diseases in Brazil during the First Year of The COVID-19 Pandemic. Arq Bras Cardiol. 2022; 119(1):37-45.
4. Jardim TV, Jardim FV, Jardim LMV, Coragem JT, Castro CF, Firmino GM, Jardim PCBV. Changes in the Profile of Emergency Room Patients during the COVID-19 Outbreak in a General Hospital Specialized in Cardiovascular Care in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2021;116(1):140-3. doi: 10.36660/abc.20200595
5. Silva PGMB, Dutra AAF, Manfredi AB, Sampaio PPN, Correa CM, Griz HB, Setta D, Furlan V. Reduction in the Number of Patients with Suspected and Confirmed Acute Coronary Syndrome during the early months of the Covid-19 Pandemic: Analysis of a Brazilian Network. Arq Bras Cardiol. 2021;116(5):1003-6. doi: 10.36660/abc.20200873
6. Normando PG, Araujo-Filho JA, Fonseca GA, Rodrigues REF, Oliveira VA, Hajjar LA, et al. Reduction in Hospitalization and Increase in Mortality Due to Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2021;116(3):371-80. doi: 10.36660/abc.20200821
7. Lisboa LA, Mejia OAV, Arita ET, Guerreiro GP, Silveira LMVD, Brandão CMA, et al. Impact of the First Wave of the COVID-19 Pandemic on Cardiovascular Surgery in Brazil: Analysis of a Tertiary Reference Center. Arq Bras Cardiol. 2022;118(3):663-6. doi: 10.36660/abc.20210235
8. Costa R, Silva KR, Saucedo SCM, Silva LA, Crevelari ES, Nascimento WTJ, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cardiac Implantable Electronic Devices Procedures in a Tertiary Referral Center. Arq Bras Cardiol. 2021;117(4):765-9. doi: 10.36660/abc.20201378
9. Cerci RJ, Vitola JV, Paez D, Zuluaga A, Bittencourt MS, Sierra-Galan LM, et al. The Impact of COVID-19 on Diagnosis of Heart Disease in Latin America an INCAPS COVID Sub-analysis. Arq Bras Cardiol. 2022;118(4):745-53. doi: 10.36660/abc.20210388
10. Nascimento BR, Brant LCC, Castro ACT, Froes LEV, Ribeiro ALP, Teixeira RA, et al. Reduction in Hospital Admissions Associated with Coronary Events during the COVID-19 Pandemic in the Brazilian Private Health System: Data from the UNIMED-BH System. Rev Soc Bras Med Trop. 2021;54:e01742021. doi: 10.1590/0037-8682-0174-2021
11. Brant LCC, Nascimento BR, Teixeira RA, Lopes MACQ, Malta DC, Oliveira GMM, Ribeiro ALP. Excess of cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in Brazilian capital cities. Heart. 2020;106(24):1898-905. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317663
12. Guimarães NS, Carvalho TML, Machado-Pinto J, Lage R, Bernardes RM, Peres ASS, et al. Increased Home Death Due to Cardiopulmonary Arrest in Times of COVID-19 Pandemic. Arq Bras Cardiol. 2021;116(2):266-71. doi: 10.36660/abc.20200547
13. Brant LCC, Pinheiro PC, Ribeiro ALP, Machado IE, Correa PRL, Santos MR, et al. Cardiovascular Mortality During the COVID-19 Pandemics in a Large Brazilian City: A Comprehensive Analysis. Glob Heart. 2022;17(1):11. doi: 10.5334/gh.1101
14. Marinho MF, Torrens A, Teixeira R, Brant LCC, Malta DC, Nascimento BR, et al. Racial disparity in excess mortality in Brazil during COVID-19 times. Eur J Public Health. 2022;32(1):24-6. doi: 10.1093/eurpub/ckab097
15. Passos VMA, Brant LCC, Pinheiro PC, Correa PRL, Machado IE, Santos MR, et al. Higher mortality during the COVID-19 pandemic in socially vulnerable areas in Belo Horizonte: implications for vaccine prioritization. Rev Bras Epidemiol. 2021;24:e210025. doi: 10.1590/1980-549720210025



Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo com a Prótese LAMBRE: Experiência Multicêntrica Inicial no Brasil

Left Atrial Appendage Closure with the LAMBRE Device – Initial Multicentre Experience in Brazil

Francisco Chamié,^{1,2} Enio Guerios,³ Daniel Peralta e Silva,^{1,2} Valério Fuks,¹ Rômulo Torres⁴

Hospital Federal dos Servidores do Estado – Cardiologia Intervencionista,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

INTERCAT - Cardiologia Intervencionista,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Paraná – Hospital de Clínicas,³ Curitiba, PR – Brasil

Hospital Marcelino Champagnat,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: A oclusão do apêndice atrial esquerdo (AAE) tem se mostrado uma alternativa à terapia de anticoagulação oral (ACO) para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV).

Objetivos: Descrever os primeiros resultados de uma experiência inicial multicêntrica no Brasil e investigar a viabilidade, a segurança e a eficácia da oclusão do AAE com o novo dispositivo LAMBRE.

Métodos: Coletamos dados do procedimento e do acompanhamento de 51 pacientes consecutivos com FANV, restrições para ACO em longo prazo e com anatomia adequada, submetidos à oclusão do AAE com o dispositivo LAMBRE em 18 centros no Brasil. Indicações para o procedimento foram: sangramento importante em pacientes recebendo ACO (47,1%), AVC ou trombo persistente no AAE apesar de ACO adequada (27,5%), sangramento e AVC (17,6%), outras contraindicações clínicas para ACO (5,9%), e escolha do paciente devido à prática esportiva (1,9%).

Resultados: Foram estudados 25 homens (49%) e 26 mulheres (51%), com idade média de $76 \pm 7,7$ anos, escore CHA2DS2-VASc médio de $4,6 \pm 1,7$ e escore HAS-BLED médio de $3,4 \pm 1,1$. A taxa de sucesso do procedimento foi de 100%. As complicações imediatas relacionadas ao procedimento foram derrame pericárdico em dois pacientes, e embolização do dispositivo em um caso. Não foram observados shunts residuais > 5 mm. Shunts < 5 mm foram detectados em quatro pacientes por Doppler colorido ao final do procedimento. Após um período médio de acompanhamento de 18 meses ± 12 meses, não foram observados óbito, AVC ou complicações maiores.

Conclusão: A oclusão do AAE com o dispositivo LAMBRE foi segura e eficaz nesta pequena série de casos. Apesar desses resultados iniciais encorajadores, dado o pequeno número de casos, serão necessários mais estudos com um maior período de acompanhamento.

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Apêndice Atrial; Oclusão Coronária.

Abstract

Background: Left atrial appendage (LAA) closure has been an alternative to oral anticoagulation (OAC) for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF).

Objectives: To report the first results of an initial multicenter experience in Brazil and to investigate the feasibility, safety, and efficacy of LAA closure with the new LAMBRE device.

Methods: We collected procedural and follow-up data of 51 consecutive patients with non-valvular atrial fibrillation, restrictions for long-term OAC and suitable anatomy that underwent LAA closure with the LAMBRE device in 18 centers in Brazil. Procedural indications were significant bleeding under OAC (47.1%), stroke or persistent LAA thrombus despite OAC (27.5%), bleeding plus stroke (17.6%), other clinical contraindications for OAC (5.9%), and patient's choice due to sports practice (1.9%).

Results: Twenty-five men (49%) and 26 women (51%), with a mean age of 76 ± 7.7 years, mean CHA2DS2-VASc score of 4.6 ± 1.7 and mean HAS-BLED score of 3.4 ± 1.1 were studied. Procedural success rate was 100%. Procedure-related immediate complications were pericardial effusion in two patients, and immediate device embolization in one case. No large residual shunts (> 5 mm) were observed, and small shunts (< 5 mm) were detected in four patients by color Doppler at the end of the procedure. After a mean follow-up of 18 ± 12 months, there were no deaths, strokes nor any other major complications.

Correspondência: Francisco Chamié •

INTERCAT – Cardiologia Intervencionista. Rua Visconde de Pirajá 550/ sala 2011 – Ipanema – CEP: 22.410-901. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

E-mail: chamief@gmail.com

Artigo recebido em 29/03/2021, revisado em 23/07/2021, aceito em 27/10/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210275>

Conclusion: LAA occlusion with the LAmbré device was safe and effective in this small case series. Despite these encouraging initial results, the small number of cases warrants further studies with longer-term follow-up.

Keywords: Atrial Fibrillation; Atrial Appendage; Coronary Occlusion.

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

Introdução

A oclusão transcaterter do apêndice atrial esquerdo (AAE) tem se tornado cada vez mais popular como alternativa à anticoagulação para profilaxia de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV).¹ A terapia de anticoagulação oral (ACO), seja com antagonistas de vitamina K (AVK) ou com anticoagulantes orais diretos (DOAC), é uma terapia efetiva para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com FA.² Infelizmente, a adesão aos DOACs em longo prazo, subprescrição e complicações, impedem a utilização dessa terapia por um grande número de pacientes. Assim, a necessidade de uma forma não farmacológica de profilaxia aumentou no decorrer dos anos.³

Considerando que mais de 90% dos trombos atriais formados como consequência da FANV estão localizados na porção trabecular do apêndice atrial, a oclusão do AAE parece ser uma opção razoável.⁴ Inicialmente proposto como um procedimento cirúrgico, a oclusão percutânea é atualmente realizada em todo o mundo, e diferentes dispositivos e técnicas estão disponíveis. Ensaios randomizados mostraram que a oclusão do AAE não é inferior à varfarina e aos DOACs em termos de redução de AVC e embolismo sistêmico, e superior à varfarina quanto à mortalidade tardia.⁵⁻¹⁰

O LAmbré é um dispositivo de oclusão do AAE lançado no Brasil em 2018, depois dos dispositivos Amplatzer Cardiac Plug (ACP) e Watchman Filter. O presente artigo tem o objetivo de descrever os resultados do primeiro registro multicêntrico brasileiro do uso do LAmbré para oclusão percutânea do AAE na prevenção de AVC em pacientes com FANV.

Métodos

Entre maio de 2018 e novembro de 2020, foram estudados, prospectivamente, pacientes consecutivos, submetidos à oclusão de AAE utilizando o dispositivo LAmbré em 18 centros no Brasil. Muitos desses procedimentos foram realizados sob supervisão de um preceptor. Todos os pacientes apresentaram FANV e uma contraindicação relativa ou absoluta para terapia com DOACs em longo prazo – a única exceção foi um paciente que se recusou a receber DOACs por preferência pessoal. Todos os pacientes foram submetidos previamente à ecocardiografia transesofágica (ETE) ou à tomografia computadorizada cardíaca (TCC) para avaliação da dimensão, da morfologia, e da zona de implante do AAE, e presença de trombos.

Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral e intubação orotraqueal. Foram administrados heparina não fracionada (100 mg/kg ou 10 000 Unidades Internacionais) e profilaxia com antibiótico (2g de Cefazolina intravenosa) a todos os pacientes, seguido de 1g de Cefazolina intravenosa, dose única, seis horas após o procedimento, na unidade de

terapia intensiva (UTI). Os procedimentos foram monitorados por ETE e fluoroscopia.

Depois de se obter acesso venoso femoral, realizou-se punção transeptal com agulha Brockenbrough, posicionando-a na região inferior e posterior da fossa oval. A pressão do átrio esquerdo foi registrada imediatamente após seu acesso; em caso de valores inferiores a 10mmHg, solução salina era infundida rapidamente para restaurar os diâmetros reais do AAE. Um cateter angiográfico *Pigtail* (5F) foi posicionado dentro do AAE para obtenção de medidas em projeção oblíqua anterior direita cranial e caudal. Após angiografia, um fio-guia Super-Stiff J-Tip (0,035"/260 cm) foi cuidadosamente introduzido dentro do AAE através do cateter *Pigtail*. O tamanho do dispositivo foi confirmado por angiografia intraoperatória e ETE e deveria ser 2-8 mm maior que a zona de implantação. O dispositivo foi implantado usando a bainha longa indicada para o tamanho do dispositivo escolhido. A técnica de implante foi descrita previamente.¹¹

Os pacientes foram mantidos na UTI durante toda a noite, e tiveram alta hospitalar no dia seguinte após outro ETE, na ausência de complicações.

Foram prescritos aspirina (100 mg) e clopidogrel (75 mg) após o procedimento. O Clopidogrel foi interrompido após três meses, e o uso contínuo da aspirina prescrito em seguida. O ETE de acompanhamento foi realizado aos três meses e seis meses após o procedimento.

Dispositivo LAmbré®

O LAmbré® (Lifetech Scientific, Shenzhen, China) é um dispositivo formado por uma malha de nitinol autoexpansível, coberta por nitreto de titânio (TiN). O dispositivo é composto por três partes: um disco que cobre o óstio do AAE, um pino conector, e uma estrutura de fixação composta por 8 braços em formato de guarda-chuva (*umbrella*) e pequenos ganchos que prende o dispositivo no corpo do AAE, aumentando a estabilidade. Os braços do *umbrella* se armam com um movimento de rotação anterógrada, e suas pontas atraumáticas, quando totalmente abertas, envolvem as trabéculas do AAE, e os pequenos ganchos distais se conectam à parede do AAE, aumentando a estabilidade do dispositivo. O disco é configurado para cobrir totalmente o óstio do AAE. Tanto o *umbrella* como o disco possuem tecido de tereftalato de polietileno costurado em seu interior (Figura 1). Ainda, o dispositivo LAmbré® tem duas versões: o modelo padrão e o modelo especial.

No LAmbré® do tipo padrão, o tamanho do *umbrella* varia entre 16 e 36 mm, com aumentos de dois em dois milímetros, com discos 6 mm maiores que os *umbrellas* de 16-30mm ou 4 mm maiores que os *umbrellas* de 32-36 mm. No tipo especial, o tamanho do *umbrella* varia entre 16 e 26 mm, com aumentos de dois em dois milímetros, com discos 14 mm maiores que os *umbrellas* de 16-18 mm ou 12 mm maiores que os *umbrellas* de 20-26 mm.

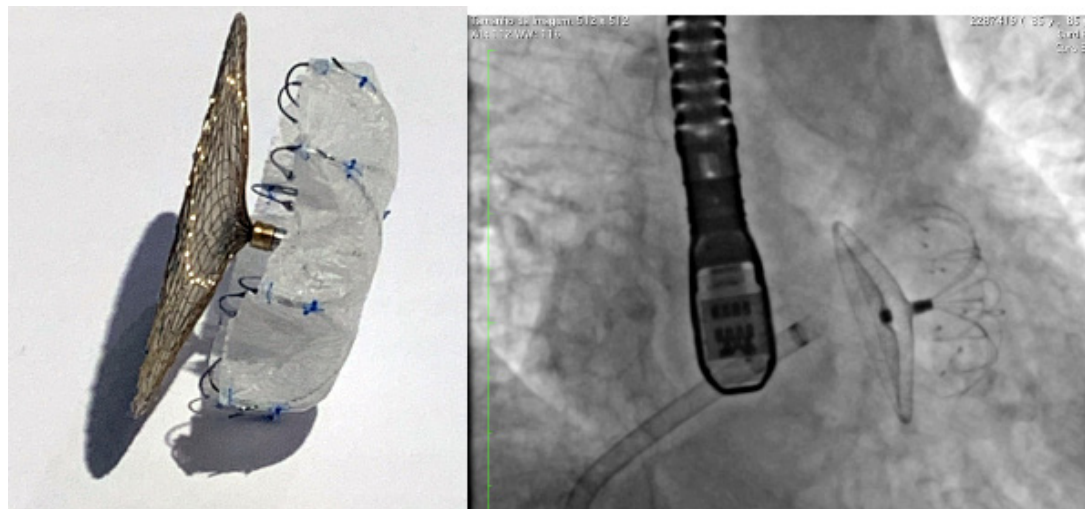


Figura 1 – Dispositivo LAMbre®: guarda-chuva (umbrella) e disco conectados por um pino central (à esquerda). Os braços possuem pontas arredondadas atraumáticas que envolvem a porção trabecular do apêndice atrial esquerdo (AAE) e pequenos ganchos que se fixam à parede do AAE. O disco cobre o óstio do AAE e se conecta ao guarda-chuva por um pino, sem visualização do parafuso na superfície externa do disco. À direita, fluoroscopia após o implante do dispositivo LAMbre®.

O sistema de entrega é composto de bainhas com dupla curvatura (45 e 30 graus) com calibres variando de 8F a 10F, e um cabo de entrega com sistema de rosca. Vale ressaltar que o parafuso sobre a superfície do disco fica recuado, para prevenir a formação de trombo sobre o próprio dispositivo.

Análise estatística

Os eventos são expressos como números absolutos e porcentagens. As variáveis contínuas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão (DP). Foi realizada uma análise descritiva dos dados. Os dados foram analisados utilizando o programa SPSS / PASW (IBM Corp, NY, USA).

Resultados

Foram selecionados consecutivamente 51 pacientes (25 homens) para oclusão do AAE com o dispositivo LAMbre em 18 centros no Brasil. A idade média foi de $76 \pm 7,7$ anos. Os valores médios dos escores CHA₂DS₂-VASC e HAS-BLED foram $4,6 \pm 1,7$ e $3,4 \pm 1,1$, respectivamente. As indicações para o procedimento foram sangramento importante (principalmente cerebral ou gastrointestinal) em 24 pacientes (47,0%), AVC apesar de ACO oral adequada em 13 (25,5%) e sangramento e AVC em nove pacientes (17,6%). Outras indicações para oclusão do AAE foram contraindicação para ACO em três casos, trombo no AAE apesar de ACO adequada em um caso e escolha do paciente (por prática de esportes) em outro.

Os dados do procedimento estão descritos da Tabela 2. O tamanho da zona de implante (landing zone) foi $23,84 \pm 4,5$ mm e o tamanho médio do dispositivo implantado foi $27 \pm 5,1$ mm – portanto, o tamanho do dispositivo implantado foi em

média 3,7 mm maior do que a zona de implante do AAE. O tipo padrão do dispositivo o foi usado na maioria (94,1%) dos pacientes e o tipo especial usado nos demais (5,9%). Os tamanhos dos dispositivos padrão foi 28-34mm (n=9), 24-30mm (n=7), 30-34mm (n=6), 26-32mm (n=5), 34-38mm (n=5), 22-28mm (n=4), 32-36mm (n=4), 36-40mm (n=4), 18-24mm (n=2), e 20-26mm (n=2). Os tamanhos do dispositivo especial foram 16-30mm, 22-34mm e 24-36mm.

O primeiro dispositivo escolhido foi implantado em 45 pacientes (88,2%), e seis pacientes (11,8%) necessitaram de mais de um implante – em dois casos, o dispositivo primeiramente escolhido foi danificado durante o carregamento por operadores inexperientes e precisou ser substituído. Medidas incorretas levaram à necessidade de retirada e substituição do dispositivo por outro compatível com as dimensões do AAE em três pacientes. Um paciente apresentava AAE em formato de asa de galinha, e uma segunda punção transeptal em um ponto mais baixo, seguida de implante de um dispositivo menor, foi necessária para oclusão completa do apêndice.

Três pacientes eram portadores de forame oval patente (FOP). Em dois desses pacientes, o acesso ao átrio esquerdo foi obtido através do FOP. O terceiro paciente apresentava o AAE em formato de asa de galinha, e impediu a coaxialidade da bainha de entrega. Realizou-se punção transeptal, e o procedimento foi conduzido sem maiores dificuldades. O FOP foi fechado em dois desses casos com dispositivos específicos (CERA PFO 25-18 mm em um caso; e CERA MF ASD 25-25mm no outro) (Figura 2). Outro paciente apresentava um defeito do septo atrial, que foi ocluído durante o mesmo procedimento com um dispositivo Occlutech ASD 33mm.

Dois pacientes tiveram como complicação a formação de derrames pericárdicos. Em um deles, o apêndice foi perfurado

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes (n=51)

Variável	Resultado*
Idade (anos)	76 ± 7,7
Sexo feminino	26 (51)
Fibrilação atrial	
Permanente	26 (51)
Persistente	1 (2)
Paroxística	24 (47)
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,6 ± 1,7
Escore HASBLED	3,4 ± 1,1
Indicações para oclusão do AAE	62 (68,1)
Sangramento importante	24 (47)
AVC apesar de TAO adequada	13 (25,5)
Sangramento + AVC	9 (17,6)
Contraindicação para TAO	3 (5,9)
Trombo persistente no AAE apesar de TAO adequada	1 (2)
Escolha do paciente	1 (2)

*Média ± DP ou números absolutos (porcentagem). AAE: apêndice atrial esquerdo; TAO: terapia de anticoagulação oral.

Tabela 2 – Dados dos procedimentos

Variável	Resultado*
Acesso	
Transeptal	48 (94,1)
FOP / DAS	3 (5,9)
Zona de implante (landing zone) (mm)	23,8 ± 4,5
Dispositivo implantado	
Tamanho (mm)	27 ± 5,1
Tipo padrão	48 (94,1)
Tipo especial	3 (5,9)
Dispositivos por procedimento (n)	
1	45 (88,2)
2	6 (11,8)
Sucesso	51 (100)
Shunt residual	
Nenhum	47 (92,2)
< 5mm	4 (7,8)
> 5mm	0
Complicações	
Óbito	0
AVC	0
Sangramento maior	0
Derrame pericárdico	2 (3,9)
Embolização (removido)	1 (2)

*Média ± DP ou números absolutos (porcentagem) FOP: forame oval patente; DAS: defeito do septo atrial; AVC: acidente vascular cerebral.

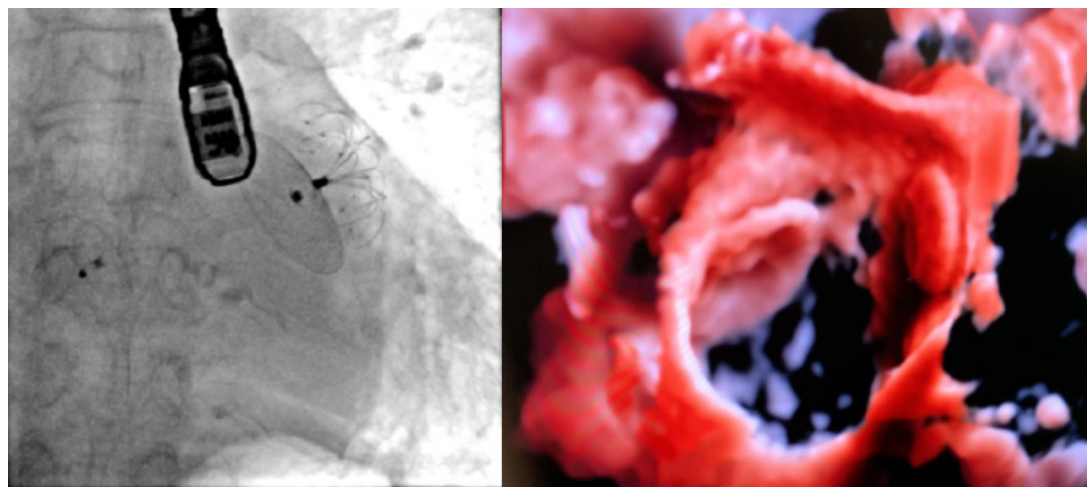


Figura 2 – Apêndice atrial esquerdo (AAE) fechado através do forame oval patente (FOP). À esquerda: dispositivo LAMBre ocluindo o AAE e um segundo dispositivo ocluindo o FOP. À direita: a mesma imagem vista por ecocardiografia esofágica 3D.

pelo fio guia rígido. Realizou-se drenagem pericárdica imediata seguida pelo implante de uma prótese LAMBre 20-26mm que, no entanto, sofreu embolização imediata. Uma segunda prótese 34-38mm foi implantada com parada da progressão do derrame. A primeira prótese foi removida da aorta descendente no dia seguinte. Em um segundo paciente, derrame pericárdico com tamponamento cardíaco ocorreu poucas horas após o procedimento, devido à perfuração da artéria pulmonar principal pelos ganchos do dispositivo. Realizou-se drenagem cirúrgica, e o paciente se recuperou sem intercorrências.

Um paciente foi submetido à oclusão do AAE com dispositivo Watchman, mas sofreu um AVC poucos meses depois devido à presença de um segundo grande lobo que inadvertidamente não foi abordado no primeiro procedimento. Meses depois, um dispositivo LAMBre foi implantado durante um segundo procedimento, com completa oclusão do AAE (Figura 3).

Um paciente de 86 anos de idade havia se submetido à cirurgia de *bypass* coronário e implante de marcapasso. O paciente também apresentou estenose aórtica grave, que foi tratada com implante transcater de válvula aórtica (TAVI). Uma semana após o TAVI, o paciente apresentou disfunção cardíaca grave devido à regurgitação mitral importante, e foi submetido ao implante de Mitraclip e LAMBre durante o mesmo procedimento cirúrgico (Figura 4).

O implante do dispositivo foi possível em todos os casos. Não houve presença de shunts residuais significativos (>5 mm), embora shunts pequenos (<5 mm) foram detectados por Doppler colorido em quatro pacientes (7,8%) ao final do procedimento. Nenhum paciente apresentou sangramento importante durante internação. Em um acompanhamento médio de 18 ± 12 meses, nenhum paciente sofreu outros episódios de sangramento importante ou tromboembolismo, e nenhum óbito ou complicações tardias foram relatados por nenhum centro.

Discussão

Inicialmente descrito por Lam em 2013,¹² a prótese LAMBre foi descrita como um dispositivo de fácil utilização, seguro e eficaz. Vantagens potenciais do LAMBre em comparação a outros dispositivos foram destacadas pelo autor e incluíam a utilização de bainhas de entrega menores, a capacidade de ser totalmente retirado e reposicionado muitas vezes, e a maior estabilidade após seu implante. Ainda a possibilidade do implante proximal no AAE com pequeno número de manobras para reposicionamento, ajuda a prevenir a perfuração do AAE e possibilita o uso do dispositivo para tratamento dos AAEs com trombo distal por técnica “no-touch”, na qual o oclisor é implantado sem avançar a bainha de entrega ou o fio-guia no apêndice.¹²⁻¹⁵ O design dos dispositivos LAMBre (tanto o padrão como o especial) torna-o mais adequado em casos anatômicos particulares, principalmente na existência de zonas de implante (*landing zones*) rasas ou um desajuste entre um grande óstio e uma zona de implante estreita^{16,17} (Figuras 5 e 6).

Apesar de mais de 7 000 implantes já terem sido realizado em todo o mundo, dados sobre o LAMBre® são ainda escassos na literatura. A publicação com o maior número de pacientes ($n=153$) mostrou uma taxa de complicações do procedimento de 3,3%, sem nenhum caso de embolização do dispositivo, e uma taxa anual de AVC de apenas 1,3% (vs. 6,4% predito pelo escore CHA_2DS_2 -vasc) no seguimento.¹¹ A experiência inicial europeia com 60 casos mostrou resultados similares (taxa de complicações de 3,3% e taxa anual de AVC de 1,6%).¹⁸

Uma revisão sistemática de 10 publicações, incluindo 403 pacientes com FANV tratados com LAMBre® apresentou uma taxa de sucesso do procedimento de 99,7% e uma taxa de complicações de 2,9% (0,3% de mortalidade, 1,7% de temponamento pericárdico, 0,3% AVC e complicações de sangramentos maiores), sem embolização do dispositivo. No

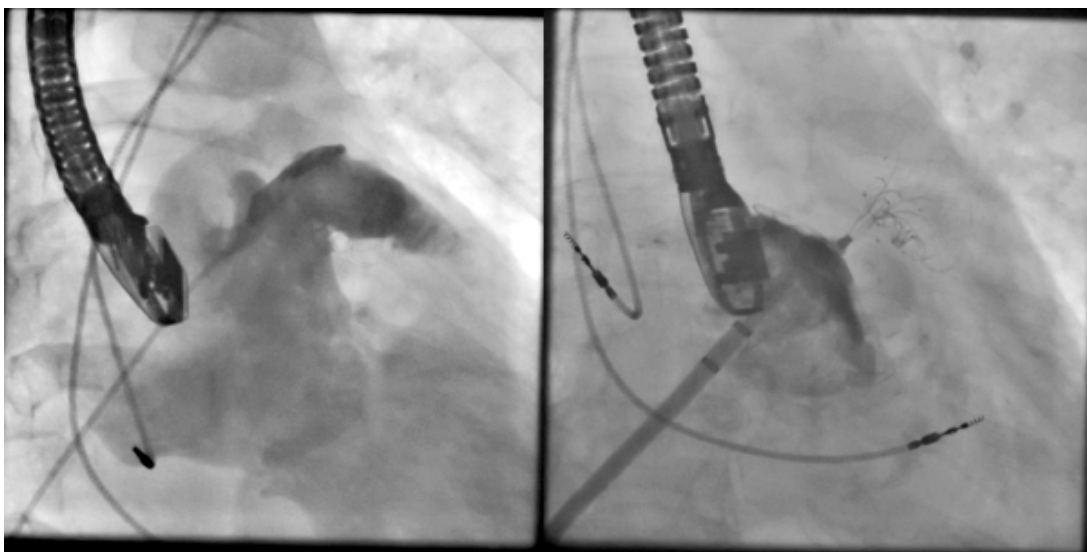


Figura 3 – À esquerda: Dispositivo Watchman implantado no lobo inferior do apêndice atrial esquerdo (AAE); o lobo superior permaneceu descoberto. À direita: dispositivo Watchman dentro do lobo inferior e o dispositivo LAmbre implantado no lobo direito com o disco ocluindo completamente o óstio do AAE. Não foi observado shunt residual imediatamente após o procedimento.

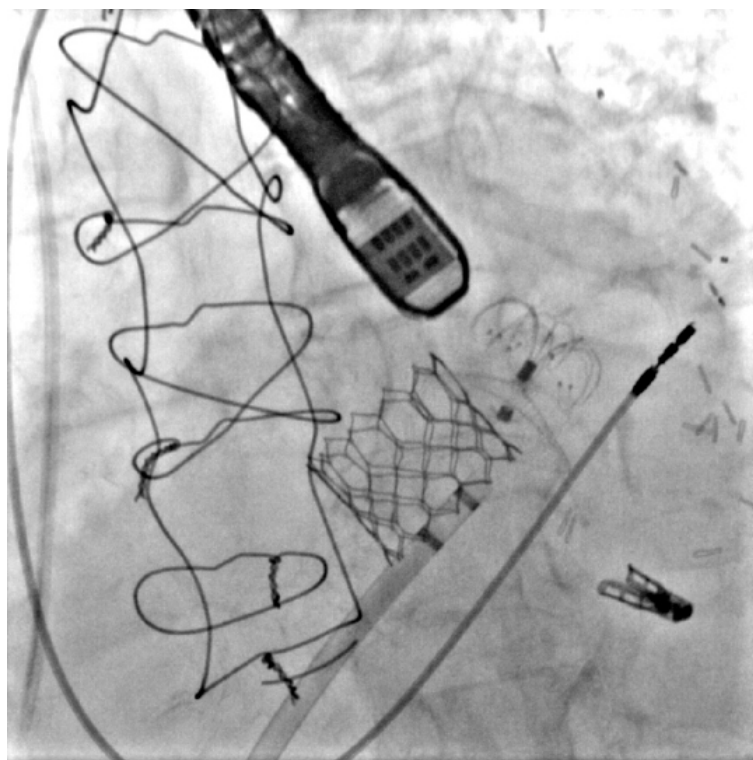


Figura 4 – Paciente de 86 anos de idade com várias intervenções: bypass coronário (CABG), implante de marcapasso, implante transcâter de válvula aórtica, Mitraclip e dispositivo LAmbre ocluindo o apêndice atrial. O implante do Mitraclip e a oclusão do apêndice atrial esquerdo foram realizados durante a mesma cirurgia.

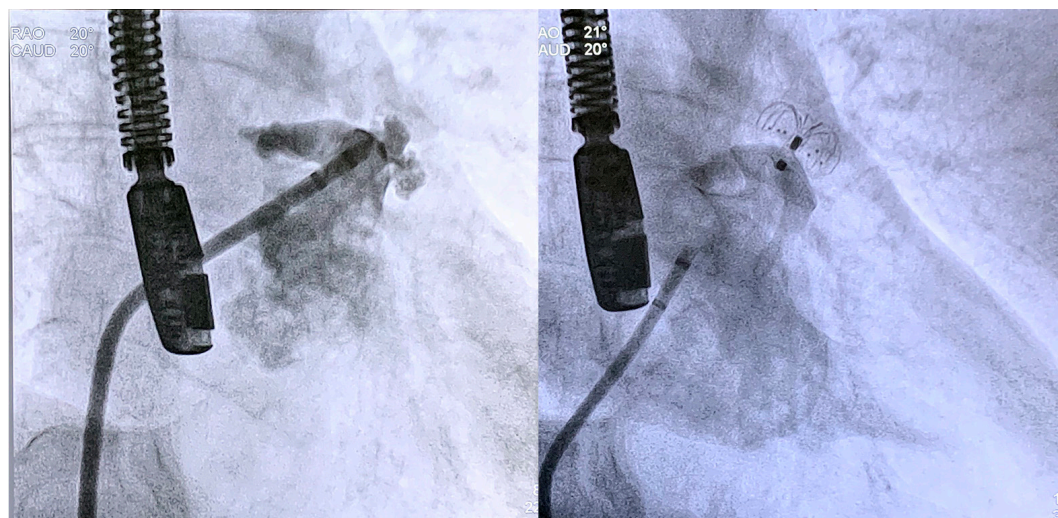


Figura 5 – À esquerda: apêndice atrial esquerdo (AAE) retrovertido, em formato de asa de galinha; à direita: AAE totalmente ocluído após implantação do dispositivo LAMBRE (tipo padrão).

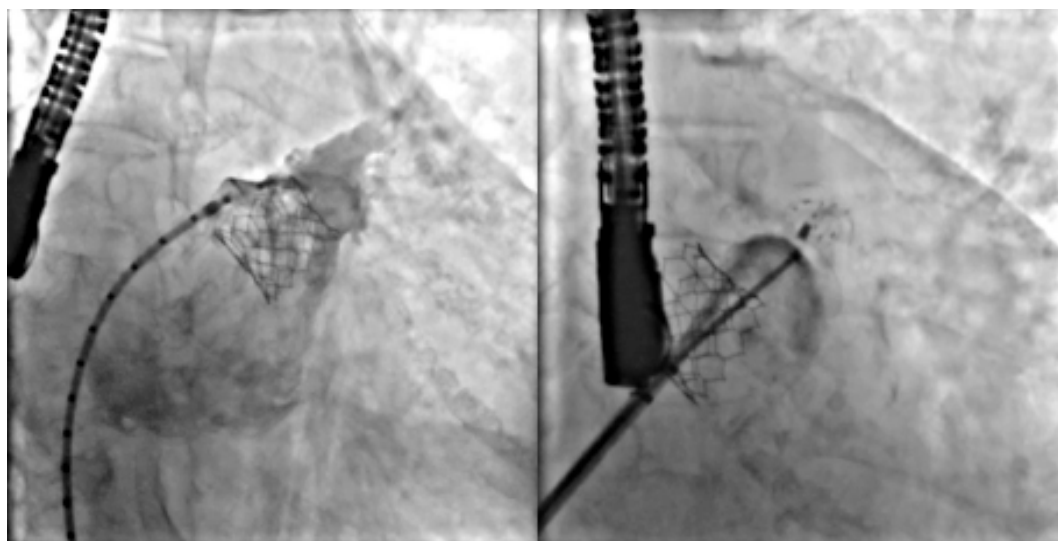


Figura 6 – À esquerda: apêndice atrial esquerdo (AAE) muito raso; à direita: AAE ocluído por um dispositivo LAMBRE (tipo especial); esse paciente havia sido submetido à intervenção coronária percutânea e implante transcâter de válvula aórtica.

seguimento, eventos adversos cardiovasculares maiores foram relatados em 3,3%; AVC ou ataque isquêmico transitório em 1,7%, formação de trombos no dispositivo em 0,7%, e fluxo residual > 5 mm em 1%.¹⁹

Um ensaio em andamento (Lifetech LAMBRE™ Left Atrial Appendage Closure System Post-Market Clinical Follow-Up – LISA Study - NCT03122028) tem como objetivo recrutar 500 pacientes em 22 locais de oito diferentes países europeus e a China, com o propósito de avaliar a segurança e

a viabilidade de implantes do dispositivo LAMBRE em pacientes com FANV que não podem receber ACO. A comparação entre o LAMBRE e o Amplatzer mostrou eficácia em longo prazo e segurança similares em pacientes com FANV.^{20,21}

Os resultados imediatos e tardios do presente estudo estão de acordo com a literatura disponível. A taxa aceitável das complicações do procedimento e o seguimento favorável desta coorte de pacientes (de alto risco e com condição complexa) é encorajadora. As características únicas do dispositivo

LAMbre®, principalmente de sua configuração especial, tornou factível e segura a realização de procedimentos desafiadores. A prótese LAMbre® traz avanços tanto no design do dispositivo como na técnica de implantação, e pode representar uma alternativa útil no armamentário de oclusão do AAE.

Limitações

Este estudo tem várias limitações. Como uma limitação inerente a um estudo não randomizado, não há um grupo controle e, como em todo estudo observacional, falhas na seleção dos pacientes podem ter ocorrido. No entanto, este registro foi delineado para incluir todos os pacientes elegíveis para o procedimento (intenção de tratar), refletindo uma prática da vida real. Embora os dados tenham sido coletados prospectivamente, esta é uma análise retrospectiva, sem monitoramento independente ou análise de um laboratório central. Devido a dificuldades de reembolso no Brasil, basicamente todos os centros incluídos neste registro têm um baixo volume de oclusão de AAE e, assim, a curva de aprendizagem dos operadores é achatada, o que tem um impacto direto sobre as taxas de complicação. Por fim, todos os dados coletados foram espontaneamente relatados pelos investigadores, sem uma avaliação independente.

Conclusões

A experiência inicial com o dispositivo LAMbre em 18 centros brasileiros foi segura e eficaz, neste pequeno número de pacientes. Assim como em todos os dispositivos usados para a oclusão do AAE, a curva de aprendizado com o LAMbre teve um impacto sobre as complicações, e taxas aceitáveis e comparáveis às da literatura. No entanto, são necessários um maior número de pacientes e um seguimento mais longo para se obter uma comparação mais apropriada entre o LAMbre e outros dispositivos atualmente utilizados para oclusão do AAE no Brasil.

Agradecimentos

Agradecemos aos seguintes colegas que compartilharam com os autores dados do procedimento e acompanhamento de seus pacientes: Carlos Eduardo Gordilho (Hospital Esperança, Olinda, PE), Adriano Dourado Oliveira (Hospital

Santa Izabel, Salvador, BA), Wilton Gomes (Instituto de Neurologia e Cardiologia, Curitiba, PR), Cleverson Zuckowski, Nilson Araújo e Cláudio Munhoz (Rede D'Or, Rio de Janeiro, RJ), Luiz Eduardo Camanho (Hospital ProCardíaco, Rio de Janeiro, RJ), Cristiano Guedes Bezerra (Hospital da Bahia, Salvador, BA), Arilson Rodrigues (Hospital do Coração, Belém, PA), Admar Silva Jr (Hospital Santa Rosa, Cuiabá, MT), Luciano N. Liberato Souza (Hospital São Francisco, Ceilândia, GO), Ricardo Petraco (Hospital Cruz Azul, São Paulo, SP), Henrique Ribeiro (Hospital Samaritano, São Paulo, SP), José Airton Arruda (Hospital Meridional, Vitória, ES), Marcos Cherem (Hospital Vaz Monteiro, Lavras, MG), Felipe Baldissera (Hospital Marieta Konder, Itajaí, SC).

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Chamie F, Guerios E; Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chamie F, Guerios E, Silva DP, Fuks V, Torres R.

Potencial conflito de interesses

Dr. Francisco Chamie – proctor de oclusão de apêndice atrial esquerdo para Lifetech Scientific

Dr. Enio Guerios – proctor de oclusão de apêndice atrial esquerdo para Lifetech Scientific

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com 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. Kosturakis R, Price MJ. Current State of Left Atrial Appendage Closure. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(6):42. doi: 10.1007/s11886-018-0981-z.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):125-51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
3. Holmes DR Jr, Alkhouli M, Reddy V. Left Atrial Appendage Occlusion for The Unmet Clinical Needs of Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(5):864-74. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.025.
4. Blackshear JL, Odell JA. Appendage Obliteration to Reduce Stroke in Cardiac Surgical Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-9. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X.
5. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al. Efficacy and Safety of Left Atrial Appendage Closure with WATCHMAN in Patients with or Without Contraindication to Oral Anticoagulation: 1-Year Follow-Up Outcome Data of the EVOLUTION Trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1302-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.038.
6. Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X, Saw J, Webb JC, Freeman M, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure with The AMPLATZER Cardiac Plug Device in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Contraindications to Anticoagulation Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(2):96-102. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.089.

7. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Randomised Non-Inferiority Trial. *Lancet*. 2009;374(9689):534-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
8. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al. Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Multicentre Experience with The AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11(10):1170-9. doi: 10.4244/EIJY15M01_06.
9. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964-75. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
10. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):3122-35. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.067.
11. Huang H, Liu Y, Xu Y, Wang Z, Li Y, Cao K, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure with the LAMbre Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Clinical Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(21):2188-94. doi: 10.1016/j.jcin.2017.06.072.
12. Lam YY. A New Left Atrial Appendage Occluder (Lifetech LAMbre Device) for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013;14(3):134-6. doi: 10.1016/j.carrev.2013.04.003.
13. Cruz-Gonzalez I, Fuertes Barahona M, Moreno-Samos JC, Barreiro-Perez M, Rodríguez-Collado J, Gonzalez-Calle D, et al. Left Atrial Appendage Occlusion in the Presence of Thrombus With a LAMbre Device. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(21):2224-6. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.036.
14. Mohandes M, Pernigotti A, Morri CI, Bardají A. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure in the Presence of Thrombus Using LAMbre Device and Cerebral Protection System. *Korean Circ J*. 2020;50(3):281-3. doi: 10.4070/kcj.2019.0305.
15. Li S, Zhao D, Zhu M, Tang K, Zhang Y, Chen W, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure in The Patient with Spontaneous Echocardiographic Contrast: A New Occluder and Protocol. *Cardiol Plus*. 2016;1(1):39-41. doi: 10.4103/2470-7511.248348.
16. Cruz-Gonzalez I, Moreno-Samos JC, Rodríguez-Collado J, Mo Y, Lam YY, et al. Percutaneous Closure of Left Atrial Appendage With Complex Anatomy Using a LAMbre Device. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(4):37-9. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.057.
17. So CY, Leung KF, Lam YY, Yan BP. Occlusion of an Extremely Large Left Atrial Appendage Using the "Double-LAMbre Technique". *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(11):1085-7. doi: 10.1016/j.jcin.2018.10.015.
18. Park JW, Sievert H, Kleinecke C, Vaskelyte L, Schnupp S, Sievert K, et al. Left Atrial Appendage Occlusion with LAMbre in Atrial Fibrillation: Initial European experience. *Int J Cardiol*. 2018;265:97-102. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.120.
19. Ali M, Rigopoulos AG, Mammadov M, Torky A, Auer A, Matiakis M, et al. Systematic Review on Left Atrial Appendage Closure with the LAMbre Device in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):78. doi: 10.1186/s12872-020-01349-9.
20. Schnupp S, Liu XX, Buffle E, Gloekler S, Mohrez Y, Cheikh-Ibrahim M, et al. Late Clinical Outcomes of LAMbre Versus Amplatzer Occluders for Left Atrial Appendage Closure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(4):934-42. doi: 10.1111/jce.14398.
21. Chen S, Chun KRJ, Bordignon S, Weise FK, Nagase T, Perrotta L, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Using LAMbre Amulet and Watchman in Atrial Fibrillation. *J Cardiol*. 2019;73(4):299-306. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.10.010.



Combater o Sangramento – Um Apêndice de Cada Vez

Tackling Bleeding – One Appendage at a Time

Stefano Garzon^{1,2}  e Willterson Carlos Bandeira²

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

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Cardiologia Intervencionista,² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo com a Prótese Lambre: Experiência Multicêntrica Inicial no Brasil

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia cardíaca mais comum,¹ afetando aproximadamente 80% da população com 80 anos ou mais.² Aumenta o risco de acidente vascular cerebral cardioembólico em 5 vezes em todas as idades³ e está relacionado a mais de 20% dos acidentes vasculares cerebrais em pacientes acima de 80 anos. Os AVCs embólicos costumam ser mais graves do que outros AVCs,⁴ e os anticoagulantes são a base do tratamento, fundamentais para reduzir o risco cardioembólico nessa população. No entanto, a decisão de iniciar anticoagulantes orais nem sempre é simples e requer avaliação dos riscos embólicos e hemorrágicos.⁵ O risco embólico em pacientes com FA geralmente é avaliado usando sistemas de pontuação padronizados, como o escore CHA2DS2-VASc,⁶ mas pode ser refinado usando outros dados clínicos, como tamanho do átrio esquerdo⁷ e a duração da FA.⁸ O risco de sangramento geralmente é avaliado pelo escore HAS-BLED,⁹ sendo os sangramentos graves mais comuns em pacientes mais velhos.¹⁰ Por essa razão, os médicos muitas vezes têm medo de iniciar a anticoagulação em pacientes mais velhos, embora as evidências atuais mostrem que geralmente é seguro usar anticoagulantes orais na maioria desses pacientes.¹¹ No entanto, sangramentos maiores podem ocorrer em até 3% dos pacientes em uso de anticoagulantes orais,¹² sendo necessária a interrupção do tratamento.

Mais de 90% de todos os trombos do átrio esquerdo se originam no AAE,¹³ e a redução do risco com oclusão do AAE é comparável à anticoagulação.¹⁴ Por esse motivo, a oclusão percutânea do AAE surgiu como tratamento alternativo para pacientes com contraindicação à anticoagulação oral ou evento embólico em uso de anticoagulantes orais. Há evidências crescentes de que a oclusão do AAE é segura e viável na maioria dos pacientes,¹⁵⁻¹⁷ e essa experiência inicial multicêntrica de oclusão do AAE com o dispositivo baseado

em plug Lambre no Brasil¹⁸ mostra resultados semelhantes à literatura médica atual. Neste estudo, 74,6% de todos os pacientes tiveram um episódio de sangramento maior usando anticoagulantes orais ou um acidente vascular cerebral apesar da anticoagulação oral. Os pacientes apresentavam alto risco embólico e de sangramento, com pontuação média de CHA2DS2-VASc de $4,6 \pm 1,7$ e uma pontuação média de HAS-BLED de $3,4 \pm 1,1$. A taxa de sucesso do procedimento foi de 100%, sem mortes ou acidentes vasculares cerebrais em um seguimento médio de 18 ± 12 meses.

Nos Estados Unidos, nos primeiros três anos do NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry,¹⁷ 38.158 pacientes foram submetidos à oclusão do AAE. Independentemente das diferenças regionais, parece haver uma diferença marcante com o Brasil. Naturalmente, o presente artigo¹⁸ não abrange a totalidade dos casos realizados no país, mas reuniu casos de 18 centros de todo o Brasil, sendo 51 casos realizados em 2 anos e meio. Os brasileiros estão envelhecendo e ficando mais frágeis,¹⁹ assim como seus pares em outros lugares. É razoável supor que a idade avançada e o aumento da fragilidade também aumentam os riscos de FA e sangramento nessa população. A questão que fica por responder é: por que a oclusão do AAE é tão raramente realizada no Brasil? É o custo? Ou há uma falta de consciência e, portanto, menos indicações? Onde devemos atuar para oferecer um melhor atendimento a esses pacientes?

Em conclusão, a oclusão percutânea do AAE é uma tecnologia comprovada. É uma alternativa segura, viável e eficaz aos anticoagulantes orais em pacientes com FA e com alto risco de eventos embólicos e hemorrágicos. Esperamos que o presente estudo¹⁸ ajude a divulgar um procedimento que não é comum no Brasil, ao contrário dos pacientes que provavelmente se beneficiarão dele.

Palavras-chave

Anticoagulantes/uso terapêutico; Hemorragia; Arritmias Cardíacas; Apêndice Atrial; Fibrilação Atrial; Acidente Vascular Cerebral/complicações

Correspondência: Stefano Garzon •

Hospital Israelita Albert Einstein – Cardiologia Intervencionista – Av. Albert Einstein, 627. CEP 05652-900, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: stefano.lemos@einstein.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220351>

Referências

1. Carwood CL, Korkis B, Grande D, Hanni C, Morin A, Moser LR. Anticoagulation bridge therapy in patients with atrial fibrillation: recent updates providing a rebalance of risk and benefit. *Pharmacotherapy*. 2017;37(6):712-24. doi: 10.1002/phar.1937.
2. Estes NA 3rd, Halperin JL, Calkins H, Ezekowitz M, Citman P, Go AS, et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 Clinical Performance Measures for Adults with Nonvalvular Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physician Consortium for Performance Improvement (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(8):865-84. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.006.
3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.
4. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27(10):1760-4. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1760
5. Zhu, Wengen, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*.2015;38(9):555-61. doi: 10.1002/clc.22435.
6. Lip GYH, Halperin J. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2010;123(6):484-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.013.
7. Zhang Y, Yi-Qiang Y. Valor do Diâmetro do Átrio Esquerdo com Escore CHA2DS2-Vasc na Predição da Trombose Atrial Esquerda/Trombose de Apêndice Atrial Esquerdo na Fibrilação Atrial Não Valvar. *Arq Bras Cardiol*.2021;116(2):325-31. doi: 10.36660/abc.20190492.
8. Kaplan, Rachel M., et al. "Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score." *Circulation*.2019;140(20):1639-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041303.
9. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FI, Ferreira IJ. "Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis." *J Intervent Card Electrophysiol*.2014;40(3):277-84. doi: 10.1007/s10840-014-9930-y.
10. Fauchier L, Chaize G, Gaudin AF, Vainchtock A, Rushton-Smith S, Cotte FE. Predictive ability of HAS-BLED, HEMORR2HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study. *Int J Cardiol*.2016;217:85-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.173.
11. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded." *Arch Int Med*.2003;163(13):1580-6. doi: 10.1001/archinte.163.13.1580.
12. Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
13. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61(2):565-9. doi: 10.1016/0003-4975(95)00885-3.
14. Nielsen-Kudsk JE, Korsholm K, Damgaard D, Valentin JB, Diener H-C, Camm AJ, et al. Clinical outcomes associated with left atrial appendage occlusion versus direct oral anticoagulation in atrial fibrillation." *Cardiovasc Interv*.2021;14(1):69-78. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.09.051.
15. Reddy VY, Holmes DR, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123(4):417-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449.
16. Fountain RB, Holmes DR, Chadrsekaran K, Packer D, Asirvathan S, Van Tassel R, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN left atrial appendage system for embolic PROTECTION in patients with atrial fibrillation) trial. *Am Heart J*.2006;151(5):956-61. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.02.005.
17. Freeman J, Varosy P, Price MJ, Slotwimer D, Kusumoto, Rammosan C, et al. The NCDR left atrial appendage occlusion registry. *J Am Coll Cardiol*.2020;75(13):1503-18. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.040.
18. Chamié F, Guerios E, Silva DP, Fuks V, Torres R. Left Atrial Appendage Closure with the Lambre Device – Initial Multicentre Experience in Brazil. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210275>.



Alterações Longitudinais nos Níveis de Atividade Física e Parâmetros de Risco Cardiovascular em Pacientes com Doença Arterial Periférica Sintomática

Longitudinal Changes in Physical Activity Levels and Cardiovascular Risk Parameters in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease

Francielly Monteiro,¹ Marília de Almeida Correia,² Breno Quintella Farah,³ Diego Giuliano Destro Christofaro,⁴ Paulo Mesquita Longano de Oliveira,² Raphael Mendes Ritti-Dias,² Gabriel Grizzo Cucato^{1,5}

Hospital Israelita Albert Einstein - Instituto de Educação e Pesquisa,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Nove de Julho - Programa de Pós-graduação em Medicina,² São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal Rural de Pernambuco,³ Recife, PE – Brasil

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho,⁴ Presidente Prudente, SP – Brasil

Northumbria University,⁵ Newcastle upon Tyne – Reino Unido

Resumo

Fundamento: Estudos transversais anteriores demonstraram que a atividade física está associada a menor risco cardiovascular em pacientes com doença arterial periférica (DAP). No entanto, não é possível estabelecer causalidade e estudos com desenho longitudinal são necessários.

Objetivo: Analisar as alterações nos parâmetros de risco cardiovascular e níveis de atividade física após 2 anos de acompanhamento em pacientes com DAP sintomática.

Métodos: O presente estudo teve início em 2015. Na primeira fase, foram incluídos 268 pacientes. Na segunda fase, após 2 anos (mediana = 26 meses), foram reavaliados 72 pacientes. Parâmetros de risco cardiovascular, como pressão arterial, modulação autonômica cardíaca e rigidez arterial, e níveis de atividade física foram medidos na linha de base e após 2 anos de acompanhamento. A associação entre as alterações delta (valores após 2 anos – valores da linha de base) na atividade física e nos parâmetros cardiovasculares foi analisada por meio de regressão linear múltipla. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$ com DAP.

Resultados: Pacientes reduziram seus níveis totais de atividade física em comparação com a linha de base (linha de base = $2.257,6 \pm 774,5$ versus acompanhamento = $2.041 \pm 676,2$ min/semana, $p = 0,001$). Após o acompanhamento, o índice tornozelo-braquial ($0,62 \pm 0,20$ versus $0,54 \pm 0,20$, $p = 0,003$) e o desvio padrão de todos os intervalos RR ($43,4 \pm 27,0$ versus $25,1 \pm 13,4$ ms, $p < 0,001$) foram menores, enquanto a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral foi maior ($9,0 \pm 3,0$ versus $10,7 \pm 3,4$ m/s, $p = 0,002$) em relação aos valores basais. Não observamos associação entre os valores delta dos níveis de atividade física e os parâmetros de risco cardiovascular.

Conclusão: Pacientes com DAP tiveram níveis reduzidos de atividade física e comprometimento em relação aos parâmetros de risco cardiovascular após 2 anos de acompanhamento.

Palavras-chave: Doença Arterial Periférica; Sistema Cardiovascular; Pressão Arterial; Exercício Físico.

Abstract

Background: Previous cross-sectional studies have demonstrated that physical activity is associated with lower cardiovascular risk in patients with peripheral artery disease (PAD). However, it is not possible to establish causality, and longitudinal design studies are required.

Objective: To analyze the changes in cardiovascular risk parameters and physical activity levels after a 2-year follow-up in patients with symptomatic PAD.

Methods: This study started in 2015. In the first phase, 268 patients were included. In the second phase, after 2 years (median = 26 months), 72 patients were re-evaluated. Cardiovascular risk parameters, such as blood pressure, cardiac autonomic modulation, and arterial stiffness, and

Correspondência: Gabriel Grizzo Cucato •

Department of Sport, Exercise & Rehabilitation - Faculty of Health and Life Sciences - Northumbria University – Room 318, Northumberland Building
Newcastle Upon Tyne – NE1 8ST – United Kingdom

E-mail: gacucato@gmail.com

Artigo recebido em 06/05/2021, revisado em 28/07/2021, aceito em 08/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210386>

Artigo Original

physical activity levels were measured at baseline and after 2 years of follow-up. Association among delta changes (values from follow-up – baseline) in physical activity and cardiovascular parameters were analyzed by multiple linear regression. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results: Patients reduced their total physical activity levels compared to baseline (baseline = 2257.6 ± 774.5 versus follow-up = 2041 ± 676.2 min/week, $p = 0.001$). After follow-up, ankle-brachial index (0.62 ± 0.20 versus 0.54 ± 0.20 , $p = 0.003$), and standard deviation of all RR intervals (43.4 ± 27.0 versus 25.1 ± 13.4 ms, $p < 0.001$) were lower, whereas carotid-femoral pulse wave velocity was higher (9.0 ± 3.0 versus 10.7 ± 3.4 m/s, $p = 0.002$) compared to baseline values. We did not observe any association among delta values of physical activity levels and cardiovascular risk parameters.

Conclusion: Patients with PAD had reduced physical activity levels and impaired cardiovascular risk parameters during 2-year follow-up.

Keywords: Peripheral Arterial Disease. Cardiovascular System. Arterial Pressure. Exercise.

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

Introdução

A claudicação intermitente é o principal sintoma da doença arterial periférica (DAP), e é caracterizada por dor, câibras ou sensação de queimação que acomete os membros inferiores durante a atividade física, principalmente durante a caminhada.¹ Os pacientes com DAP e sintomas de claudicação intermitente apresentam mobilidade limitada, controle deficiente dos parâmetros cardiovasculares,^{2,3} e qualidade de vida comprometida.^{4,5}

A atividade física tem sido recomendada para melhorar a capacidade funcional e a função cardiovascular desses pacientes.⁶⁻⁸ De fato, pacientes com DAP sintomática e níveis mais elevados de atividade física apresentam maior capacidade funcional e menor risco de mortalidade cardiovascular em comparação com pacientes sedentários.^{9,10} No entanto, devido ao desenho transversal desses estudos, não é possível estabelecer causalidade, e estudos de desenho longitudinal são necessários. Além disso, não se sabe se ocorrem alterações nesses parâmetros durante o acompanhamento em pacientes com DAP.

Portanto, o presente estudo visou analisar as alterações longitudinais na atividade física e nos parâmetros de risco cardiovascular após 2 anos de acompanhamento em pacientes com DAP. Também analisamos se as alterações nos níveis de atividade física estão associadas a alterações nos parâmetros de risco cardiovascular após 2 anos de acompanhamento. Nossa hipótese foi de que as alterações nos níveis de atividade física estariam associadas a melhores parâmetros de risco cardiovascular.

Métodos

Trata-se de um estudo longitudinal que teve início em 2015, composto por 2 fases. Na primeira fase do estudo, 268 pacientes foram incluídos e submetidos à medidas de atividade física (acelerometria), capacidade funcional e parâmetros de risco cardiovascular (pressão arterial clínica, pressão arterial central, modulação autonômica cardíaca e rigidez arterial). Após 2 anos, todos os pacientes incluídos na primeira fase foram convidados para a fase 2.

Recrutamento, triagem e dimensionamento de amostras

Os pacientes foram recrutados em hospitais de São Paulo, Brasil. Os critérios de inclusão foram: idade > 45 anos de ambos os sexos, índice tornozelo-braquial (ITB) $< 0,90$ em um ou ambos os membros e presença de sintomas de claudicação

intermitente. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional. Antes da coleta dos dados, os pacientes foram informados sobre os procedimentos envolvidos no estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Antes e após o acompanhamento de 2 anos, os pacientes foram avaliados em 2 visitas com intervalo de pelo menos 7 dias. Na primeira consulta, foram obtidos dados clínicos, sociodemográficos e de capacidade funcional, e todos os pacientes receberam um monitor de atividade física acelerômetro triaxial GT3X+ (Actigraph, Pensacola, FL, EUA). Durante a segunda visita, foram obtidas medidas de parâmetros de risco cardiovascular, como pressão arterial clínica, pressão arterial central, modulação autonômica cardíaca e rigidez arterial. Esta sessão começou entre as 13:00 e as 14:00 horas, e os pacientes receberam as seguintes orientações: fazer uma refeição leve, não realizar exercício pelo menos 24 horas antes do dia da avaliação, não ingerir bebidas alcoólicas ou cafeinadas, não fumar 12 horas antes da sessão e manter uma rotina normal de comer e tomar a sua medicação.

Nível de atividade física

Os níveis de atividade física foram obtidos por meio de um acelerômetro triaxial GT3X+ (Actigraph, Pensacola, FL, EUA). Todos os pacientes receberam instruções para usar o acelerômetro durante 7 dias consecutivos, retirando-o apenas para dormir ou tomar banho. O dispositivo foi prendido a um cinto elástico e fixado no lado direito do quadril. Para análise, foi necessário um mínimo de 10 horas de registros de atividade física cotidiana. Foram considerados válidos aqueles que tivessem pelo menos 4 dias de atividade: 3 dias de semana e 1 dia de fim de semana. Os dados foram coletados na frequência de 30 Hz e analisados em épocas de 60 segundos. Períodos com valores consecutivos de 0 (com tolerância de pico de 2 min.) por 60 min. ou mais foram interpretados como “acelerômetro não usado” e excluídos da análise. A média do tempo total gasto em cada intensidade de atividade física foi calculada utilizando os pontos de corte específicos para idosos,¹¹ adaptados por Buman et al.,¹² considerando o tempo sedentário como 0 a 99 contagens/min; atividade física leve baixa como 100 a 1.040 contagens/min, atividade física leve alta como 1.041 a 1.951 contagens/min, e atividade física moderada a vigorosa como ≥ 1.952 contagens/min utilizando o eixo vertical, analisadas em min/dia, ajustando para a tempo e número de dias em que o dispositivo foi usado. Além disso, também calculamos a porcentagem de pacientes que atenderam às recomendações atuais de atividade física (≥ 150 min/semana) na linha de base e após 2 anos.

Capacidade funcional

Foi realizado um teste de caminhada de 6 minutos em um corredor de 30 metros de comprimento, seguindo o protocolo descrito anteriormente.¹³ Dois cones foram colocados a 30 metros de distância e os pacientes foram orientados a caminhar o maior número possível de voltas ao redor dos cones. Também foram orientados a informar quando sintomas de claudicação (dor, desconforto, câibras e cansaço) ocorreram para determinar a distância de início da claudicação. Além disso, a distância total percorrida foi definida como a distância máxima completada pelo paciente ao final do teste de caminhada de 6 minutos.

Pressão arterial no consultório

A pressão arterial no consultório foi medida por meio de um monitor (HEM-742, Omron Healthcare, Japão), que consiste em um dispositivo eletrônico e digital de pressão arterial braquial com deflação e inflação automáticas. Para isso, os pacientes permaneceram sentados por pelo menos 10 minutos. Foram realizadas 3 medidas consecutivas, com intervalo de 1 minuto, em ambos os braços, com manguito de tamanho adequado. O valor utilizado foi a média das 3 medidas, conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹⁴

Pressão arterial central

A pressão arterial central pela artéria radial por análise da onda de pulso utilizando a técnica de tonometria de aplanção (SphyMoCor, AtCor Medical, Austrália). Após pelo menos 15 minutos de repouso em decúbito dorsal, foram utilizados 11 segundos de registro da onda de pressão arterial central radial. Após esse procedimento, o software SphyMoCor ® deriva a onda de pressão da aorta ascendente, equivalente à onda de pressão medida por um cateter invasivo, obtendo a pressão arterial central sistólica e diastólica. Para melhor acurácia da medida, foram considerados válidos apenas os valores com índices superiores a 90%.

Rigidez arterial

A rigidez arterial foi estimada pela velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral utilizando a técnica de tonometria de aplanção, seguindo as recomendações da *American Heart Association*.¹⁵ A velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral foi registrada sequencialmente por transdutores transcutâneos posicionados acima da artéria carótida e da artéria femoral direita, utilizando um aparelho de tonometria de aplanção (Sphygmocor, AtCor Medical, Australia). O registro eletrocardiográfico foi obtido simultaneamente com as medidas das ondas de pulso carotídeo-femoral como padrão de referência para cálculo do tempo de trânsito da onda. Duas distâncias de superfície foram medidas pelo investigador: uma entre o ponto de registro na artéria carótida e uma na fúrcula esternal (distância 1) e outra entre a fúrcula esternal e a artéria femoral (distância 2). A distância percorrida pela onda de pulso foi calculada com a fórmula seguinte: distância 2 – distância 1. A velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral foi calculada com a fórmula seguinte: velocidade da

onda de pulso carotídeo-femoral = $\frac{1}{4} \times \text{distância percorrida pela onda de pulso (m)} / \text{tempo de trânsito (s)}$.

Modulação autonômica cardíaca

A modulação autonômica cardíaca foi avaliada pela técnica de variabilidade da frequência cardíaca. Para isso, os pacientes permaneceram em repouso, deitados por 15 minutos e os intervalos RR foram registrados por meio de um monitor de frequência cardíaca (Polar V800, Polar Electro, Finlândia). Para análise, os primeiros 5 minutos foram excluídos, e aqueles com pelo menos 10 minutos de sinal estável foram considerados sinais válidos. Após a coleta, os intervalos RR foram exportados para o programa Kubios HRV (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Finlândia) e então analisados nos domínios de tempo e de frequência. Os parâmetros de domínio de tempo foram: desvio padrão de todos os intervalos (SDNN), raiz quadrada média das diferenças quadradas dos intervalos RR normais adjacentes (RMSSD) e porcentagem de intervalos adjacentes acima de 50 ms (PNN50).¹⁶ Os parâmetros de domínio de frequência foram obtidos pela técnica de análise espectral pelo método autorregressivo. As frequências entre 0,04 e 0,4 Hz foram consideradas fisiologicamente significativas; o componente de baixa frequência é representado por oscilações entre 0,04 e 0,15 Hz, e o componente de alta frequência por aquelas entre 0,15 e 0,4 Hz. A potência de cada componente espectral foi calculada em termos normalizados, dividindo-se a potência de cada banda pela potência total, da qual foi subtraído o valor da banda de frequência muito baixa (< 0,04 Hz), e o resultado foi multiplicado por 100.¹⁶

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software Statistical Package for the Social Sciences e SPSS/PASW versão 20 (IBM Corp, New York, NY, EUA). Os dados de normalidade foram verificados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram resumidas como média e desvio padrão (dados de distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (dados de distribuição não normal), enquanto as variáveis categóricas foram resumidas como números absolutos e percentuais, com os respectivos intervalos de confiança.

Foram comparadas as características clínicas na linha de base e no acompanhamento usando o teste t pareado ou Wilcoxon *signed-rank* para variáveis contínuas e o teste de McNemar para variáveis categóricas. As associações entre as alterações delta (valores após 2 anos – valores da linha de base) na atividade física e nos parâmetros cardiovasculares foram analisadas por regressão linear múltipla ajustada para sexo, idade, mudanças na medicação anti-hipertensiva, ITB, peso e capacidade de caminhada, que são fatores de confusão clássicos na DAP.¹⁷⁻²⁰

A análise residual foi realizada. A homocedasticidade foi analisada por análise gráfica (*scatterplot*), e a aderência à distribuição normal foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A análise de multicolinearidade foi realizada assumindo fatores de inflação de variância inferiores a 5 e tolerância inferior a 0,20. Para as análises, o nível de significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Artigo Original

Resultados

O recrutamento do estudo foi realizado entre setembro de 2015 e novembro de 2017 (Figura 1). Na primeira fase do estudo, 268 pacientes foram submetidos a medidas basais. Na segunda fase do estudo, 96 pacientes concordaram em participar e 24 destes pacientes não foram elegíveis por falta de dados sobre a atividade física. Portanto, a amostra final deste estudo é composta por 72 pacientes.

A Tabela 1 apresenta as características clínicas dos pacientes no início e no acompanhamento. Após 2 anos, observamos uma diminuição do ITB em relação aos valores de linha de base.

A Tabela 2 apresenta os dados da atividade física na linha de base e no período de acompanhamento. Após 2 anos, observamos uma redução significativa no tempo gasto em atividade física total e aumento do tempo sedentário em relação aos valores de linha de base.

A Tabela 3 apresenta os dados dos parâmetros de risco cardiovascular na linha de base e no acompanhamento. Observamos aumento da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral e diminuição do SDNN no acompanhamento quando comparados aos valores basais.

Não observamos associação entre tempo sedentário e atividade física com valores delta da pressão arterial clínica e da pressão arterial central (Tabela 3), indicadores de rigidez arterial e parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca após 2 anos de acompanhamento em pacientes com DAP sintomática (Tabelas 4 e 5).

Discussão

Os resultados do presente estudo indicam que ocorrem alterações importantes nos parâmetros de risco cardiovascular e na atividade física após 2 anos em pacientes com DAP sintomática. Tais alterações incluem aumento da prevalência de comorbidades, diminuição hemodinâmica dos membros inferiores (ITB), aumento da rigidez arterial e redução dos níveis de atividade física com concomitante aumento do tempo gasto em comportamento sedentário.

Os resultados também indicam uma acentuada piora do perfil clínico na nossa amostra, com aumento da prevalência de fatores de risco cardiovascular após 2 anos de acompanhamento. Também foram observadas redução do ITB e variabilidade da frequência cardíaca, bem como aumento da rigidez arterial. Como esses fatores estão altamente relacionados à mortalidade cardiovascular,²¹⁻²³ as alterações no perfil clínico e nos parâmetros cardiovasculares observadas ao longo do tempo em pacientes com DAP podem explicar potencialmente o prognóstico grave desses pacientes. Dessa maneira, esses resultados destacam a importância de estratégias agressivas de prevenção secundária, incluindo modificação de fatores de risco, terapia antiplaquetária, terapia hipolipemiante, tratamento anti-hipertensivo e, principalmente, aumento nos níveis de atividade física.^{24,25} De fato, estudos prévios mostraram que atividade física regular melhorou diversos parâmetros de saúde em pacientes com DAP, tais como capacidade de caminhar, função vascular, inflamação e saturação de oxigênio da hemoglobina do músculo da panturrilha.²⁶⁻²⁸

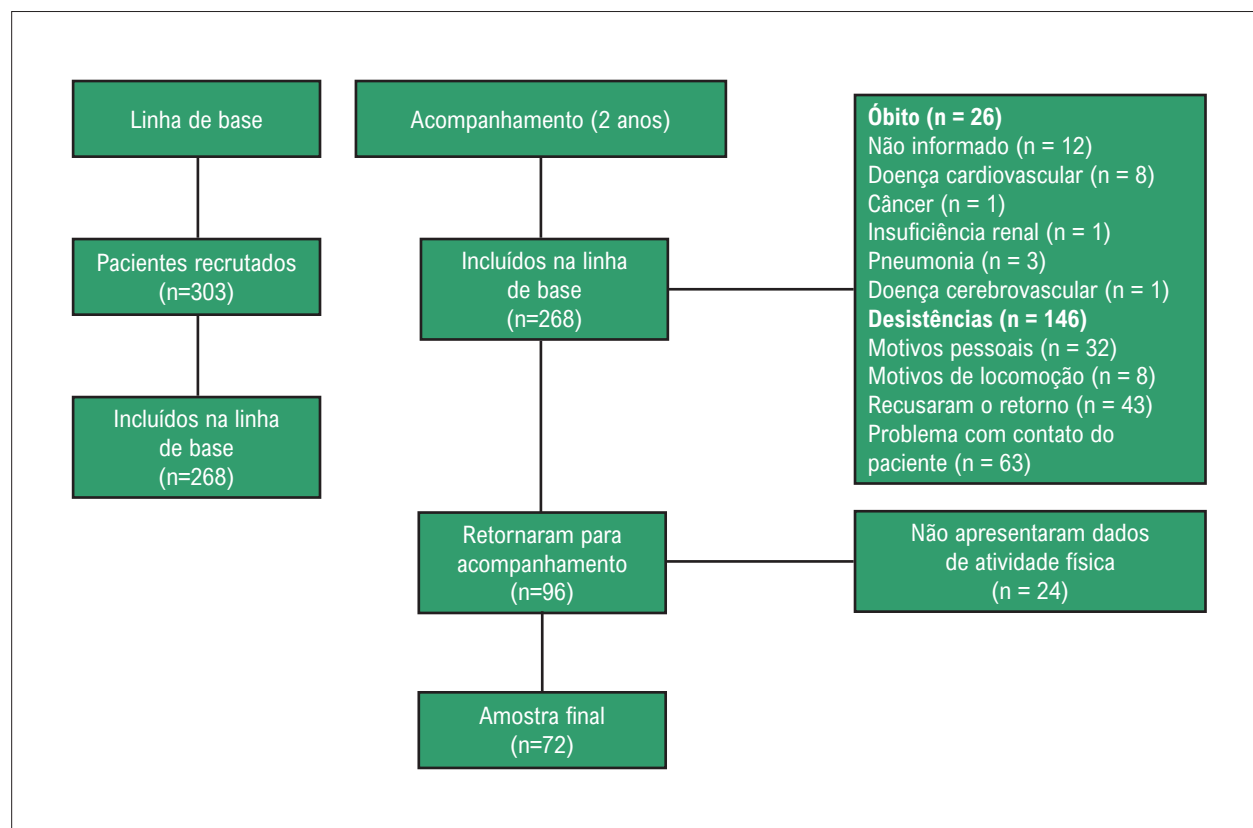


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

Tabela 1 – Características clínicas de pacientes com doença arterial periférica (n = 72)

Variáveis	Linha de base	Acompanhamento	p
Peso (kg)	74,5±13,5	73,7±12,9	0,128
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,5±4,4	27,3±4,0	0,357
Índice tornozelo-braquial	0,62±0,20	0,53±0,20	0,004
Teste de caminhada de 6 minutos	350±90	364±105	0,257
Condições comórbidas			
Diabetes mellitus (%)	42,3	47,2	0,375
Hipertensão (%)	82,9	86,1	0,500
Dislipidemia (%)	84,5	91,8	0,063
Obesidade (%)	26,3	38,0	0,359
Doença arterial coronária (%)	34,8	40,3	0,523
Acidente vascular encefálico (%)	15,7	21,9	0,125
Insuficiência cardíaca (%)	13,2	15,9	0,607
Câncer (%)	11,8	9,9	0,998
Medicamento			
Antiplaquetário (%)	89,7	84,5	0,549
Inibidor de ECA (%)	23,9	2,8	0,001
Antagonista do receptor de angiotensina (%)	27,9	28,2	0,727
Bloqueador dos canais de cálcio (%)	22,1	26,8	0,508
Diurético (%)	41,2	32,4	0,648
Betabloqueadores (%)	50,0	26,8	0,007
Estatinas (%)	92,6	90,1	0,774
Hipoglicêmicos (%)	47,1	42,3	0,727
Vasodilatador periférico (%)	29,4	47,9	0,004

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou frequência relativa. ECA: enzima conversora de angiotensina.

Tabela 2 – Nível de atividade física dos pacientes na linha de base e no acompanhamento (n = 72)

Variáveis	Linha de base	Acompanhamento	p
Tempo sedentário	4178 (962)	4442 (809)	0,001
AF leve baixa (min/semana)	2055 (904)	1851 (662)	0,001
AF leve alta (min/semana)	2257,6 ± 774,5	2041 ± 676,2	0,001
AF moderada a vigorosa (min/semana)	85 (177)	41 (79)	0,001
AF total (min/semana)	2257,6 ± 774,5	2041 ± 676,2	0,001
Atendeu as recomendações de AF (n, %)	6 (7,8)	3 (3,9)	0,250

Dados apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou como média ± desvio padrão. AF: atividade física.

As diretrizes de atividade física para a população geral e com DAP recomendam praticar pelo menos 150 minutos de atividade física moderada, 75 minutos de atividade física vigorosa ou uma combinação equivalente de atividade física moderada a vigorosa semanalmente para promover benefícios gerais à saúde.²⁴⁻²⁶ No presente estudo, durante o acompanhamento de 2 anos, os pacientes aumentaram o tempo sedentário em 7%, enquanto a atividade física leve baixa, leve alta, moderada a vigorosa e total,

diminuíram 7%, 10%, 38% e 10%, respectivamente. Além disso, foi observada redução de 50% dos pacientes que atenderam às recomendações das diretrizes de atividade física após 2 anos de acompanhamento (7,8% versus 3,9%). Esses resultados são alarmantes, tendo em vista que as diretrizes para pacientes com DAP são claras ao recomendar a atividade física regular como um tratamento clínico inicial.^{29,30} Dessa maneira, como a maioria de nossos pacientes não modificou ou mesmo piorou seus níveis de

Artigo Original

Tabela 3 – Parâmetros de risco cardiovascular na linha de base e no acompanhamento (n = 72)

Variáveis	n	Linha de base	n	Acompanhamento	p
FC em repouso (bpm)	72	64,4 ± 11,5	72	67,7 ± 17,2	0,12
PAS braquial (mmHg)	72	133,3 ± 21,0	73	132,5 ± 21,0	0,69
PAD braquial (mmHg)	72	73,0 ± 10,2	73	72,7 ± 10,6	0,74
PA central (mmHg)	62	130,9 ± 22,3	62	128,0 ± 21,4	0,43
PAD central (mmHg)	62	75,2 ± 9,9	62	74,6 ± 9,8	0,79
PP (mmHg)	62	55,7 ± 18,2	62	52,5 ± 18,3	0,09
IA (%)	60	32,3 ± 11,1	60	30,6 ± 13,2	0,59
IA 75 bpm (%)	60	26,6 ± 9,6	60	26,9 ± 10,6	0,42
VOP-CF (m/s)	43	8,4 (3,21)	43	11,5 (6,2)	0,01
SDNN (ms)	39	45,6 ± 31,4	39	24,3 ± 13,3	0,01
RMSSD (ms)	39	31,7 (29,2)	39	21,1 (33,8)	0,18
PNN50 (%)	39	5,8 (16,8)	39	3,1 (18,5)	0,23
FB (un)	39	63,2 (32,4)	39	61,4 (24,6)	0,97
FA (un)	39	36,8 (32,4)	39	38,6 (24,6)	0,98
FB/FA	39	1,71 (3,11)	39	1,56 (1,69)	0,69

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou como mediana (intervalo interquartil). FA: frequência alta; FB: frequência baixa; FC: frequência cardíaca; IA: índice de aumento; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PNN50: porcentagem de intervalos adjacentes acima de 50 ms; PP: pressão de pulso; RMSSD: raiz quadrada média das diferenças quadradas dos intervalos RR normais adjacentes; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR; VOP-CF: velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral.

Tabela 4 – Relação entre sedentarismo e atividade física com alterações na pressão arterial no consultório e central após 2 anos de acompanhamento em pacientes com doença arterial periférica sintomática (n = 72)

Variáveis independentes	Modelos	Δ PAS no consultório N=72		Δ PAD no consultório N=72		Δ PAS central N=62		Δ PAD central N=62	
		b	p	b	p	b	p	b	p
Δ Tempo sedentário (min/semana)	Bruto	0,045	0,707	-0,079	0,512	0,085	0,518	0,113	0,391
	Ajustado	0,172	0,254	-0,117	0,907	0,235	0,183	0,211	0,230
Δ AF leve baixa (min/semana)	Bruto	-0,075	0,531	0,055	0,646	-0,109	0,407	-0,106	0,419
	Ajustado	-0,193	0,202	0,010	0,947	-0,256	0,146	-0,196	0,275
Δ AF leve alta (min/semana)	Bruto	-0,001	0,933	-0,005	0,274	0,001	0,906	0,002	0,726
	Ajustado	-0,002	0,895	-0,005	0,357	-0,003	0,843	0,002	0,784
Δ AFMV (min/semana)	Bruto	0,054	0,653	0,039	0,746	-0,042	0,749	-0,122	0,352
	Ajustado	0,250	0,098	0,227	0,120	0,194	0,270	-0,044	0,806

Todas as análises foram ajustadas para sexo, idade, mudanças na medicação anti-hipertensiva, índice tornozelo-braquial, peso e capacidade de caminhada. AF: atividade física; AFMV: atividade física moderada a vigorosa; b: coeficientes padronizados; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

atividade física, surge a necessidade de explorar estratégias para compreender as possíveis barreiras e criar novas estratégias para promover a prática de atividade física nesses pacientes.

Não observamos associação entre as alterações na atividade física com nenhum dos parâmetros cardiovasculares durante o acompanhamento de 2 anos. Esses resultados contrastam com a nossa hipótese inicial de que as alterações na atividade física estariam associadas aos parâmetros de risco cardiovascular. Uma possível explicação é que a maioria de nossos pacientes já estava fisicamente inativa na linha de base e apenas 3,9%

atenderam às recomendações mínimas de atividade física durante o acompanhamento. Assim, esses níveis mais baixos de atividade física não foram suficientes para promover alterações nos parâmetros de risco cardiovascular em pacientes com DAP durante o período de acompanhamento.

Este estudo é uma análise de um acompanhamento de 2 anos. Os resultados são preliminares e requerem investigações adicionais em um período de acompanhamento maior e em uma amostra maior. O significado clínico do presente estudo é que esses pacientes apresentaram perfil cardiovascular

Tabela 5 – Relação entre sedentarismo e atividade física com alterações nos indicadores de rigidez arterial e nos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca após 2 anos de acompanhamento em pacientes com doença arterial periférica sintomática (n = 72)

Variáveis independentes	Modelos	Δ VOP-CF N=43		Δ IA N=60		Δ SDNN N=39		Δ FB/FA N=39		Δ FB N=39		Δ FA N=39	
		b	p	b	p	b	p	b	p	b	p	b	p
Δ Tempo sedentário (min/semana)	Bruto	-0,148	0,349	0,129	0,331	-0,004	0,557	0,087	0,608	0,001	0,923	-0,001	0,923
	Ajustado	-0,003	0,989	0,100	0,568	-0,007	0,458	-0,061	0,842	-0,002	0,841	0,002	0,841
Δ AF leve baixa (min/semana)	Bruto	0,154	0,330	-0,168	0,203	-0,003	0,596	-0,081	0,634	-0,001	0,837	0,001	0,837
	Ajustado	-0,018	0,936	-0,188	0,279	0,010	0,416	0,066	0,829	0,001	0,911	-0,001	0,911
Δ AF leve alta (min/semana)	Bruto	0,001	0,002	-0,008	0,245	-0,023	0,179	-0,001	0,506	-0,003	0,814	0,003	0,814
	Ajustado	0,002	0,477	-0,006	0,443	-0,019	0,359	-0,002	0,444	-0,021	0,286	0,021	0,286
Δ AFMV (min/semana)	Bruto	-0,070	0,660	0,150	0,256	0,007	0,901	-0,240	0,153	-0,042	0,352	0,042	0,352
	Ajustado	-0,028	0,897	0,038	0,194	-0,019	0,773	-0,196	0,415	-0,015	0,814	0,015	0,814

Todas as análises foram ajustadas para sexo, idade, mudanças na medicação anti-hipertensiva, índice tornozelo-braquial, peso e capacidade de caminhada. AF: atividade física; AFMV: atividade física moderada a vigorosa; b: coeficientes padronizados; FA: frequência alta; FB: frequência baixa; IA: índice de aumento; VOP-CF: velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR.

comprometido e atividade física reduzida após 2 anos e esses resultados destacam a importância de desenvolver e implementar estratégias para enfrentar esses fatores de risco com o objetivo de reduzir o risco cardiovascular na população com DAP.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser mencionadas. Tivemos uma perda significativa de dados de variabilidade da frequência cardíaca devido à presença de arritmias cardíacas ou marca-passos, o que pode ter afetado o poder de inferir causa e efeito para essas variáveis. Em alguns pacientes, não foi possível coletar os dados da tonometria de aplanção devido ao pulso femoral não detectável (pulso fraco ou inexistente). Tivemos altas taxas de desistência durante o período de acompanhamento, o que pode incorrer em um viés de seleção. Por outro lado, pontos fortes do nosso estudo incluem o desenho longitudinal de 2 anos, análise mais robusta dos parâmetros de risco cardiovascular e a medição objetiva dos níveis de atividade física.

Conclusão

Os pacientes com DAP apresentaram níveis reduzidos de atividade física e comprometimento em relação aos parâmetros de risco cardiovascular após 2 anos. Além disso, não houve associação de alterações na atividade física com

os parâmetros de risco cardiovascular ao longo de 2 anos de acompanhamento.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ritti-Dias RM, Cucato GC; Obtenção de dados: Monteiro F, Correia MA, Oliveira PML; Análise e interpretação dos dados: Monteiro F, Correia MA, Farah BQ, Ritti-Dias RM, Cucato GC; Análise estatística: Monteiro F, Correia MA, Farah BQ, Oliveira PML; Redação do manuscrito: Monteiro F, Farah BQ, Christofaro DGD.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq - 4097072016-3.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Francielly Monteiro pelo Hospital Israelita Albert Einstein.

Referências

- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report From the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):463-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526.
- Lima AHRA, Chehuen M, Cucato GC, Soares AHG, Askew CD, Barbosa JPAS, et al. Relationship Between Walking Capacity and Ambulatory Blood Pressure in Patients with Intermittent Claudication. *Blood Press Monit*. 2017;22(3):115-21. doi: 10.1097/MBP0000000000000243.
- Germano-Soares AH, Cucato GC, Leicht AS, Andrade-Lima A, Peçanha T, Correia MA, et al. Cardiac Autonomic Modulation Is Associated with Arterial

Artigo Original

- Stiffness in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Ann Vasc Surg.* 2019;61:72-7. doi: 10.1016/j.avsg.2019.04.021.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:1-75. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.09.024.
 5. Spronk S, White JV, Bosch JL, Hunink MG. Impact of Claudication and its Treatment on Quality of Life. *Semin Vasc Surg.* 2007;20(1):3-9. doi: 10.1053/j.semvasc.2007.02.003.
 6. Ritti-Dias RM, Correia MA, Andrade-Lima A, Cucato GG. Exercise as a Therapeutic Approach to Improve Blood Pressure in Patients with Peripheral Arterial Disease: Current Literature and Future Directions. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(1):65-73. doi: 10.1080/14779072.2019.1553676.
 7. Correia MA, Silva GO, Longano P, Trombetta IC, Consolim-Colombo F, Puech-Leão P, et al. In Peripheral Artery Disease, Diabetes is Associated with Reduced Physical Activity Level and Physical Function and Impaired Cardiac Autonomic Control: A Cross-Sectional Study. *Ann Phys Rehabil Med.* 2021;64(2):101365. doi: 10.1016/j.rehab.2020.01.006.
 8. Lane R, Harwood A, Watson L, Leng GC. Exercise for Intermittent Claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD000990. doi: 10.1002/14651858.CD000990.pub4.
 9. Garg PK, Tian L, Criqui MH, Liu K, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Physical Activity During Daily Life and Mortality in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Circulation.* 2006;114(3):242-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.605246.
 10. Cavalcante BR, Germano-Soares AH, Gerage AM, Leicht A, Tassitano RM, Bortolotti H, et al. Association Between Physical Activity and Walking Capacity with Cognitive Function in Peripheral Artery Disease Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(5):672-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.010.
 11. Copeland JL, Eslinger DW. Accelerometer Assessment of Physical Activity in Active, Healthy Older Adults. *J Aging Phys Act.* 2009;17(1):17-30. doi: 10.1123/japa.17.1.17.
 12. Buman MP, Hekler EB, Haskell WL, Pruitt L, Conway TL, Cain KL, et al. Objective Light-Intensity Physical Activity Associations with Rated Health in Older Adults. *Am J Epidemiol.* 2010;172(10):1155-65. doi: 10.1093/aje/kwq249.
 13. Ritti-Dias RM, Sant'anna FDS, Braghieri HA, Wolosker N, Puech-Leão P, Lanza FC, et al. Expanding the Use of Six-Minute Walking Test in Patients with Intermittent Claudication. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:258-262. doi: 10.1016/j.avsg.2020.07.047.
 14. Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):7-13. doi: 10.5935/abc.20160152.
 15. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2015;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
 16. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
 17. Gardner AW, Addison O, Katzel LI, Montgomery PS, Prior SJ, Serra MC, et al. Association Between Physical Activity and Mortality in Patients with Claudication. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(4):732-9. doi: 10.1249/MSS.0000000000002526.
 18. Kim DJ, Montgomery PS, Wang M, Shen B, Kuroki M, Gardner AW. Patients with Peripheral Arterial Disease with Exaggerated Pressor Response Have Greater Ambulatory Dysfunction Than Patients With Lower Pressor Response. *Angiology.* 2020;71(8):747-53. doi: 10.1177/0003319720925970.
 19. Farah BQ, Ritti-Dias RM, Cucato GG, Chehuen MR, Barbosa JP, Zeratti AE, et al. Effects of Clustered Comorbid Conditions on Walking Capacity in Patients with Peripheral Artery Disease. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(2):279-83. doi: 10.1016/j.avsg.2013.01.020.
 20. Farah BQ, Barbosa JPS, Cucato GG, Chehuen MR, Gobbo LA, Wolosker N, et al. Predictors of Walking Capacity in Peripheral Arterial Disease Patients. *Clinics.* 2013;68(4):537-41. doi: 10.6061/clinics/2013(04)16.
 21. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y, et al. Ankle-Brachial Index Measured by Oscillometry is Predictive for Cardiovascular Disease and Premature Death in the Japanese Population: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Atherosclerosis.* 2018;275:141-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.048.
 22. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
 23. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients with Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biol Res Nurs.* 2020;22(1):45-56. doi: 10.1177/1099800419877442.
 24. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):71-126. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.007.
 25. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
 26. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Blevins SM. Step-Monitored Home Exercise Improves Ambulation, Vascular Function, and Inflammation in Symptomatic Patients with Peripheral Artery Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001107. doi: 10.1161/JAHA.114.001107.
 27. Tew G, Nawaz S, Zwierska I, Saxton JM. Limb-Specific and Cross-Transfer Effects of Arm-Crank Exercise Training in Patients with Symptomatic Peripheral Arterial Disease. *Clin Sci.* 2009;117(12):405-13. doi: 10.1042/CS20080688.
 28. Chehuen M, Cucato GG, Carvalho CRF, Ritti-Dias RM, Wolosker N, Leicht AS, et al. Walking Training at the Heart Rate of Pain Threshold Improves Cardiovascular Function and Autonomic Regulation in Intermittent Claudication: A randomized Controlled Trial. *J Sci Med Sport.* 2017;20(10):886-92. doi: 10.1016/j.jsams.2017.02.011.
 29. Kahlmeier S, Wijnhoven TM, Alpiger P, Schweizer C, Breda J, Martin BW. National Physical Activity Recommendations: Systematic Overview and Analysis of the Situation in European Countries. *BMC Public Health.* 2015;15:133. doi: 10.1186/s12889-015-1412-3.
 30. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018;320(19):2020-8. doi: 10.1001/jama.2018.14854.



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

Os Níveis de Atividade Física Mudam ao Longo do Tempo em Indivíduos com Doença Arterial Periférica

Physical Activity Levels Change Over Time in Individuals with Peripheral Arterial Disease

Alexandre Pereira^{1,2} e Leandro Franzoni¹ 

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Ambulatório de Cirurgia Vascular,² Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Alterações Longitudinais nos Níveis de Atividade Física e Parâmetros de Risco Cardiovascular em Pacientes com Doença Arterial Periférica Sintomática

A atividade física desempenha um papel fundamental na melhora da capacidade funcional e da função cardiovascular na doença arterial periférica (DAP).¹ Existe relação direta entre a melhora do consumo de oxigênio de pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) e a redução do risco de mortalidade; além disso, a melhora dos sintomas relacionados à claudicação intermitente proporciona melhor qualidade de vida (QV).^{2,3} No entanto, a avaliação do nível de atividade física é frequentemente realizada em estudos transversais, mostrando que um maior nível de atividade física está correlacionado com maior capacidade funcional, por exemplo. No entanto, os estudos não consideram a exposição em um determinado período, deixando em aberto se há alterações nos parâmetros de risco cardiovascular e níveis de atividade física nesses indivíduos após um acompanhamento. É o que Cucato et al.,⁴ analisaram nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Inicialmente, traremos as questões metodológicas do estudo, que teve início em 2015 e incluiu, na primeira fase, 268 pacientes. Após 2 anos de seguimento, 72 pacientes foram reavaliados na segunda fase. Diferentes parâmetros de risco cardiovascular e níveis de atividade física foram avaliados usando um acelerômetro triaxial GT3X+ (Actigraph, Pensacola, FL, EUA). Aqui é importante destacar o primeiro ponto positivo, que foi o uso de um acelerômetro para controlar os níveis de atividade física, pois muitos estudos utilizam um questionário para controlar o nível de atividade física.⁵ Todos os pacientes foram orientados a usar o acelerômetro por 7 dias consecutivos, removendo-o apenas para dormir ou tomar banho. O aparelho foi fixado no lado direito do quadril e, para análise, foi necessário um mínimo de 10 horas de registro diário de atividade física. Foram considerados válidos aqueles que tiveram pelo menos 4 dias de atividade, 3 dias de semana e 1 dia de final de semana. Valorizamos muito essa parte, pois é um método simples que nos fornece informações de altíssima qualidade. Entre

os diferentes parâmetros de risco cardiovascular, podemos destacar a pressão arterial, a modulação autonômica cardíaca e a rigidez arterial. Enquanto a capacidade funcional foi avaliada através do teste de caminhada de 6 minutos. Apesar de ser um teste extremamente seguro, eficaz e reprodutível, apresenta limitações, e aqui fica uma sugestão para estudos futuros que avaliem o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ e suas variáveis por meio de um teste específico utilizando o protocolo de Gardner.⁶⁻⁸

Em relação aos resultados, podemos destacar que os pacientes reduziram seus níveis de atividade física total durante esses 2 anos ($2,257 \pm 774,5$ min/semana pré versus $2,041 \pm 676,2$ min/semana pós, $p = 0,001$). Algo importante e preocupante é que o índice tornozelo-braquial (ITB) também foi significativamente reduzido após o seguimento de dois anos ($0,62 \pm 0,20$ pré versus $0,54 \pm 0,20$, $p = 0,003$). Por que esse resultado é preocupante? Alguns estudos mostram que o ITB é um marcador prognóstico em indivíduos com DAP; combinando isso com a redução dos níveis de atividade física, teremos um cenário alarmante para essa população. No presente estudo, a QV não foi avaliada; entretanto, em um cenário de piora de diferentes parâmetros, podemos especular que esses indivíduos provavelmente pioraram sua QV. Do ponto de vista dos parâmetros cardiovasculares, destacamos a piora da variabilidade da frequência cardíaca medida pelo desvio padrão dos intervalos RR ($p < 0,001$).

Um dos pontos que chama muito a atenção é que não foi mencionado se os indivíduos da linha de base participaram de algum programa de treinamento físico, pois o grupo de pesquisa do Dr. Cucato é referência no Brasil e uma das referências no mundo em reabilitação de DAP.⁹ Muitas vezes, quando os indivíduos participam de um programa de reabilitação, aumentam seus níveis de atividade física diária. No entanto, ao final do programa, a tendência é reduzir seus níveis de atividade física.¹⁰ A mensagem do artigo é muito clara e nos faz pensar na importância do acompanhamento desses indivíduos ao longo do tempo. A DAP acaba sendo uma doença subdiagnosticada; ou seja, os indivíduos apresentam sintomas, mas muitas vezes não se importam, chegando a um nível crítico que gera diversas consequências negativas, como redução da capacidade funcional, piora da QV e piora dos parâmetros cardiovasculares. Novos estudos devem ser desenhados a priori para um longo acompanhamento desses indivíduos para que tenhamos mais informações sobre a evolução da doença e quais benefícios um maior nível de atividade física pode proporcionar.

Palavras-chave

Atividade Física; Doença Arterial Periférica; Aceleração; Velocidade; Caminhada; Exercício

Correspondência: Leandro Franzoni •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Rua Itaboraí, 683.
CEP 90040-060, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: franzoni_77@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220368>

Referências

1. Gerage AM, Correia MA, Oliveira PML, Palmeira AC, Domingues WJR, Zeratti AE, et al. Physical Activity Levels in Peripheral Artery Disease Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):410-6. doi: 10.5935/abc.20190142
2. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation.* 2002;106(6):666-71. doi: 10.1161/01.cir.0000024413.15949
3. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(12):2139-43. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.028
4. Monteiro F, Correia MA, Farah BQ, Christofaro DGD, Oliveira PML, Ritti-Dias RM, et al. Longitudinal Changes in Physical Activity Levels and Cardiovascular Risk Parameters in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(1):59-66.
5. Sylvia LG, Bernstein EE, Hubbard JL, Keating L, Anderson EJ. Practical guide to measuring physical activity. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(2):199-208. doi: 10.1016/j.jand.2013.09.018
6. 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 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
7. Farah BQ, Ritti-Dias RM, Montgomery P, Cucato GG, Gardner A. Exercise Intensity during 6-Minute Walk Test in Patients with Peripheral Artery Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(3):486-92. doi: 10.36660/abc.20190053
8. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc.* 1991 Apr;23(4):402-8. PMID: 2056896
9. Chehuen M, Cucato GG, Carvalho CRF, Ritti-Dias RM, Wolosker N, Leicht AS, Forjaz CLM. Walking training at the heart rate of pain threshold improves cardiovascular function and autonomic regulation in intermittent claudication: A randomized controlled trial. *J Sci Med Sport.* 2017 Oct;20(10):886-92. doi: 10.1016/j.jsams.2017.02.011
10. Chehuen M, Andrade-Lima A, Silva Junior N, Miyasato R, Souza RWA, Leicht A, Brum PC, et al. Respostas fisiológicas à caminhada máxima e submáxima em pacientes com doença arterial periférica sintomática. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(2):309-16. doi: 10.36660/abc.20200156.



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

Relação entre o Índice Imune-inflamação Sistêmico e Circulação Colateral Coronariana em Pacientes com Oclusão Total Crônica

Relationship between Systemic Immune-Inflammation Index and Coronary Collateral Circulation in Patients with Chronic Total Occlusion

Mehmet Koray Adali,¹ Ipek Buber,¹ Gursel Sen,¹ Samet Yilmaz¹

Pamukkale University - Faculty of Medicine, Departamento de Cardiologia,¹ Denizli – Turquia

Resumo

Fundamento: A inflamação desempenha um papel fundamental no início e na progressão da doença arterial coronariana (DAC). O Índice Imune-inflamação Sistêmico (SII) é um novo parâmetro inflamatório que demonstrou estar associado à DAC.

Objetivos: Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre o SII e a circulação colateral coronariana (CCC) em pacientes com DAC estável e oclusão crônica total (OTC).

Métodos: Os pacientes foram divididos em dois grupos, com CCC deficiente e CCC boa, de acordo com a Classificação Rentrop. Noventa e quatro pacientes apresentavam CCC deficiente e 81 pacientes CCC boa. Os parâmetros de inflamação foram calculados a partir dos resultados laboratoriais. O nível de significância estatística aplicado foi de 0,05.

Resultados: Alto nível de SII (OR: 1,003, IC 95%: 1,001-1,004, $p < 0,001$), ausência de OTC na ACD (artéria coronária direita) (OR: 0,204, IC 95%: 0,096-0,436, $p < 0,001$) e baixo escore de Gensini (OR: 0,980, IC 95%: 0,962-0,998, $p = 0,028$) foram significativamente associados com CCC deficiente. O valor de corte do SII foi de 679,96 para o maior poder preditivo de CCC deficiente, com sensibilidade de 74,5% e especificidade de 43,2%. As taxas de mortalidade foram semelhantes entre os dois grupos durante um seguimento médio de $21,5 \pm 10,8$ meses ($p = 0,107$).

Conclusões: Alto nível de SII, ausência de OTC na artéria coronária direita e baixo escore de Gensini foram significativamente relacionados à CCC deficiente. O uso rápido e custo-efetivo de novos marcadores inflamatórios na prática clínica orienta o prognóstico da DAC.

Palavras-chave: Circulação Colateral; Oclusão Coronária; Vasos Coronários.

Abstract

Background: Inflammation plays a key role in the initiation and progression of coronary artery disease (CAD). The systemic immune-inflammation index (SII) is a novel inflammatory parameter that has been shown to be associated with CAD.

Objective: This study aimed to investigate the relationship between SII and coronary collateral circulation (CCC) in patients with stable CAD and chronic total occlusion (CTO).

Methods: The patients were divided into two groups, with poor CCC and good CCC, according to the Rentrop Classification. Ninety-four patients had poor CCC, and 81 patients had good CCC. Inflammation parameters were calculated from the laboratory results. The statistical significance level applied was 0.05.

Results: High SII level (OR: 1.003, 95% CI: 1.001-1.004, $p < 0,001$), absence of CTO in RCA (OR: 0.204, 95% CI: 0.096-0.436, $p < 0,001$) and low Gensini score (OR: 0.980, 95% CI: 0.962-0.998, $p = 0,028$) were significantly associated with poor CCC. The cutoff value of SII was 679.96 for the highest predictive power of poor CCC, with a sensitivity of 74.5% and specificity of 43.2%. Mortality rates were similar between the two groups during a mean follow-up of 21.5 ± 10.8 months ($p = 0.107$).

Conclusions: High SII level, the absence of CTO in the right coronary artery, and low Gensini score were significantly related to poor CCC. The rapid and cost-effective use of new inflammatory markers in clinical practice guides the prognosis of CAD.

Keywords: Collateral Circulation; Coronary Occlusion; Coronary Vessels.

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

Correspondência: Mehmet Koray Adali •

Pamukkale University - Faculty of Medicine, Departamento de Cardiologia, 20160 Denizli, Turquia

E-mail: korayadali@gmail.com

Artigo recebido em 13/05/2021, revisado em 01/09/2021, aceito em 10/11/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210414>

Introdução

A oclusão total crônica (OTC) é uma forma de doença arterial coronariana (DAC) que se caracteriza pela oclusão completa ou quase completa das artérias coronárias epicárdicas por pelo menos 3 meses e apresenta pior evolução clínica. A OTC tem incidência que varia de 18% a 52% a partir do exame de cineangiocoronariografia.¹ A circulação colateral coronariana (CCC) é uma resposta adaptativa que se desenvolve para manter a perfusão do tecido miocárdico em pacientes com lesões coronarianas estenóticas ou oclusivas. Em uma meta-análise de Meier et al., foi relatado que pacientes com boa CCC apresentaram 36% menos mortalidade do que pacientes com CCC deficiente.²

O grau de estenose coronariana, a presença de diabetes mellitus, a prática de exercícios físicos, as crises anginosas, os mediadores que afetam a angiogênese, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*), e os níveis de células inflamatórias afetam o desenvolvimento colateral coronariano.²⁻⁶ Por causa dos processos inflamatórios que afetam a DAC em larga escala, os parâmetros inflamatórios obtidos de exames de rotina, como hemograma completo (CBC, do inglês *complete blood count*) e bioquímica sanguínea, são frequentemente utilizados em uma ampla variedade de estudos clínicos como

preditores tanto do desenvolvimento colateral coronariano quanto da gravidade da DAC.⁷⁻⁹

O Índice Imune-inflamação Sistêmico (SII, do inglês *Systemic immune-inflammation index*), um novo parâmetro inflamatório, foi considerado um preditor independente de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP).¹⁰ Embora muitos parâmetros inflamatórios tenham sido estudados em pacientes com DAC com OTC, a razão de monócitos para lipoproteína de alta densidade (MHR, do inglês *monocyte to high-density lipoprotein ratio*) e o SII não foram anteriormente estudados na literatura nesta situação clínica. Portanto, nosso objetivo foi investigar o valor preditor do SII no desenvolvimento colateral coronariano em pacientes com DAC estável com OTC.

Métodos

População e desenho do estudo

Após a aprovação do comitê de ética local, 2.576 procedimentos de cineangiocoronariografia foram avaliados entre janeiro de 2018 e julho de 2020 a partir dos registros do instituto. O fluxograma de inclusão dos pacientes pode ser visto na Figura 1. Cento e setenta e cinco pacientes com DAC estável com OTC foram incluídos no estudo e foram agrupados

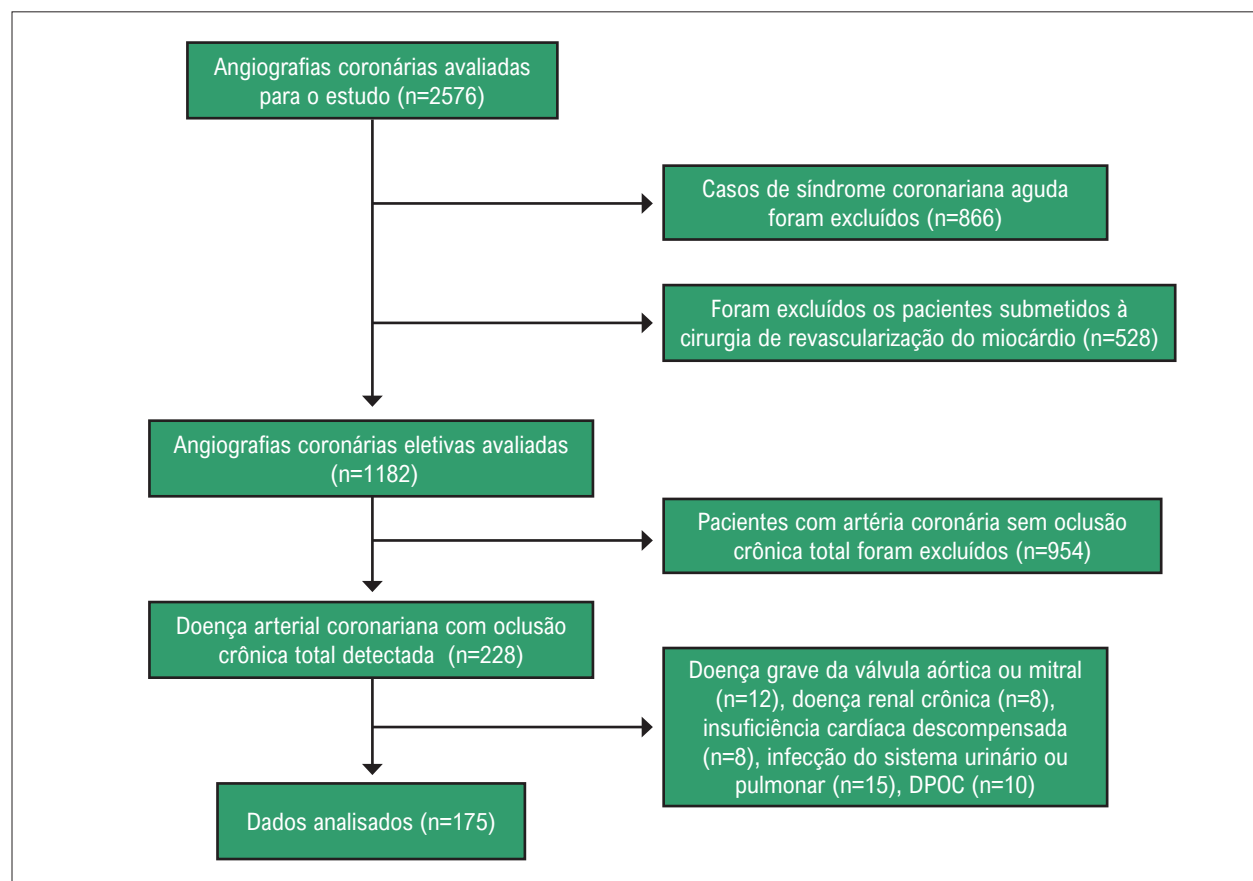


Figura 1 – Fluxograma de inclusão de pacientes.

de acordo com a classificação de Rentrop¹¹ quanto ao desenvolvimento colateral coronariano na OTC. Os pacientes foram divididos em dois grupos com CCC deficiente (Grau 0 e 1) e CCC boa (Grau 2 e 3). Noventa e quatro pacientes apresentavam CCC deficiente e 81 pacientes tinham CCC boa. As características clínicas e demográficas, fatores de risco para DAC, medicamentos, resultados laboratoriais, eletrocardiograma (ECG) e registros de mortalidade dos pacientes foram registrados no banco de dados do hospital. SII, MHR, razão plaquetas/linfócitos (PLR, do inglês *platelet to lymphocyte ratio*) e razão neutrófilos-linfócitos (NLR, do inglês *neutrophil-lymphocyte ratio*) foram calculados a partir dos resultados laboratoriais de CBC e parâmetros bioquímicos. O valor do SII foi calculado utilizando a fórmula $SII = (P \times N) / L$. Na fórmula P, N e L simbolizam plaquetas, neutrófilos e linfócitos, respectivamente. A hipertensão foi definida como registro prévio de pressão arterial sistólica de 140 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica de 90 mm Hg em pelo menos duas medições ou uso ativo de qualquer agente anti-hipertensivo. Diabetes mellitus foi definida como um nível plasmático de glicose em jejum acima de 126 mg/dL, um nível de glicose acima de 200 mg/dL ou um nível de hemoglobina glicada acima de 6,5% em qualquer medida, ou o uso ativo de um agente antidiabético. Colesterol total >200 mg/dL e triglicérides >150 mg/dL ou o uso ativo de medicamentos anti-hiperlipidêmicos foram considerados como hiperlipidemia.

Foram excluídos do estudo pacientes com patologia valvar cardíaca moderada a grave, síndrome coronariana aguda nos últimos 3 meses, insuficiência cardíaca descompensada (classe III ou IV do NYHA), doença pulmonar obstrutiva crônica, sinais clínicos de infecção ativa, insuficiência renal aguda ou crônica, insuficiência hepática e aqueles com histórico de malignidade, cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), embolia pulmonar, doença inflamatória crônica ou autoimune e aqueles submetidos a transplante renal-hepático.

O estudo está em conformidade com os princípios descritos na Declaração de Helsinque.

Avaliação da circulação colateral coronariana

A cineangiocoronariografia foi indicada para pacientes com dor torácica ou aqueles submetidos a testes não-invasivos que mostraram isquemia miocárdica. A cineangiocoronariografia foi realizada por acesso transfemoral ou transradial utilizando a técnica de rotina de Judkins. A OTC foi definida como uma oclusão total de uma artéria coronária com fluxo distal TIMI 0 há pelo menos 3 meses. Foram incluídos no estudo pacientes que apresentavam pelo menos uma artéria coronária com OTC. A CCC foi avaliada por dois cardiologistas com mascaramento. A CCC foi avaliada utilizando o sistema de escore desenvolvido por Cohen et al. (classificação Rentrop).¹¹ De acordo com o sistema de classificação: Grau 0, sem enchimento visível de qualquer coronária colateral; Grau 1, enchimento de ramos laterais da artéria a ser dilatada por canais colaterais sem visualização da parte epicárdica; Grau 2, enchimento parcial da parte epicárdica por canais colaterais; Grau 3, enchimento completo da artéria epicárdica sendo dilatada através de canais colaterais.

Análise estatística

Todos os dados foram analisados utilizando o pacote estatístico SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram relatadas como média $\pm$ desvio padrão e as variáveis categóricas como frequências absolutas e relativas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para determinar a normalidade dos dados. O teste *t* de Student Independente foi usado para comparar variáveis com distribuição normal. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste do χ^2 ou teste exato de Fisher. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os efeitos de diferentes variáveis na CCC deficiente foram avaliados por análise de regressão logística *backward*. A inclusão de covariáveis no modelo multivariável foi determinada pela seleção daquelas que exibiram um valor de p bilateral $< 0,10$ em análises não ajustadas. A inclusão de covariáveis adicionais foi determinada através de um processo de seleção *stepwise-backward* até que todas as outras variáveis do modelo exibissem $p < 0,10$. A análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para determinar o melhor valor de corte do nível de SII na previsão de CCC deficiente.

Resultados

No total, 175 pacientes com DAC estável com OTC foram incluídos no estudo. A média de idade dos pacientes foi de $68,2 \pm 10,9$ e 80,6% dos pacientes eram do sexo masculino. Havia dois grupos: um com 94 pacientes no grupo com CCC deficiente (Grau de Rentrop 0 ou 1) e 81 pacientes no grupo com CCC boa (Grau de Rentrop 2 ou 3). Idade, gênero, presença de hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, histórico familiar de doença cardiovascular (DCV), IM anterior e medicações foram semelhantes entre os dois grupos. Em todos os pacientes, a localização da OTC foi maior na artéria coronária direita (ACD) e estatisticamente mais alta no grupo com CCC boa. A taxa de doença multiarterial (≥ 2 DAC) foi discreta e o escore de Gensini foi significativamente maior no grupo com CCC boa. As taxas de mortalidade foram semelhantes entre os dois grupos durante um seguimento médio de $21,5 \pm 10,8$ meses. As características basais demográficas, clínicas, fatores de risco para DAC e medicação prévia dos pacientes são mostradas na Tabela 1.

Os resultados laboratoriais e os parâmetros inflamatórios de ambos os grupos são mostrados na Tabela 2. A contagem de plaquetas, leucócitos e neutrófilos foi notavelmente maior no grupo com CCC deficiente. A contagem de linfócitos foi maior no grupo com CCC boa. Hemoglobina, contagem de monócitos, taxa de filtração glomerular e níveis de colesterol foram semelhantes entre os dois grupos. Entre os parâmetros inflamatórios, a proteína C-reativa (PCR) e a MHR não apresentaram diferenças significantes entre os grupos, mas os valores de NLR, PLR e SII foram estatisticamente menores no grupo com CCC boa.

Foi realizada uma análise multivariada de regressão *backward* dos fatores de risco para CCC deficiente. O modelo incluiu idade, gênero, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, tabagismo atual, IM anterior, doença multiarterial, frequência cardíaca, fração de ejeção, uso de ácido acetilsalicílico, uso de estatina, presença de OTC na ACD, estado colateral, escore de Gensini,

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas basais da população estudada

Características	Todos os pacientes (n = 175)	Circulação colateral coronariana		p-valor
		Deficiente (n = 94)	Boa (n = 81)	
Idade (anos), média±DP	68,2±10,9	69,1±11,2	67,3±10,5	0,275
Masculino, n (%)	141 (80,6)	74 (78,7)	67 (82,7)	0,568
PAS, mm Hg	138,4±20,44	127,8±16	129,7±18,6	0,478
PAD, mm Hg	74,19±12,79	76,1±11,6	76,7±13	0,742
Fumante atual, n (%)	36 (20,6)	18 (19,1)	18 (22,2)	0,708
Hipertensão, n (%)	103 (58,9)	59 (62,8)	44 (54,3)	0,283
Diabetes mellitus, n (%)	69 (39,4)	38 (40,4)	31 (38,2)	0,877
Hiperlipidemia, n (%)	15 (8,6)	10 (10,6)	5 (6,1)	0,418
História familiar de DCV, n (%)	15 (8,6)	10 (10,6)	5 (6,1)	0,418
MI anterior, n (%)	77 (44)	44 (46,8)	37 (45,7)	0,448
Medicação, n (%)				
ASA	92 (52,6)	56 (59,6)	36 (44,4)	0,050
Inibidor de P2Y12	42 (24)	27 (28,7)	15 (18,5)	0,155
Estatina	52 (29,7)	29 (30,8)	23 (28,4)	0,743
IECA/BRA	71 (40,6)	40 (42,5)	31 (38,2)	0,644
Betabloqueador	83 (47,4)	48 (51)	35 (43,2)	0,363
Bloqueador de canais de cálcio	31 (17,7)	18 (19,1)	13 (16)	0,692
FE, %, média±DP	47,1±12,2	46,1±12,2	48,3±12,2	0,224
Doença multiarterial, n (%)	121 (69,1)	59 (62,8)	62 (76,5)	0,071
Localização do OTC, n (%)				
ADA	46 (26,3)	30 (31,9)	16 (19,7)	0,085
Cx	25 (14,3)	16 (17)	9 (11,1)	0,287
ACD	96 (54,9)	38 (40,4)	58 (71,6)	<0,001
Outros	22 (12,6)	13 (13,8)	9 (11,1)	0,652
Escore de Gensini, média±DP	58,6±23,2	55±18,6	62,8±27,1	0,025
Mortalidade, n (%)	41 (23,4)	27 (28,7)	14 (17,3)	0,107

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; ASA: ácido acetilsalicílico; OTC: oclusão crônica total; CVD: doença cardiovascular; Cx: artéria coronária circunflexa; PAD: pressão arterial diastólica; FE: fração de ejeção; ADA: artéria coronária descendente anterior esquerda; IM: infarto do miocárdio; ACD: artéria coronária direita; PAS: pressão arterial sistólica.

NLR, PLR e SII. A análise mostrou que a ausência de OTC na ACD e o baixo escore de Gensini estavam relacionados à CCC deficiente. Além disso, um nível alto de SII foi significativamente associado a uma CCC deficiente (Tabela 3).

Avaliamos o valor preditor do SII para CCC deficiente em uma análise da curva ROC. Quando o valor de corte do SII foi estabelecido em 679,96, o poder preditivo de CCC deficiente foi o mais alto, com sensibilidade de 74,5% e especificidade de 43,2% (AUC: 0,732; IC 95%, 0,659–0,804, $p < 0,001$) (Figura 2).

Discussão

Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avalia a relação entre SII e CCC em pacientes com DAC estável e OTC. No presente estudo, verificamos que um alto

nível de SII, ausência de OTC na ACD, e baixo escore de Gensini estavam relacionados a uma CCC deficiente.

Os vasos colaterais coronários são um mecanismo adaptativo que é ativado por eventos isquêmicos miocárdicos crônicos ou recorrentes; eles progridem gradualmente e protegem da isquemia miocárdica e suas complicações associadas.^{2,12} Hipóxia, aumento do potencial redox ou estresse de cisalhamento e algumas expressões genômicas causam ativação de células endoteliais e o início das cascatas inflamatórias.¹³ Devido ao papel central da inflamação no início e na progressão da DAC, vários estudos têm sido realizados para identificar o efeito dos processos inflamatórios na CCC. Valores altos de PCR, NLR, PLR, relação PCR/albumina (CAR, do inglês *CRP to albumin ratio*) e razão fibrinogênio/albumina (FAR, do inglês *fibrinogen to albumin ratio*) têm sido utilizados para este propósito.^{7,8,14-16}

Tabela 2 – Resultados laboratoriais e parâmetros inflamatórios dos pacientes

Características	Todos os pacientes (n = 175)	Circulação colateral coronariana		p-valor
		Deficiente (n = 94)	Boa (n = 81)	
Resultados laboratoriais, média±DP				
Hemoglobina, g/L	13,2±2	13±2,2	13,5±1,8	0,139
Contagem de plaquetas, 103/µL	253,8±60,4	267,5±65,2	237,9±50,1	0,001
Contagem de leucócitos, 103/µL	9,4±2,8	10,1±3,1	8,7±2	0,001
Contagem de neutrófilos, 103/µL	6,5±2,5	7,3±2,9	5,6±1,6	<0,001
Contagem de linfócitos, 103/µL	2,1±0,9	1,9±0,85	2,2±0,88	0,028
Contagem de monócitos, 103/µL	0,62±0,25	0,62±0,26	0,62±0,25	0,251
Creatinina, mg/dL	1,04±0,28	1,04±0,27	1,04±0,29	0,895
TFG, mL/min	74,1±20,1	73,2±19,9	75,1±20,5	0,526
Colesterol total, mg/dL	180,9±46,3	126±70,3	113±46,3	0,583
HDL-C, mg/dL	40,8±12,3	42±11,4	39,5±13,2	0,174
LDL-C, mg/dL	107,4±42,8	104,3±43,2	110,8±42,3	0,319
Triglicérides, mg/dL	171±112	167,9±99,8	174,6±125,2	0,694
PCR, mg/L	13,2±22	14,2±23,4	12,1±20,2	0,533
MHR	17,1±10,1	15,9±8	18,4±12	0,112
NLR	4,1±3,7	5,1±4,7	2,9±1,3	<0,001
PLR	152,5±108,7	179,5±136,7	121,2±46	<0,001
SII	1030,6±1008,9	1335,3±1275,4	679,9±295,3	<0,001

PCR: proteína C reativa; TFG: taxa de filtração glomerular; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; MHR: razão de monócitos para lipoproteína de alta densidade; NLR: razão neutrófilos/linfócitos; PLR: razão plaquetas/linfócitos; SII: Índice Imune-inflamação Sistêmico.

Tabela 3 – Análise multivariada de regressão backward dos fatores de risco para CCC deficiente

Variáveis ***,***	OR, IC 95%	p-valor
Hiperlipidemia	0,313 (0,091-1,071)	0,064
OTC na ACD	0,204 (0,096-0,436)	<0,001
Escore de Gensini	0,980 (0,962-0,998)	0,028
Uso de ASA	0,526 (0,249-1,111)	0,092
SII	1,003 (1,001-1,004)	<0,001

ASA: ácido acetilsalicílico; CCC: circulação colateral coronariana; IC: intervalo de confiança; ACD: artéria coronária direita; OR: odds ratio; SII: Índice Imune-inflamação Sistêmico. * R² de Nagelkerke: 0,432. **O modelo incluiu idade, gênero, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, tabagismo atual, IM anterior, doença multiarterial, frequência cardíaca, fração de ejeção, uso de ácido acetilsalicílico, uso de estatina, presença de obstrução crônica total na artéria coronária direita, grau de colateral, Escore de Gensini, NLR, PLR e, SII. ***A seleção de covariáveis para modelos multivariáveis é explicada na seção Métodos. Salvo indicação em contrário, odds ratio são interpretados como a presença (vs. ausência) de cada variável categórica ou um aumento de 1 unidade de cada variável contínua.

Acar et al. descobriram que a PLR foi um preditor de fluxo colateral deficiente em pacientes com angina estável e OTC.⁷ Em outro estudo, a NLR foi associada à redução do fluxo colateral coronariano na DAC com OTC.⁸ Também encontramos níveis elevados de PLR e NLR no grupo com CCC deficiente (p<0,001), mas essa significância não foi encontrada na análise de regressão.

O aumento do nível de MHR foi identificado como um preditor de alto escore SYNTAX em pacientes com DAC estável.⁹

No presente estudo, também objetivamos investigar o efeito desse parâmetro inflamatório no desenvolvimento da CCC, mas não houve diferença significativa em termos de MHR.

O SII foi desenvolvido a partir de células inflamatórias, incluindo contagem de plaquetas, neutrófilos e linfócitos. Em primeiro lugar, tem sido associado a mau prognóstico em muitos tipos de câncer.^{17,18} Utilizando a coorte de Dongfeng-Tongji, Xu et al. descobriram que o SII estava associado a trombocitose, inflamação e desenvolvimento de doença

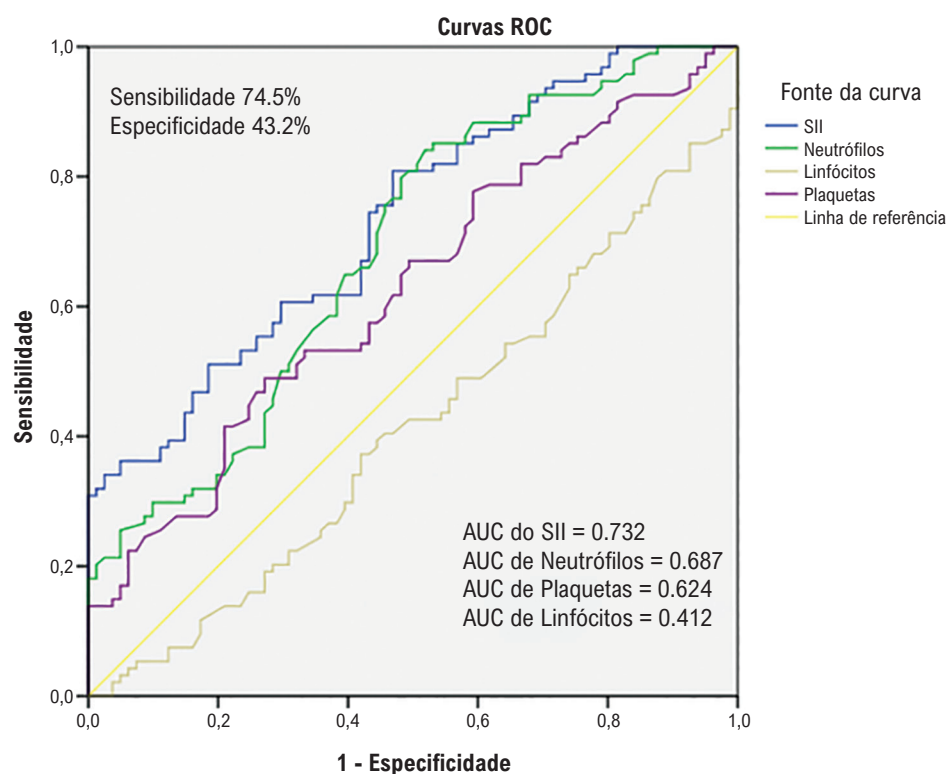


Figura 2 – Curvas ROC de pacientes com CCC deficiente predita pelo SII.

AUC: Área sob a curva; CCC: circulação colateral coronariana; ROC: Característica de Operação do Receptor; SII: Índice Imune-inflamação Sistêmico.

cerebrovascular em 13.929 adultos de meia-idade e idosos sem DCV e câncer, em um seguimento médio de 8,28 anos.¹⁹ Yang et al. demonstraram que o nível elevado de SII está independentemente associado ao aumento do risco de morte cardiovascular, IAM não-fatal, acidente vascular cerebral não-fatal e hospitalização por insuficiência cardíaca em 5.206 pacientes com DAC submetidos a ICP.¹⁰ Neste estudo, um ponto de corte ideal de SII ($\geq 694,3$) foi identificado para eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) na coorte com DAC. Da mesma forma, em nosso estudo, encontramos um ponto de corte ideal do SII de 679,96 para a melhor predição de CCC deficiente, com sensibilidade de 74,5% e especificidade de 43,2%.

O efeito da CCC na mortalidade é discutível. Em uma meta-análise que incluiu mais de 3.000 pacientes, Allahwala et al. indicaram que uma CCC robusta não está associada a menores taxas de infarto agudo do miocárdio ou mortalidade por todas as causas, mas aumenta a chance de sucesso da ICP.¹ Por outro lado, Meier et al. demonstraram que a alta colateralização teve efeito protetor e reduziu em 36% o risco de mortalidade em comparação com pacientes com baixa colateralização.² Entretanto, em nosso estudo, não houve diferença significativa nas taxas de mortalidade durante $21,5 \pm 10,8$ meses de seguimento.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, havia um número bastante pequeno de pacientes e o estudo foi transversal, unicêntrico, com desenho retrospectivo. Sendo assim, a população amostral selecionada pode não refletir toda a coorte e, portanto, mais estudos são necessários. Em segundo lugar, todas as medidas e parâmetros laboratoriais foram avaliados apenas uma vez durante o seguimento. Finalmente, expressões gênicas específicas, parâmetros inflamatórios como VEGF e TNF- α não foram medidos, de modo que essas medidas podem servir como suporte para demonstrar uma associação da CCC deficiente com o SII.

Conclusão

Neste estudo, verificamos que o alto nível de SII, ausência de OTC na ACD e baixo escore de Gensini foram significativamente relacionados à CCC deficiente. É importante determinar rapidamente o estado inflamatório a partir dos resultados laboratoriais de sangue e para determinar a CCC deficiente e os pacientes de alto risco que resultam em alta mortalidade de pacientes com DAC. O SII é um parâmetro inflamatório fácil de calcular a partir do hemograma completo e pode ser muito útil para identificar pacientes de alto risco com CCC deficiente.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mehmet Koray Adali, Ipek Buber, Samet Yilmaz

Obtenção de dados: Mehmet Koray Adali, Ipek Buber, Gursel Sen. Análise e interpretação dos dados: Mehmet Koray Adali, Ipek Buber, Gursel Sen, Samet Yilmaz. Análise estatística: Mehmet Koray Adali, Samet Yilmaz. Redação do manuscrito: Mehmet Koray Adali, Gursel Sen, Samet Yilmaz. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mehmet Koray Adali, Ipek Buber, Samet Yilmaz

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Pamukkale University sob o número de protocolo E-60116787-020-4313. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Allahwala UK, Nour D, Bhatia K, Ward MR, Lo S, Weaver JC, et al. Prognostic Impact of Collaterals in Patients with a Coronary Chronic Total Occlusion: A Meta-analysis of Over 3,000 Patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(6):771-7. doi: 10.1002/ccd.29348.
2. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, Knapp G, Pitt B, Seiler C. The Impact of the Coronary Collateral Circulation on Mortality: A Meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(5):614-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehr308.
3. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kuethe F, Surber R, Richartz BM, et al. Angiographic Assessment of Collateral Connections in Comparison with Invasively Determined Collateral Function in Chronic Coronary Occlusions. *Circulation*. 2003;107(15):1972-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000061953.72662.3A.
4. Shen Y, Ding FH, Dai Y, Wang XQ, Zhang RY, Lu L, et al. Reduced Coronary Collateralization in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Total Occlusion. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):26. doi: 10.1186/s12933-018-0671-6.
5. Dai Y, Chang S, Wang S, Shen Y, Li C, Huang Z, et al. The Preservation Effect of Coronary Collateral Circulation on Left Ventricular Function in Chronic Total Occlusion and its Association with the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor A. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(4):493-7. doi: 10.17219/acem/104535.
6. Imhof BA, Aurand-Lions M. Angiogenesis and Inflammation Face Off. *Nat Med*. 2006;12(2):171-2. doi: 10.1038/nm0206-171.
7. Açar G, Kalkan ME, Avci A, Alizade E, Tabakci MM, Toprak C, et al. The Relation of Platelet-Lymphocyte Ratio and Coronary Collateral Circulation in Patients with Stable Angina Pectoris and Chronic Total Occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(5):462-8. doi: 10.1177/1076029613508599.
8. Akın F, Ayça B, Çelik Ö, Şahin C. Predictors of Poor Coronary Collateral Development in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelets. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(3):218-23. doi: 10.5152/akd.2014.5263.
9. Akboga MK, Balci KG, Maden O, Ertem AG, Kirbas O, Yayla C, et al. Usefulness of Monocyte to HDL-cholesterol Ratio to Predict High SYNTAX Score in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Biomark Med*. 2016;10(4):375-83. doi: 10.2217/bmm-2015-0050.
10. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicted Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230.
11. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of Myocardial Ischemia by Collateral Circulation During Sudden Controlled Coronary Artery Occlusion in Human Subjects: A Prospective Study. *Circulation*. 1986;74(3):469-76. doi: 10.1161/01.cir.74.3.469.
12. Khand A, Fisher M, Jones J, Patel B, Perry R, Mitsudo K. The Collateral Circulation of the Heart in Coronary Total Arterial Occlusions in Man: Systematic Review of Assessment and Pathophysiology. *Am Heart J*. 2013;166(6):941-52. doi: 10.1016/j.ahj.2013.09.010.
13. Allahwala UK, Khachigian LM, Nour D, Ridiandres A, Billah M, Ward M, et al. Recruitment and Maturation of the Coronary Collateral Circulation: Current Understanding and Perspectives in Arteriogenesis. *Microvasc Res*. 2020;132:104058. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104058.
14. Kelesoglu S, Yilmaz Y, Elcik D. Relationship Between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Coronary Collateral Circulation in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2021;72(9):829-35. doi: 10.1177/00033197211004392.
15. Zhao Y, Wang S, Yang J, Lin Z, Chen Q. Association of Fibrinogen/Albumin Ratio and Coronary Collateral Circulation in Stable Coronary Artery Disease Patients. *Biomark Med*. 2020;14(16):1513-20. doi: 10.2217/bmm-2020-0333.
16. Gulec S, Ozdemir AO, Maradit-Kremers H, Dincer I, Atmaca Y, Erol C. Elevated Levels of C-Reactive Protein are Associated with Impaired Coronary Collateral Development. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(6):369-75. doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01641.x.
17. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients After Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
18. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index in Cancer: A Meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(18):3295-302. doi: 10.7150/jca.25691.
19. Xu M, Chen R, Liu L, Liu X, Hou J, Liao J, et al. Systemic Immune-Inflammation Index and Incident Cardiovascular Diseases Among Middle-aged and Elderly Chinese Adults: The Dongfeng-Tongji Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2021;323:20-29. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.012.



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

A Variação Anormal da Pressão Arterial Circadiana está Associada aos Escores SYNTAX em Pacientes Hospitalizados com Síndrome Coronariana Aguda

Abnormal Circadian Blood Pressure Variation is Associated with SYNTAX Scores in Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndrome

Turhan Turan,¹ Ahmet Özderya,¹ Sinan Sahin,¹ Selim Kul,¹ Ali Hakan Konuş,¹ Faruk Kara,¹ Gulay Uzun,¹ Ali Rıza Akyüz,¹ Muhammet Rasit Sayın¹

Trabzon Ahi Evren Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital - University of Health Sciences,¹ Trabzon – Turquia

Resumo

Fundamento: Menor redução da pressão arterial (PA) noturna, conhecida como hipertensão não-dipper, é um forte preditor de morbimortalidade cardiovascular.

Objetivos: Este estudo visou investigar a relação entre a hipertensão não-dipper e a gravidade e complexidade da doença arterial coronariana usando o escore SYNTAX em pacientes hospitalizados com síndrome coronariana aguda.

Métodos: Foram selecionados 306 pacientes consecutivos com síndrome coronariana aguda. Pacientes clinicamente estáveis internados na unidade de terapia intensiva intermediária pelo menos 24 horas após a angiografia e/ou revascularização bem sucedida. Após os critérios de exclusão, foram incluídos 141 pacientes (34 mulheres e 107 homens; idade média 61 ± 11 anos). A hipertensão não-dipper foi definida como uma queda de 0% a 10% na PA sistólica média durante a noite em comparação com o dia, medida em intervalos de 1 hora, usando o mesmo dispositivo automático de medição de PA em monitores de beira de leito (Vismo PVM-2701; Nihon Kohden Corp., Tóquio, Japão). O escore SYNTAX foi calculado com uma calculadora online. Os preditores independentes do escore SYNTAX foram avaliados por meio de análise de regressão logística multivariada. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Os pacientes com hipertensão não-dipper apresentaram escore SYNTAX maior do que os pacientes com hipertensão dipper ($11,12 \pm 6,41$ versus $6,74 \pm 6,45$, $p < 0,0001$). Em um modelo de regressão logística multivariável, o status de hipertensão não dipper (odds ratio: 5,159; intervalo de confiança de 95%: 2,246 a 11,852, $p < 0,001$), sexo ($p = 0,012$) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade ($p = 0,008$) emergiram como preditores independentes de alto escore SYNTAX.

Conclusões: Os resultados do nosso estudo fornecem um possível mecanismo adicional ligando o perfil anormal da PA circadiana à gravidade e à complexidade da doença arterial coronariana em pacientes com síndrome coronariana aguda.

Palavras-chave: Hipertensão; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; Síndrome Coronariana Aguda; Pacientes Internados; Doença da Artéria Coronariana.

Abstract

Background: Blunted nocturnal blood pressure (BP) reduction, referred to as non-dipper hypertension, is a strong predictor of cardiovascular morbidity and mortality.

Objectives: This study aimed to investigate the relationship between non-dipper hypertension and the severity and complexity of coronary artery disease using SYNTAX score in hospitalized patients with acute coronary syndrome.

Methods: A total of 306 consecutive patients with acute coronary syndrome were screened. Patients who were clinically stable and admitted to the intermediate intensive care unit at least 24 hours after angiography and/or successful revascularization. After the exclusion criteria, 141 patients (34 female and 107 male; mean age 61 ± 11 years) were included. Non-dipper hypertension has been defined as a 0% to 10% decrease in average systolic BP at nighttime compared to daytime, measured at hourly intervals using the same automatic BP measuring device on bedside monitors (Vismo PVM-2701; Nihon Kohden Corp., Tokyo, Japan). SYNTAX score was calculated with an online calculator. The independent predictors of SYNTAX score were assessed using multivariable logistic regression analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Correspondência: Turhan Turan •

Trabzon Ahi Evren Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital – Cardiology, 61000, Trabzon – Turquia

E-mail: drtt61@gmail.com

Artigo recebido em 24/0/2021, revisado em 12/08/2021, aceito em 27/10/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210546>

Results: The patients with non-dipper hypertension had higher SYNTAX score than the patients with dipper hypertension (11.12 ± 6.41 versus 6.74 ± 6.45 , $p < 0.0001$). In a multivariable logistic regression model, non-dipper hypertension status (odds ratio: 5.159; 95% confidence interval: 2.246 to 11.852, $p < 0.001$), sex ($p = 0.012$) and low-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.008$) emerged as independent predictors of high SYNTAX score.

Conclusions: The results of our study provide a possible additional mechanism linking abnormal circadian BP profile with coronary artery disease severity and complexity in patients with acute coronary syndrome.

Keywords: Hypertension; Blood Pressure Monitoring Ambulatory; Acute Coronary Syndrome; Inpatients; Coronary Artery Disease.

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

Introdução

A pressão arterial (PA) fisiológica apresenta um padrão circadiano com queda de 10% a 20% durante o sono em relação à PA diurna. Essa diminuição durante o sono é definida como dipping extremo quando $\geq 20\%$, dipping normal quando encontra-se entre 10% e 20%, não-dipping quando $< 10\%$ e dipping reverso se houver algum aumento (relação noite-dia: $\leq 0,8$, $< 0,8$ a $\leq 0,9$, $< 0,9$ a ≤ 1 , e > 1 , respectivamente).¹ Menor redução da PA noturna é um forte preditor de morbimortalidade cardiovascular tanto para pacientes com hipertensão quanto para pacientes sem.²⁻⁷ O método padrão para determinar os padrões não-dipper e dipper em pacientes é a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) não invasiva de 24 horas, que é geralmente realizada fora do consultório. Por outro lado, alternativamente, a monitorização clínica da pressão arterial (MCPA) em pacientes hospitalizados e a monitorização domiciliar da pressão arterial (MDPA) em pacientes ambulatoriais são realizadas com medidas manuais ou medidas automáticas infrequentes da PA. A MCPA e a MRPA mostraram anteriormente terem medidas de PA diurna e noturna semelhantes à MAPA em pacientes hospitalizados e ambulatoriais e serem consistentes com a MAPA na verificação de hipertensão não-dipper.⁸⁻¹⁰

Embora os distúrbios diurnos da PA estejam ligados a danos em diversos órgãos e eventos cardiovasculares, o mecanismo subjacente não é claro.¹¹⁻¹³ No entanto, o significado clínico da variação circadiana anormal da PA em pacientes internados no hospital com um evento cardiovascular recente ainda não foi estudado. O escore do estudo Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) é um dos sistemas de escore angiográfico coronariano detalhado mais aceito para determinar a gravidade e a complexidade da doença arterial coronariana (DAC), dependendo da anatomia coronariana e características da lesão.¹⁴⁻¹⁶ O presente estudo visou avaliar a relação entre o escore SYNTAX e menor dipping noturno da PA com uso frequente de MCPA (em intervalos de 1 hora) em pacientes hospitalizados com síndrome coronariana aguda (SCA).

Métodos

População do estudo

O presente estudo prospectivo, transversal e de centro único foi realizado entre janeiro e abril de 2020 no Centro Torácico e Cardiovascular Ahi Evren, em Trabzon, Turquia. Os participantes do estudo foram recrutados prospectivamente de um total de 306 pacientes com SCA (infarto do miocárdio

com supradesnívelamento do segmento ST [IAMCSST], infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST [IAMSST], angina pectoris instável), que haviam sido submetidos à angiografia coronária. Foram aferidos parâmetros bioquímicos, incluindo colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos e testes de função renal. Foram medidos os parâmetros hematológicos como parte do hemograma completo automatizado (analisador automático de hematologia Mindray BC-5800, Mindray Medical Electronics Co. Shenzhen, China). A hipertensão foi diagnosticada e estratificada de acordo com as diretrizes recentes.¹⁷ Os pacientes que haviam recebido tratamento anti-hipertensivo anteriormente continuaram os mesmos tratamentos durante todo o período de acompanhamento. Demos medicamentos anti-hipertensivos a todos os pacientes nos horários da manhã sem alterar o seu uso. A hipercolesterolemia foi definida como colesterol total > 200 mg/dl. A taxa de filtração glomerular estimada foi calculada usando a fórmula de Cockcroft-Gault.¹⁸ Excluímos pacientes com qualquer uma das condições a seguir: apresentando choque ou parada cardíaca, recebendo nitroglicerina intravenosa ou terapia inotrópica por qualquer motivo, histórico de enxerto de bypass de artéria coronária, valvulopatias, malignidade, doença renal ou hepática, insuficiência cardíaca sintomática, hipertensão secundária, arritmia não controlada, angina ou ansiedade contínua, síndrome da apneia obstrutiva do sono ou distúrbio do sono e obesidade mórbida (índice de massa corporal > 35). Por fim, a população do estudo consistiu em 141 pacientes clinicamente estáveis, incluindo 85 com IAMSST, 15 com angina pectoris instável e 41 com IAMCSST (Figura 1). A idade dos pacientes variou de 32 a 91 anos. O protocolo do estudo estava em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki e recebeu aprovação do Comitê de Ética Institucional local. O consentimento informado foi obtido de cada participante do estudo.

Angiografia coronária

Todos os pacientes foram submetidos à angiografia coronária em 24 horas. O tempo médio dos sintomas até a angiografia coronária foi de aproximadamente 2 a 6 horas. Foi realizada a angiografia coronária pela técnica padrão de Judkins utilizando cateteres de 6 ou 7 Fr (Expo, Boston Scientific Corporation, Massachusetts, EUA) através da artéria femoral. Quando necessária, a intervenção coronária percutânea para a lesão culpada foi realizada com sucesso em pacientes elegíveis na mesma sessão (120/141 pacientes, 85%). O escore SYNTAX foi calculado usando uma calculadora

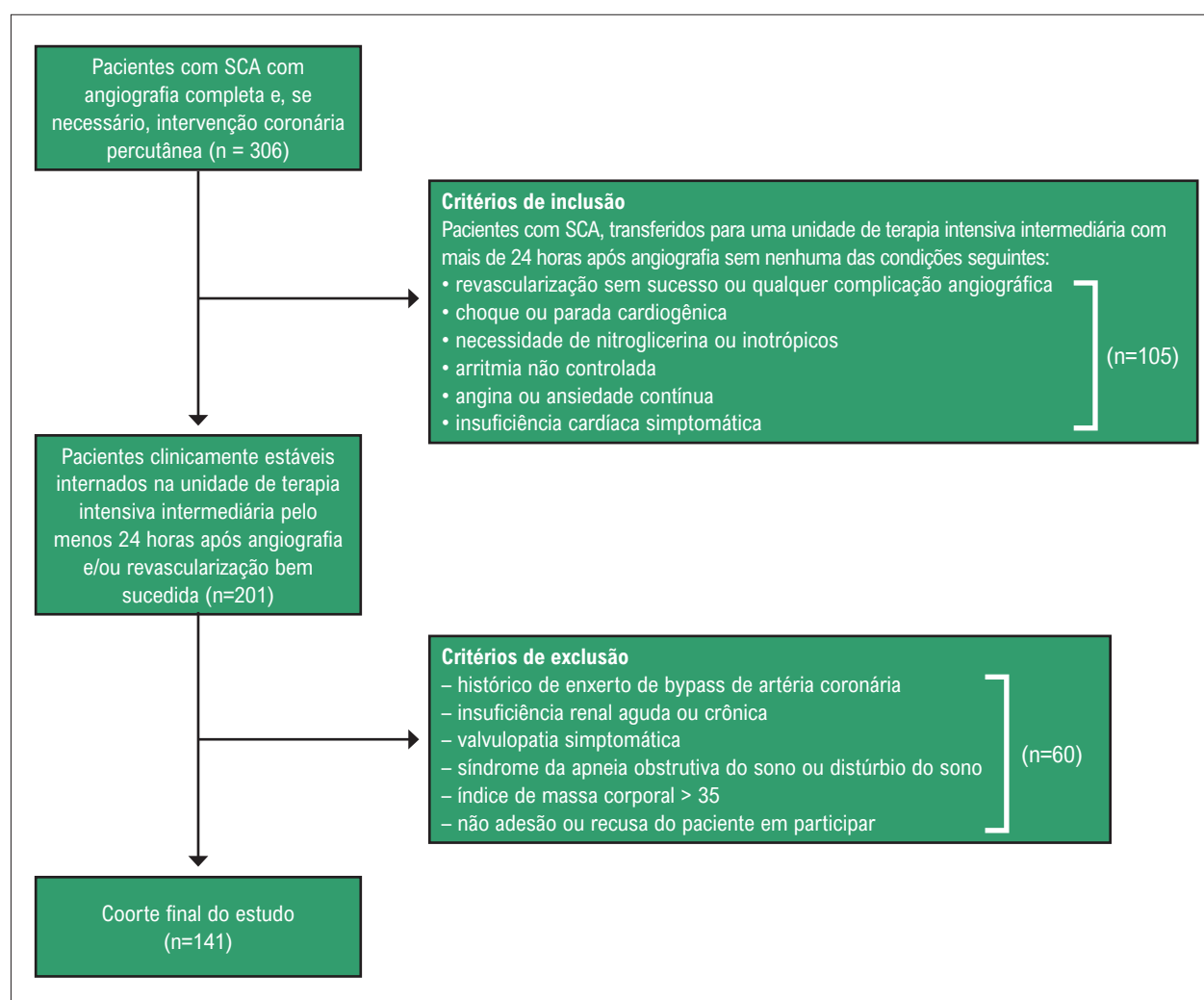


Figura 1 – Fluxograma do estudo. SCA: síndrome coronariana aguda.

online conforme descrito na literatura de acordo com os achados angiográficos basais por 2 operadores experientes que desconheciam os demais parâmetros.¹⁶

Medição da pressão arterial e protocolo de estudo

Na nossa clínica, os pacientes com SCA são acompanhados na unidade de terapia intensiva pelo menos nas primeiras 24 horas após a intervenção coronária percutânea. No entanto, pacientes estáveis de baixo risco (pacientes com revascularização bem-sucedida, sem arritmia maligna, dor aliviada e sem sinais de insuficiência cardíaca) são mobilizados e acompanhados na unidade de terapia intensiva intermediária ao final de 24 horas. A nossa população de estudo foi selecionada a partir desses pacientes e foram realizadas medidas de PA de hora em hora na unidade de terapia intensiva intermediária com um dispositivo automático de medição de PA em monitores de beira de leito para todos os pacientes (Vismo PVM-2701, Nihon Kohden Corp., Tóquio, Japão). As medidas foram feitas no membro superior usando 2 manguitos infláveis (22 × 12 e 30 × 14 cm) para cobrir pelo menos 80% da circunferência do braço

do paciente. Foi garantida a acurácia da medição otimizando todos os monitores dos pacientes antes das primeiras medições e comparando-os com medições de esfigmomanômetros de padrão calibrados. Ao permitir que os pacientes dormissem em suas camas às 23:00 h e acordassem às 7:00 h, os valores noturnos da PA foram obtidos por medição a cada hora. Informamos a todos os pacientes antes do procedimento e realizamos todas as medidas da PA noturna enquanto os pacientes dormiam.

Excluimos a medida se o paciente acordasse por qualquer motivo, e a medida foi repetida imediatamente após o paciente dormir. Beber café, fumar e fazer exercícios não foram permitidos antes da medição; após sentar e descansar por 5 minutos, a PA diurna foi obtida pela medida da PA a cada hora entre 08:00 h e 22:00 h com o mesmo aparelho, em decúbito dorsal. Para todas as medições, os monitores dos pacientes foram configurados para medir em intervalos de 1 hora. O mesmo profissional de saúde experiente verificou os pacientes em termos de estado de sono-vigília, adequação do manguito e posição do paciente durante a medição; as medidas noturnas

da PA foram registradas sob luz fraca, sem acender totalmente as luzes da unidade de terapia intensiva intermediária. Caso o paciente fosse transferido para a unidade de terapia intensiva intermediária em horário que não correspondesse ao início dos períodos de medição, iniciamos as medições no primeiro período seguinte (23:00 da noite ou 7:00 do dia). Os pacientes foram acompanhados na unidade de terapia intensiva intermediária durante pelo menos 24 horas. Valores extremos de PA (PA sistólica > 200 mmHg ou < 90 mmHg; PA diastólica > 110 mmHg ou < 40 mmHg) foram considerados errôneos e não foram incluídos na análise. Considerando as médias dos valores horários de PA para 9 períodos noturnos (23:00 h às 07:00 h) e 15 períodos diurnos (8:00 h às 22:00 h), obteve-se um único valor médio de PA diurna e noturna. A queda da PA sistólica noturna para diurna foi calculada como $100 \times [(média da PA sistólica diurna - média da PA sistólica noturna) / média da PA sistólica diurna]$. A redução da PA durante a noite em relação ao dia foi definida da maneira seguinte: dipping normal quando estava entre 10% e 20%, não-dipping quando < 10% e dipping reverso quando houve algum aumento (relação noite-dia: $\leq 0,8$, < 0,8 a $\leq 0,9$, < 0,9 a ≤ 1 , e > 1, respectivamente).

Avaliação ecocardiográfica

Foi realizado o exame ecocardiográfico com um sistema de ultrassom cardiovascular disponível comercialmente (Vivid 5, GE Vingmed, Horten, Noruega). Foi realizada a aquisição de dados com um transdutor de 1,5 a 2,6 MHz nas cortes paraesternal e apical (visão padrão de 2 e 4 câmaras). Foram obtidas imagens bidimensionais e Doppler enquanto os pacientes estavam prendendo a respiração e armazenadas em formato cine-loop a partir de 3 batimentos consecutivos; valores médios foram relatados e os eletrocardiogramas foram registrados simultaneamente. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi derivada pela regra de Simpson modificada biplano e apical. As medidas do Doppler incluíram a velocidade de pico de enchimento mitral precoce (onda E), a velocidade de pico de enchimento mitral tardia (onda A) e a relação entre as velocidades de pico de enchimento mitral precoce e tardia (E/A). Para as velocidades do tecido miocárdico, o volume da amostra de imagem do Doppler tecidual foi colocado no anel mitral lateral na junção entre o corte da parede lateral do ventrículo esquerdo e o corte apical de 4 câmaras do anel mitral. A imagem Doppler tecidual incluiu os seguintes parâmetros: velocidade miocárdica diastólica precoce (Em), velocidade miocárdica diastólica tardia (Am) e Em/Am. Todos os ecocardiogramas foram interpretados por 2 cardiologistas experientes cegos ao estado do paciente.

Análise estatística

O SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi utilizado para as análises estatísticas. Os dados quantitativos foram expressos como média $\pm$ desvio padrão. Os dados categóricos foram apresentados como número e frequência (%). Para a técnica de análise adequada, foram aplicados os testes de Kolmogorov-Smirnov e de homogeneidade de variância. Foram usados testes t de amostras independentes para comparação de 2 grupos das variáveis normalmente distribuídas e foi usado o teste U de Mann-Whitney para

comparação de 2 grupos das variáveis sem distribuição normal. As variáveis com distribuição não normal foram expressas como medianas (intervalos interquartis). As variáveis contínuas normalmente distribuídas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado. Os preditores independentes do escore SYNTAX foram avaliados por meio de análise de regressão logística multivariada. No procedimento multivariado, idade, sexo, índice de massa corporal, histórico de hipertensão e diabetes mellitus, tabagismo, taxa de filtração glomerular, níveis de colesterol LDL e hipertensão não-dipper foram as variáveis clínicas consideradas. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Neste estudo, foram selecionados 306 pacientes consecutivos com SCA. Após a exclusão dos pacientes que preencheram os critérios de exclusão, os 141 pacientes restantes (34 do sexo feminino e 107 do sexo masculino; idade média de 61 ± 11 anos) foram incluídos no estudo (Figura 1). IAMCSST, IAMSSST e angina pectoris instável foram observados em 41 (29%), 85 (60%) e 15 (11%) pacientes, respectivamente. Entre todos os pacientes com SCA, a hipertensão não-dipper foi observada em 95 (67%) pacientes. As características clínicas dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. Houve diferenças clínicas significativas e notáveis entre os grupos. Os pacientes com hipertensão não-dipper apresentaram maior porcentagem de IAMCSST e menor porcentagem de angina pectoris instável do que pacientes com hipertensão dipper. Os pacientes com hipertensão não-dipper também apresentaram escore SYNTAX mais alto, níveis mais altos de pico de troponina I de alta sensibilidade, dimensões ventriculares esquerdas mais altas e fração de ejeção mais baixa do que os pacientes com hipertensão dipper (Tabelas 1 e 2 e Figura 2).

Os pacientes foram agrupados de acordo com tercís do escore SYNTAX mediano definidos da forma seguinte: pontuação SYNTAX baixa < 8 ($n = 61$, 43%) e pontuação SX alta ≥ 8 ($n = 80$, 57%). O número de pacientes com escores altos foi significativamente maior no grupo de hipertensão não-dipper em comparação com o grupo de hipertensão dipper (Tabela 1). Em um modelo de regressão logística multivariável, o status de hipertensão não-dipper surgiu como um preditor independente de alto escore SYNTAX. Outros preditores independentes de escore SYNTAX elevado incluíram sexo e colesterol LDL (Tabela 3).

Discussão

Os nossos resultados sugeriram uma associação significativa entre a menor redução da PA sistólica noturna (hipertensão não-dipper) na MCPA frequente e a gravidade e complexidade da DAC calculada pelo escore SYNTAX em pacientes hospitalizados por SCA. Além disso, verificamos que a hipertensão não-dipper foi um indicador independente de escore SYNTAX mais alto nessas populações de pacientes.

Pela primeira vez, O'Brien et al.¹⁹ relataram que menor redução da PA noturna estava associada a maior prevalência

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas basais da população do estudo

	Grupo dipper (n=46)	Grupo não-dipper (n=95)	p
Idade (anos)	61±12	61±11	0,868 ^a
Sexo masculino (n) (%)	35 (76)	72 (76)	0,969 ^a
IMC (kg/m ²)	27,4±3,8	28,0±3,7	0,395 ^a
HT (n, %)	23 (50)	48 (51)	0,953 ^b
DM (n, %)	12 (26)	29 (31)	0,586 ^b
Tabagismo (n, %)	14 (30)	36 (38)	0,385 ^b
PA diurna média (mmHg, sistólica/diastólica)	121,3±13,9/ 73,4±9,2	118,2±15,4/ 69,5±10,3	0,251 ^a 0,035 ^a
PA noturna média (mmHg, sistólica/diastólica)	103,5±12,3/ 63,0±8,2	118,2±15,4/ 70,5±9,8	<0,001 ^a <0,001 ^a
Tipo de SCA			
IAMCSST (n, %)	7 (15)	34 (36)	0,012 ^b
IAMSSST (n, %)	29 (63)	56 (59)	0,641 ^b
API (n, %)	10 (22)	5 (5)	0,030 ^b
Escore SYNTAX*	5 (0-21)	9,5 (0-29)	<0,001 ^c
Escore SYNTAX alto (n, %) [#]	16 (35)	64 (67)	<0,001 ^b
Medicações			
Inibidor da ECA ou BRA (n, %)	16 (35)	30 (32)	0,704 ^b
Antagonista de cálcio (n, %)	6 (13)	21 (22)	0,200 ^b
Diurético (n, %)	8 (17)	17 (18)	0,942 ^b
ARM (n, %)	1 (2)	2 (2)	0,979 ^b
B-bloqueador (n, %)	10 (22)	27 (28)	0,398 ^b
α-bloqueador (n, %)	1 (2)	0 (0)	0,149 ^b
Clopidogrel	35(76,1)	84(88)	0,082 ^b
Ticagrelol	8 (17)	9 (9,5)	0,180 ^b
Prasugrel	3 (6,5)	2(2,1)	0,330 ^b
Ácido acetilsalicílico	46 (100)	95 (100)	1 ^b
Estatina	46 (100)	93 (98)	1 ^b

^a Teste t independente, ^b Teste do qui-quadrado, ^c Teste U de Mann-Whitney, * Os dados são expressos como mediana (intervalo interquartil) para as variáveis contínuas. [#] Acima do valor mediano. API: angina pectoris instável; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; DM: diabetes mellitus; ECA: enzima conversora de angiotensina; HT: hipertensão; IAMCSST: infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAMSSST: infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; SCA: síndrome coronariana aguda.

de acidente vascular cerebral. Descreveram essa anormalidade circadiana da PA como hipertensão não-dipper. Desde então, um número crescente de relatos têm publicado que existe uma estreita relação entre hipertensão não-dipper e aumento da morbimortalidade cardiovascular.²⁻⁷ Em uma metanálise recente, o estudo ABC-H⁷ avaliou o seguimento de 8 anos de 17.312 pacientes com hipertensão. O padrão não-dipping, após ajuste para PA sistólica de 24 horas, foi um preditor de excesso de risco variando de 33% para mortalidade por todas as causas a 57% para mortalidade cardiovascular. Mousa et al.²⁰ demonstraram uma associação significativa entre hipertensão não-dipper e DAC significativa (≥ 70% de estenose de artéria coronária na angiografia) independente de outros parâmetros clínicos em homens. Wirtwein et

al.²¹ relataram que a extensão da estenose significativa da artéria coronária (≥ 50% de estenose em pelo menos três artérias coronárias na angiografia) e eventos cardiovasculares adversos maiores estavam relacionados a dipping reduzido da PA sistólica noturna.

Embora a estreita correlação entre hipertensão não-dipper e eventos cardiovasculares adversos maiores tenha sido demonstrada em muitos estudos diferentes, o mecanismo fisiopatológico subjacente permanece incerto. Foi comprovado que o escore SYNTAX reflete eventos cardiovasculares adversos maiores, como na hipertensão não-dipper. Portanto, os resultados do nosso estudo podem fornecer evidências adicionais para tal correlação ao revelar

Tabela 2 – Valores bioquímicos e parâmetros ecocardiográficos da população do estudo

	Grupo dipper n=46	Grupo não-dipper n=95	p
Pico de troponina I de alta sensibilidade (ng/L) *	2413 (13,9-50000)	9036 (1,01-150050)	0,021 ^c
Creatinina (mg/dL) *	0,94 (0,56-1,66)	0,87 (0,63-1,86)	0,361 ^c
eTFG (ml/dk/1,73 m ²) *	83,5 (34-114)	89,6 (32,9-118)	0,737 ^c
Sódio (mmol/L)	137±2	137±2	0,549 ^a
Potássio (mmol/L)	4,3±0,3	4,3±0,4	0,930 ^a
Cálcio (mg/dL)	9,0±0,4	8,8±0,5	0,058 ^a
ALT (IU/L) *	24 (9-94)	24 (6-150)	0,418 ^c
AST (IU/L) *	35,5 (15-291)	38 (10-472)	0,809 ^c
PCR (mg/L) *	2,65 (0-79)	2,4 (0-93)	0,974 ^c
Glicemia de jejum (mg/dL) *	122,5 (74-367)	127 (59-316)	0,427 ^c
LDL-C (mg/dL)	137±39	134±39	0,709 ^a
HDL-C (mg/dL)	48±18	45±12	0,301 ^a
CT (mg/dL)	204±48	203±43	0,880 ^a
TG (mg/dL)	174±143	166±147	0,541 ^a
DDFVE (mm)	46,1±4,4	47,9±4,6	0,037 ^a
DSFVE (mm)	30,9±5,8	33,3±5,6	0,025 ^a
SIV (mm) *	11 (8-14)	12 (9-15)	0,000 ^c
PP (mm) *	11 (8-14)	11 (9-14)	0,045 ^c
AE (mm) *	36 (24-47)	36 (30-57)	0,286 ^c
FE (%)*	55 (35-65)	55 (25-65)	0,009 ^c
DD (n, %)	31 (67)	62 (65)	0,669 ^b

^a Teste t independente, ^b Teste do qui-quadrado, ^c Teste U de Mann-Whitney, * Os dados são expressos como mediana (intervalo interquartil) para as variáveis contínuas. AE: átrio esquerdo; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CT: colesterol total; DD: disfunção diastólica; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada; FE: fração de ejeção; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; PCR: proteína C reativa; PP: parede posterior; SIV: septo interventricular; TG: triglicerídeos.

DAC mais intensa e mais complexa calculada pelo escore SYNTAX em pacientes com SCA e hipertensão não-dipper. Entre os mecanismos mais enfatizados na patogênese estão a mudança para hiperatividade simpática no sistema nervoso autônomo à noite, disfunção dos barorreceptores arteriais, labilidade elevada de repolarização miocárdica, aumento da sensibilidade ao sódio, aumento da rigidez arterial, inflamação crônica de baixo grau e disfunção endotelial.²²⁻²⁷ A diminuição do tônus arterial à noite faz com que a PA pulsátil seja transmitida à microcirculação de forma mais eficaz do que durante o dia e interrompe o fluxo laminar fisiológico. Como resultado, as células endoteliais arteriais são expostas a estresse de cisalhamento oscilante; a biodisponibilidade do óxido nítrico diminui; o estresse oxidativo aumenta e a disfunção endotelial, que é o primeiro passo no desenvolvimento da aterosclerose, é estimulada.^{28,29} As lesões coronarianas complexas avaliadas pelo escore SYNTAX, como ramos, bifurcações e curvaturas, estão intimamente relacionadas ao estresse de cisalhamento oscilante, apoiando essa hipótese.³⁰ Demonstramos anteriormente que, em pacientes com SCA, os marcadores

de estresse oxidativo aumentaram significativamente na DAC intensiva avaliada pelo escore de Gensini.³¹ Além disso, mostrou-se que precursores de trombogênese como fator de von Willebrand, D-dímero, fibrinogênio e P-selectina são significativamente aumentados em pacientes com hipertensão não-dipper e DAC, apoiando o mecanismo associado à SCA.³² Também encontramos uma porcentagem maior de IAMCSST em pacientes com hipertensão não-dipper, nos quais a trombose é mais proeminente na sua fisiopatologia do que em outros tipos de SCA.³³

A MAPA é considerada o padrão ouro para monitorização da PA noturna; no entanto, métodos alternativos começaram a se desenvolver, principalmente em pacientes hospitalizados, devido ao uso clínico limitado da MAPA, seu alto custo e o fato de interferir no conforto do sono. Xu et al.⁸ mediram, com esfigmomanômetro manual, 6 vezes ao dia, em intervalos de 4 horas em pacientes hospitalizados, os valores que denominaram MCPA em comparação com a MAPA tradicional de 24 horas. Os pesquisadores relataram uma forte correlação entre a PA clínica e ambulatorial para a PA sistólica e diastólica. Além disso, declararam que a detecção

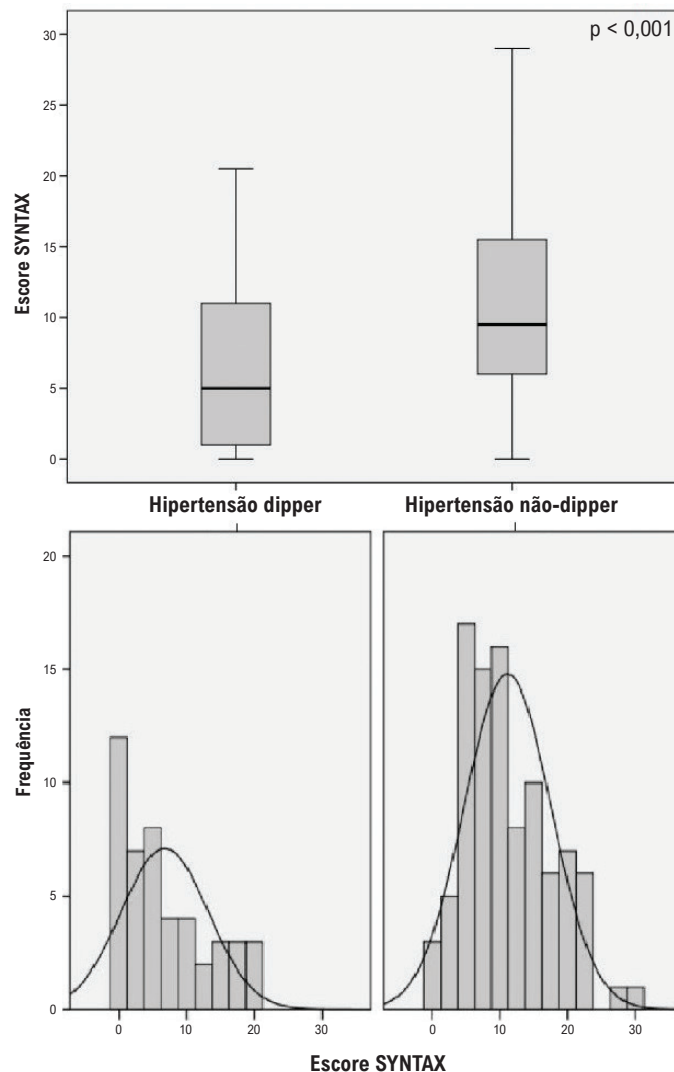


Figura 2 – Comparação dos escores SYNTAX de pacientes nos grupos de hipertensão dipper e não-dipper ($11,12 \pm 6,41$ versus $6,74 \pm 6,45$, $p < 0,001$).

Tabela 3 – Análise multivariada mostrando a associação entre os parâmetros e o escore SYNTAX

Variáveis	β	SE	Wald	OR (95% CI)	p
Idade	-0,016	0,024	0,424	0,984 (0,939-1,032)	0,515
Sexo	1,406	0,562	6,260	4,081 (1,356-12,282)	0,012
IMC	-0,051	0,054	0,903	0,950 (0,855-1,056)	0,342
HT	0,000	0,445	0,000	1,000 (0,418-2,389)	0,999
DM	-0,030	0,453	0,004	0,970 (0,399-2,357)	0,947
Tabagismo	0,056	0,456	0,015	1,058 (0,433-2,586)	0,901
eGFR	-0,013	0,014	0,856	0,987 (0,960-1,015)	0,355
LDL-C	0,015	0,005	7,048	1,015 (1,004-1,026)	0,008
HT não-dipper	1,641	0,424	14,952	5,159 (2,246-11,852)	0,000

DM: diabetes mellitus; eGFR: taxa de filtração glomerular estimada; HT: hipertensão; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

de não-dipper pela MCPA estava bem de acordo com a MAPA de 24 horas. Além disso, desde que um monitor automático de pressão arterial domiciliar foi desenvolvido pela primeira vez em 2001 e usado para monitorização noturno da PA em um estudo, muitos estudos confirmaram uma forte correlação entre as medidas de MAPA e MDPA. Tem sido relatado na literatura que a MDPA pode ser uma alternativa confiável à MAPA para avaliar a PA noturna e detectar hipertensão não-dipper.^{9,10,34} Recentemente, os dados do estudo J-HOP Nocturnal BP, a maior coorte de MDPA baseada na prática, mostraram que um aumento de 10 mmHg na PA sistólica noturna, na MDPA, foi associado a um aumento significativo de 20,1% nos eventos cardiovasculares adversos maiores, semelhantes àqueles medidos pela MAPA.³⁵ Embora Xu et al.⁸ tenham calculado MCPA em pacientes hospitalizados, realizando 3 medições de PA diurnas e 3 noturnas em um único dia, na maioria dos estudos com MDPA, 3 medições de PA diurnas e 3 noturnas foram repetidas ao longo de 1 a 2 semanas e foram calculadas as médias. Para superar a permanência limitada na unidade de terapia intensiva intermediária e a falta de oportunidade de medir em dias repetidos sob as mesmas condições, realizamos a MCPA em intervalos frequentes (uma vez por hora) como uma combinação de ambos esses métodos no nosso estudo.

Limitações do estudo

O nosso estudo possui algumas limitações:

A reprodutibilidade não pôde ser analisada, pois foi possível medir a PA em apenas um dia. Para superar esse problema, usamos a MCPA frequente, um protocolo modificado de MCPA, no nosso estudo.

Embora tenhamos prestado o máximo de atenção para garantir as condições e níveis de sono-vigília ideais, a qualidade do sono que poderia afetar a PA noturna não foi avaliada no nosso estudo.

Mesmo com os dois grupos comparados estando nas mesmas condições, o período de hospitalização imediatamente após a SCA pode afetar o estado de estresse

e o sistema nervoso autônomo dos pacientes, causando resultados diferentes da condição estável.

Conclusão

Os resultados do nosso estudo revelaram a relação entre o escore SYNTAX e a hipertensão não-dipper em pacientes com SCA, até onde sabemos pela primeira vez, fornecendo um possível mecanismo adicional ligando a PA circadiana anormal a doenças cardiovasculares. Estudos futuros são necessários para melhor compreensão dessa associação e determinar as abordagens necessárias para a PA diurna ideal. Duração mais longa e múltiplas múltiplas medições pressóricas de 24 horas podem ser mais informativas a esse respeito.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Turan T, Kul S, Akyüz AR, Sayin MR; Obtenção de dados: Özderya A, Sahin S, Konuş AH, Kara F, Akyüz AR; Análise e interpretação dos dados: Turan T, Kul S, Konuş AH, Uzun G, Akyüz AR; Análise estatística: Özderya A, Sahin S, Kara F, Sayin MR; Redação do manuscrito: Turan T, Özderya A, Kara F, Sayin MR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sahin S, Kul S, Konuş AH, Uzun G,

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Fagard RH. Dipping Pattern of Nocturnal Blood Pressure in Patients with Hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(6):599-605. doi: 10.1586/erc.09.35.
2. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive Role of the Nighttime Blood Pressure. *Hypertension.* 2011;57(1):3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900.
3. Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. Nocturnal Nondipping and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension: An Updated Review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(6):781-92. doi: 10.1586/erc.10.29.
4. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic Significance of the Nocturnal Decline in Blood Pressure in Individuals with and Without High 24-h Blood Pressure: The Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20(11):2183-9. doi: 10.1097/00004872-200211000-00017.
5. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, Leeuw PW, et al. Predicting Cardiovascular Risk Using Conventional vs Ambulatory Blood Pressure in Older Patients with Systolic Hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA.* 1999;282(6):539-46. doi: 10.1001/jama.282.6.539.
6. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal Hypertension or Nondipping: Which is Better Associated with the Cardiovascular Risk Profile? *Am J Hypertens.* 2014;27(5):680-7. doi: 10.1093/ajh/hpt175.
7. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension.* 2016;67(4):693-700. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981.
8. Xu T, Zhang Y, Tan X. Estimate of Nocturnal Blood Pressure and Detection of Non-Dippers Based on Clinical or Ambulatory Monitoring in the Inpatient Setting. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:37. doi: 10.1186/1471-2261-13-37.

9. Ushio H, Ishigami T, Araki N, Minegishi S, Tamura K, Okano Y, et al. Utility and Feasibility of a New Programmable Home Blood Pressure Monitoring Device for the Assessment of Nighttime Blood Pressure. *Clin Exp Nephrol*. 2009 Oct;13(5):480-85. doi: 10.1007/s10157-009-0192-4.
10. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Destounis A, Poulidakis E, Evagelou I, Tzamouranis D. Assessment of the Diurnal Blood Pressure Profile and Detection of Non-Dippers Based on Home or Ambulatory Monitoring. *Am J Hypertens*. 2012;25(9):974-8. doi: 10.1038/ajh.2012.82.
11. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, Buyzere ML, et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727.
12. Hermida RC. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Prediction of Cardiovascular Events and Effects of Chronotherapy: Rationale and Design of the MAPEC Study. *Chronobiol Int*. 2007;24(4):749-75. doi: 10.1080/07420520701535837.
13. Manfredini R, Boari B, Salmi R, Fabbian F, Pala M, Tiseo R, et al. Twenty-Four-Hour Patterns in Occurrence and Pathophysiology of Acute Cardiovascular Events and Ischemic Heart Disease. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):6-16. doi: 10.3109/07420528.2012.715843.
14. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: An Angiographic Tool Grading the Complexity of Coronary Artery Disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
15. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax Study. *EuroIntervention*. 2009;5(1):50-6. doi: 10.4244/eijv5i1a9.
16. Syntax Score [Internet]. Chicago: Syntax Score - Calculator; 2022 [cited 2022 Mar 15]. Available from: <http://www.syntaxscore.org/index.php>
17. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):160. doi: 10.1016/j.rec.2018.12.004.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi: 10.1159/000180580.
19. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and Non-Dippers. *Lancet*. 1988;2(8607):397. doi: 10.1016/s0140-6736(88)92867-x.
20. Mousa T, el-Sayed MA, Motawea AK, Salama MA, Elhendy A. Association of Blunted Nighttime Blood Pressure Dipping with Coronary Artery Stenosis in Men. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):977-80. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.05.020.
21. Wirtwein M, Gruchala M, Sobiczewski W. Diurnal Blood Pressure Profile and Coronary Atherosclerosis Extent are Related to Cardiovascular Complications. *Blood Press*. 2017;26(2):81-6. doi: 10.3109/08037051.2016.1160498.
22. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Adrenergic, Metabolic, and Reflex Abnormalities in Reverse and Extreme Dipper Hypertensives. *Hypertension*. 2008;52(5):925-31. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116368.
23. Myrødal A, Friberg P, Johansson M. Elevated Myocardial Repolarization Lability and Arterial Baroreflex Dysfunction in Healthy Individuals with Nondipping Blood Pressure Pattern. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):255-9. doi: 10.1038/ajh.2009.252.
24. Sachdeva A, Weder AB. Nocturnal Sodium Excretion, Blood Pressure Dipping, and Sodium Sensitivity. *Hypertension*. 2006;48(4):527-33. doi: 10.1161/01.HYP.0000240268.37379.7c.
25. Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES, Salles GF. A Blunted Decrease in Nocturnal Blood Pressure is Independently Associated with Increased Aortic Stiffness in Patients with Resistant Hypertension. *Hypertens Res*. 2009;32(7):591-6. doi: 10.1038/hr.2009.71.
26. von Känel R, Jain S, Mills PJ, Nelesen RA, Adler KA, Hong S, et al. Relation of Nocturnal Blood Pressure Dipping to Cellular Adhesion, Inflammation and Hemostasis. *J Hypertens*. 2004;22(11):2087-93. doi: 10.1097/00004872-200411000-00009.
27. Fontes-Guerra PC, Cardoso CR, Muxfeldt ES, Salles GF. Nitroglycerin-Mediated, but not Flow-mediated Vasodilation, is Associated with Blunted Nocturnal Blood Pressure Fall in Patients with Resistant Hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(8):1666-75. doi: 10.1097/HJH.0000000000000589.
28. Keulenaer GW, Chappell DC, Ishizaka N, Nerem RM, Alexander RW, Griendling KK. Oscillatory and Steady Laminar Shear Stress Differentially Affect Human Endothelial Redox State: Role of a Superoxide-Producing NADH Oxidase. *Circ Res*. 1998;82(10):1094-101. doi: 10.1161/01.res.82.10.1094.
29. Silacci P, Desgeorges A, Mazzolai L, Chambaz C, Hayoz D. Flow Pulsatility is a Critical Determinant of Oxidative Stress in Endothelial Cells. *Hypertension*. 2001;38(5):1162-6. doi: 10.1161/hy1101.095993.
30. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJ, et al. Atherosclerotic Lesion Size and Vulnerability are Determined by Patterns of Fluid Shear Stress. *Circulation*. 2006;113(23):2744-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590018.
31. Turan T, Menteşe Ü, Ağaç MT, Akyüz AR, Kul S, Aykan AÇ, et al. The Relation Between Intensity and Complexity of Coronary Artery Lesion and Oxidative Stress in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(10):795-800. doi: 10.5152/akd.2014.5761.
32. Lee KW, Blann AD, Lip GY. High Pulse Pressure and Nondipping Circadian Blood Pressure in Patients with Coronary Artery Disease: Relationship to Thrombogenesis and Endothelial Damage/Dysfunction. *Am J Hypertens*. 2005;18(1):104-15. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.09.003.
33. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic Progression of Coronary Artery Disease and the Development of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(1):56-62. doi: 10.1016/0735-1097(88)90356-7.
34. Chonan K, Kikuya M, Araki T, Fujiwara T, Suzuki M, Michimata M, et al. Device for the Self-Measurement of Blood Pressure that can Monitor Blood Pressure During Sleep. *Blood Press Monit*. 2001;6(4):203-5. doi: 10.1097/00126097-200108000-00008.
35. Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y, et al. Nighttime Blood Pressure Measured by Home Blood Pressure Monitoring as an Independent Predictor of Cardiovascular Events in General Practice. *Hypertension*. 2019;73(6):1240-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12740.



O Descenso Noturno Atenuado pode ser um Preditor de Gravidade e Complexidade da Doença Arterial Coronariana em Pacientes Internados com Síndrome Coronariana Aguda?

Can Attenuated Nocturnal Dipping be a Predictor of the Severity and Complexity of Coronary Artery Disease in Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndrome?

Andrea Pio-Abreu¹ 

Unidade de Hipertensão Arterial da Disciplina de Nefrologia, Universidade de São Paulo (USP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A Variação Anormal da Pressão Arterial Circadiana está Associada aos Escores SYNTAX em Pacientes Hospitalizados com Síndrome Coronariana Aguda

Está bem estabelecido que há implicações prognósticas significativas decorrentes do comportamento anormal de alguns parâmetros da pressão arterial (PA) nas 24 horas, obtidos através da Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA).¹ Dentre eles, destacam-se os comportamentos anormais das médias da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) nas 24 horas, vigília e sono.² Especificamente em relação ao comportamento da PA durante o sono, já está bem estabelecido que a ausência do descenso noturno possui, de forma independente, impacto significativo no aumento do risco cardiovascular.^{3,4} Outros parâmetros que podem ter implicações prognósticas, são a elevação matinal precoce da PA, e a maior variabilidade da PA nas 24 horas.^{1,5}

Algumas recomendações são essenciais para o sucesso do exame da MAPA, dentre elas, a orientação para que o paciente mantenha suas atividades habituais durante o dia de monitorização. Neste sentido, a avaliação do padrão circadiano da PA em pacientes internados no hospital, não consiste em uma das indicações do método, mesmo com o objetivo de estudar desfechos específicos.

No presente estudo transversal e prospectivo, Turan et al. tiveram como objetivo avaliar, em pacientes hospitalizados com síndrome coronariana aguda (SCA), a relação entre a doença arterial coronariana (DAC) e menor descenso noturno da PA.⁶ Para avaliação da DAC, foi utilizado o escore SYNTAX, bem estabelecido para este fim. E para avaliação da PA foi adotada monitorização clínica, através de dispositivo automático em monitores a beira leito. Tais medidas foram realizadas a cada hora, nos períodos diurno e noturno. Os autores estabeleceram um protocolo próprio, considerando as médias dos valores horários de PA para 9 períodos noturnos (23:00 h às 07:00 h) e 15 períodos diurnos (8:00 h às 22:00 h),

obtendo-se um único valor médio de PA diurna e noturna. Quanto à definição de descenso (dipping) presente, ausente ou reverso, os parâmetros foram os mesmos utilizados na MAPA.

Dentre os resultados obtidos, pode-se destacar que os pacientes internados com SCA, hipertensos e sem descenso noturno apresentaram escore SYNTAX mais alto. Além disto, o número de pacientes com escores altos foi significativamente maior no grupo de hipertensos sem descenso noturno, em comparação com o grupo com descenso. Apesar de não poder se estabelecer efeitos de causalidade, por se tratar de um estudo transversal, na análise por regressão logística multivariada, o status de hipertensão sem descenso noturno (não-dipper) se apresentou como um preditor independente de alto escore SYNTAX.

Este é o primeiro estudo que avalia o comportamento da PA noturna em pacientes hospitalizados com SCA. Porém, outro estudo publicado por Mousa et al., já havia demonstrado uma associação entre hipertensão sem descenso, e DAC significativa em homens.⁷ Havia sido demonstrado que a ausência de descenso noturno correspondia a um marcador independente de risco para DAC, com dados obtidos pela MAPA, em pacientes clinicamente estáveis, e eletivos para realização de angiografia coronariana.

Algumas limitações, devidamente descritas por Turan et al., são bem importantes na análise do presente estudo. Dentre elas, destacam-se a falta da verificação da reprodutibilidade das medidas da PA, e a condição clínica dos pacientes avaliados, que pode ser muito distinta da condição habitual no dia a dia.⁶ Neste sentido, vale reforçar a menção pelos autores do estudo de Xu et al., que demonstrou boa correlação entre a medida manual tradicional da PA com esfigmomanômetro e a MAPA de 24 horas, na detecção de hipertensos sem descenso noturno, também em ambiente hospitalar.⁸

Sabemos que a MAPA é o padrão ouro para a medida da PA, incluindo a avaliação do descenso noturno.^{1,9} Porém, estudos como este são importantes, para que tenhamos outras alternativas na avaliação circadiana da PA no ambiente hospitalar, e no estudo de sua correlação com desfechos. Novos estudos randomizados, e com avaliação da reprodutibilidade do método, poderão trazer maior respaldo para a prática clínica em ambiente hospitalar.

Palavras-chave

Pressão Arterial; Descenso Noturno; Hipertensão Arterial; Síndrome Coronariana Aguda; Doença Arterial Coronariana

Correspondência: Andrea Pio de Abreu •

Hospital das Clínicas da FMUSP – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, sala 7114. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: andreapioabreu@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220401>

Referências

1. 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. doi: 10.5935/abc.20180074.
2. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, et al. Prognostic Impact from Clinic, Daytime, and Night-Time Systolic Blood Pressure in Nine Cohorts of 13,844 Patients with Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332-40. doi: 10.1097/HJH.0000000000000355.
3. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727.
4. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727.
5. Cavish B, Bursztyn M. Blood pressure and heart period variability ratios derived from 24-h ambulatory measurements are predictors of all-cause mortality. *J Hypertens*. 2015;33(3):491-8. doi: 10.1097/HJH.0000000000000459.
6. Turan T, Özderya A, Sahi S, Kul S, Konuş AH, Kara F, et al. Abnormal Circadian Blood Pressure Variation is Associated with SYNTAX Scores in Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(1):76-84.
7. Mousa T, el-Sayed MA, Motawea AK, Salama MA, Elhendy A. Association of Blunted Nighttime Blood Pressure Dipping with Coronary Artery Stenosis in Men. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):977-80. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.05.020.
8. Xu T, Zhang Y, Tan X. Estimate of Nocturnal Blood Pressure and Detection of Non-Dippers Based on Clinical or Ambulatory Monitoring in the Inpatient Setting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:37. doi: 10.1186/1471-2261-13-37.
9. 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.



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

Ablação por Cateter é Superior a Drogas Antiarrítmicas como Tratamento de primeira linha para Fibrilação Atrial: uma Revisão Sistemática e Metanálise

Catheter Ablation is Superior to Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment for Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Analysis

Rhanderson Cardoso,¹ Gustavo B. Justino,² Fabrissio P. Graffunder,² Leticia Benevides,³ Leonardo Knijnik,⁴ Luana M.F. Sanchez,⁵ Andre d'Avila^{6,7}

Heart and Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School,¹ Boston, MA – EUA

Departamento de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina,² Florianópolis, SC – Brasil

Departamento de Medicina, Universidade Federal do Ceará,³ Fortaleza, CE – Brasil

Departamento de Medicina, University of Miami,⁴ Miami – EUA

Departamento de Medicina, Universidade Mauricio de Nassau,⁵ Recife, PE – Brasil

Serviço de Arritmia Cardíaca, Hospital SOS Córdio,⁶ Florianópolis, SC – Brasil

Harvard-Thorndike Electrophysiology Institute, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School,⁷ Boston, MA – EUA

Resumo

Fundamento: A ablação por cateter é uma terapia bem estabelecida para controle do ritmo cardíaco em pacientes refratários ou intolerantes a drogas antiarrítmicas (DAA). Porém, a eficácia desse procedimento comparada à de DAA como estratégia de primeira linha no controle do ritmo cardíaco na fibrilação atrial é menos conhecida.

Objetivos: Conduzir uma revisão sistemática e metanálise da ablação por cateter vs. DAA em pacientes sem nenhum tratamento prévio para controle do ritmo.

Métodos: Buscamos, nos bancos de dados do PubMed, EMBASE, e Cochrane, ensaios randomizados controlados que compararam ablação por cateter com DAA para controle do ritmo cardíaco em pacientes com FA sintomática e descreveram os seguintes desfechos: (1) recorrência de taquiarritmia atrial (TA); (2) FA sintomática; (3) internações hospitalares; e (4) bradicardia sintomática. A heterogeneidade foi avaliada por estatística I². Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Incluímos cinco ensaios com 994 pacientes, dos quais 502 (50,5%) foram submetidos à ablação por cateter. O período médio de acompanhamento foi de um a cinco anos. Recorrências de TA (OR 0,36; IC95% 0,25-0,52; p<0,001) e de FA sintomática (OR 0,32; IC95% 0,18-0,57; p<0,001), e internações hospitalares (OR 0,25; IC95% 0,15-0,42; p<0,001) foram menos frequentes nos pacientes tratados com ablação por cateter que naqueles tratados com DAA. Bradicardia sintomática não foi diferente entre os grupos (OR 0,55; IC95% 0,18-1,65; p=0,28). Derrame ou tamponamento pericárdico significativo ocorreu em oito dos 464 (1,7%) pacientes no grupo submetido à ablação.

Conclusão: Esses achados sugerem maior eficácia da ablação por cateter que das DAA como estratégia inicial de controle do ritmo cardíaco em pacientes com FA sintomática.

Palavras-chave: Ablação por Cateter; Antiarrítmicos; Fibrilação Atrial.

Abstract

Background: Catheter ablation is a well-established therapy for rhythm control in patients who are refractory or intolerant to anti-arrhythmic drugs (AAD). Less is known about the efficacy of catheter ablation compared with AAD as a first-line strategy for rhythm control in atrial fibrillation (AF).

Objectives: We aimed to perform a systematic review and meta-analysis of catheter ablation vs. AAD in patients naïve to prior rhythm control therapies.

Correspondência: Rhanderson Cardoso •

Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center - 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA

Email: rcardoso2@bwh.harvard.edu

Artigo recebido em 29/05/2021, revisado em 17/08/2021, aceito em 10/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210477>

Methods: PubMed, EMBASE, and Cochrane database were searched for randomized controlled trials that compared catheter ablation to AAD for initial rhythm control in symptomatic AF and reported the outcomes of (1) recurrent atrial tachyarrhythmias (ATs); (2) symptomatic AF; (3) hospitalizations; and (4) symptomatic bradycardia. Heterogeneity was examined with I^2 statistics. P values of < 0.05 were considered statistically significant.

Results: We included five trials with 994 patients, of whom 502 (50.5%) underwent catheter ablation. Mean follow-up ranged from one to five years. Recurrences of AT (OR 0.36; 95% CI 0.25-0.52; $p < 0.001$) and symptomatic AF (OR 0.32; 95% CI 0.18-0.57; $p < 0.001$), and hospitalizations (OR 0.25; 95% CI 0.15-0.42; $p < 0.001$) were significantly less frequent in patients treated with catheter ablation compared with AAD. Symptomatic bradycardia was not significantly different between groups (OR 0.55; 95% CI 0.18-1.65; $p = 0.28$). Significant pericardial effusions or tamponade occurred in eight of 464 (1.7%) patients in the catheter ablation group.

Conclusion: These findings suggest that catheter ablation has superior efficacy to AAD as an initial rhythm control strategy in patients with symptomatic AF.

Keywords: Catheter Ablation; Anti-Arrhythmia Agents; Atrial Fibrillation.

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

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é uma condição de alta prevalência, que afeta aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo.^{1,2} A prevalência global da FA continua a aumentar, provavelmente pelo envelhecimento populacional e crescente prevalência da obesidade e doença cardiometabólica. Somente nos EUA, mais de 12 milhões de pessoas podem desenvolver FA até o ano de 2030.^{1,2} O diagnóstico e a carga da FA estão associados com aumento na mortalidade, em eventos cerebrovasculares, insuficiência cardíaca, e internações hospitalares.^{3,4} No entanto, uma melhora na sobrevida, na qualidade de vida, e na sobrevida livre de eventos não fatais pode ser alcançada com estratégias efetivas de anticoagulação, controle do ritmo e/ou frequência cardíaca em pacientes selecionados.³⁻⁵

A terapia com drogas antiarrítmicas (DAA) e a ablação por cateter com isolamento da veia pulmonar são duas opções terapêuticas bem definidas para o controle do ritmo cardíaco, quando se deseja a manutenção do ritmo cardíaco. Contudo, ambas as estratégias apresentam deficiências, incluindo uma eficácia limitada. A terapia com DAA pode causar efeitos colaterais, interações medicamentosas, e arritmias ventriculares, e a ablação por cateter é um procedimento invasivo, com potencial para raras, mas sérias complicações. Nas diretrizes mais recentes de várias sociedades europeias e norte-americanas, a ablação por cateter é recomendada como indicação classe I para pacientes sem sucesso com DAA, embora seu uso como terapia de primeira linha seja menos recomendado.^{3,4}

Recentemente, dois ensaios grandes, randomizados, investigaram o papel da ablação por cateter como uma terapia de primeira linha para o controle do ritmo em pacientes com FA sintomática.^{6,7} Esses estudos aumentaram substancialmente a população de pacientes randomizados para receberem ablação por cateter ou DAA como estratégia de primeira linha para controle do ritmo. Assim, nosso objetivo foi realizar uma revisão sistemática e metanálise comparando essas duas estratégias em estudos randomizados, avaliando desfechos de eficácia em uma grande população, bem como examinar desfechos secundários, nos quais os estudos individuais possam ter menos força.

Materiais e Métodos

Critérios de elegibilidade e extração dos dados

Restringimos nossa análise de estudos que preenchessem todos os seguintes critérios de inclusão: (1) ensaios controlados randomizados (ECRs) de ablação por cateter vs. DAA; (2) inclusão de pacientes com FA sintomática que não receberam tratamento com DAA; e (3) análise de quaisquer dos seguintes desfechos de interesse – recorrência de taquicardia atrial, recorrência de FA sintomática, hospitalizações, bradicardia sintomática, e qualidade de vida. Os critérios de exclusão incluíram estudos não randomizados, ensaios incluindo pacientes submetidos previamente à ablação por cateter ou à terapia com DAA sem sucesso. Em caso de estudos com sobreposição de pacientes, foi incluído aquele com o maior número de pacientes. Não houve restrições quanto à inclusão com base no tamanho da população estudada.

Dois autores (G.B.J. e L.B.S.) extraíram os dados independentemente, seguindo critérios de busca e métodos de avaliação de qualidade pré-definidos. Discordâncias entre esses autores foram resolvidas por consenso entre três autores (R.C., G.B.J. e L.B.S.).

Estratégia de busca

Realizamos uma busca sistemática no PubMed, EMBASE, e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. A busca foi conduzida sem restrições de data em dezembro de 2020 por estudos publicados somente em inglês. Os seguintes termos foram inseridos na busca: “atrial fibrillation” AND (“ablation” OR “radiofrequency” OR “cryoablation” OR “cryoballoon”) AND (“antiarrhythmic” OR “AAD” OR “amiodarone” OR “sotalol” OR “flecainide” OR “propafenone” OR “dofetilide”) AND (“first-line” OR “initial”). Além disso, as listas de referências de todos os estudos, metanálises e revisões incluídos foram revisadas manualmente.

Avaliação da qualidade

O risco de viés e a avaliação da qualidade de cada estudo foram analisados com a ferramenta do Cochrane Collaboration para avaliação do risco de viés em estudos randomizados.⁸ Cada estudo recebeu um escore de “alto risco”, “baixo risco” ou “risco incerto” para cada um dos cinco domínios: viés de

seleção, desempenho, detecção, perda (de pacientes) e relato. Foram construídos gráficos de funil dos pesos individuais dos estudos em relação às estimativas para avaliar a evidência de viés de publicação.

Análise estatística

A revisão sistemática e a metanálise foram realizadas de acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés do Cochrane Collaboration e das recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).⁹ Odds ratios (OR) com intervalo de confiança de 95% foram calculados para comparar a incidência de desfechos binários entre os dois braços de tratamento. Usamos o teste Q de Cochran e estatística I^2 para avaliar heterogeneidade. Os desfechos foram considerados

de baixa heterogeneidade se $p > 0,10$ e $I^2 < 25\%$. Usamos um modelo de efeitos fixos para desfechos com $I^2 < 25\%$ (baixa heterogeneidade). Nos desfechos com alta heterogeneidade, estimativas agrupadas foram computadas com modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Análises estatísticas foram realizadas com o programa Review Manager 5.4 (Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca).

Resultados

Como detalhado na Figura 1, foram identificados 1281 estudos pela estratégia de busca nos bancos de dados e busca

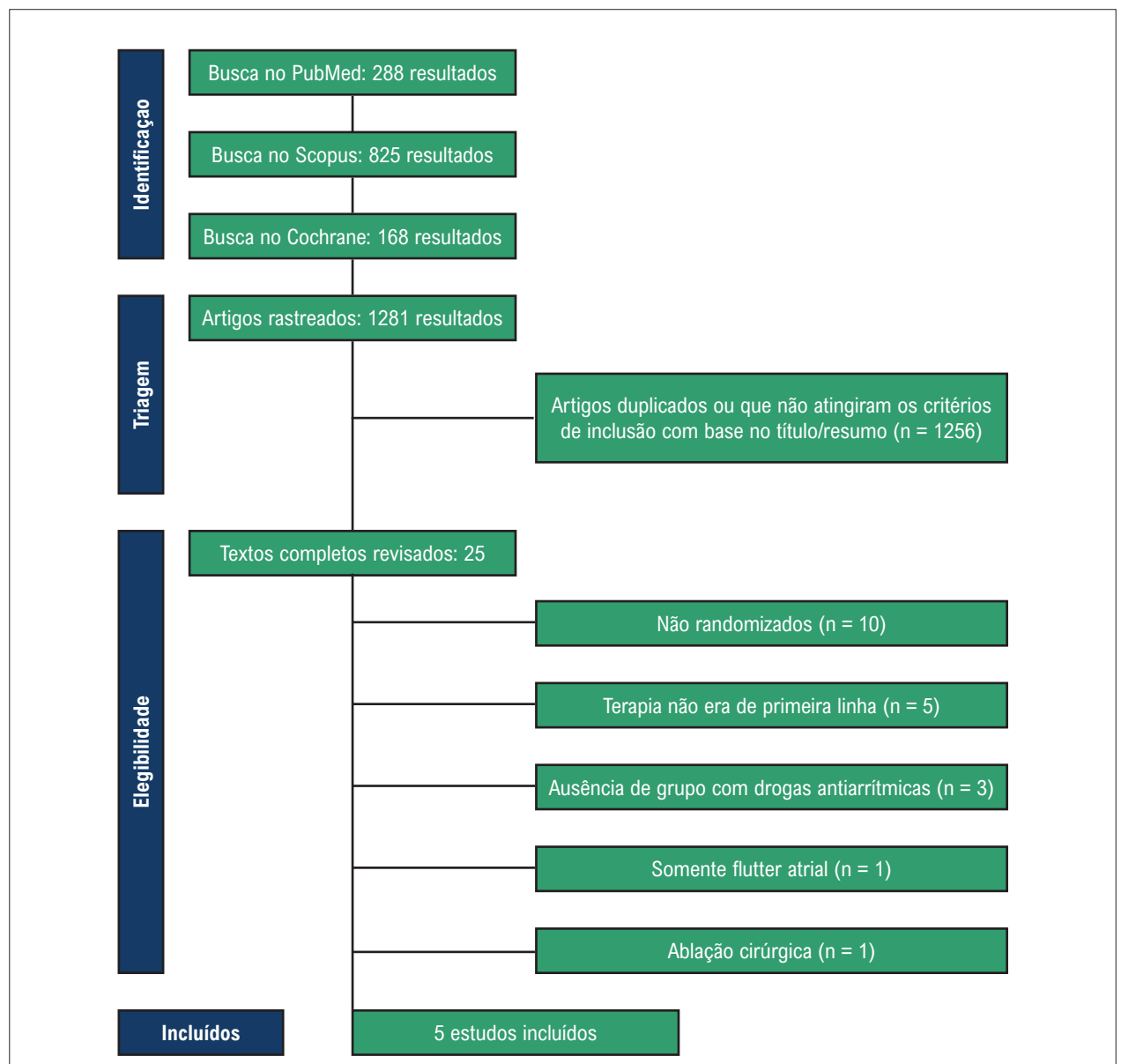


Figura 1 – Fluxograma PRISMA da triagem e seleção dos estudos

Artigo Original

manual por referências de revisões e metanálises pertinentes. Após a exclusão dos artigos em duplicata e estudos não relacionados, 25 artigos foram revisados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos cinco estudos, com total de 994 pacientes, dos quais 502 (50,5%) foram submetidos

à ablação por cateter.^{6,7,10-12} As características dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1. Os estudos foram homogêneos quanto à técnica de ablação, monitoramento de taquiarritmia atrial (TA) recorrente, e tempo de acompanhamento, que variou de um a cinco anos.

Tabela 1 – Características basais dos estudos incluídos

	Número de pacientes	Homens, n (%)	Idade média (anos)	Técnica de ablação por cateter	Terapia com DAA	Monitoramento da TA	FA paroxística, n (%)	Tempo médio do diagnóstico da FA (meses)	FEVE médio (%)	Seguimento (anos)
RAAFT-1 2005	67	NA	CA: 53 AAD: 54	RF	Flecainida, 77% Sotalolol, 23% Nenhuma droga antiarrítmica relatada no grupo da ablação	Holter 24 horas antes da alta, e em 3, 6 e 12 meses após	AC: 32 (97) DAA: 35 (95)	5	AC: 53 DAA: 54	1
MANTRA-PAF 2012	294	CA: 100 (68) AAD: 106 (72)	CA: 56 AAD: 54	RF	Drogas classe IC de preferência; segunda linha classe III; DAA permitidas durante período de estabilização nos pacientes submetidos à ablação	Holter 7 dias em 3, 6, 12, 18 e 24 meses	AC: 146 (100) DAA: 148 (100)	NA	FEVE >60%: 237 (80%)	5*
RAAFT-2 2014	127	CA: 51 (77.3) AAD: 45 (73.8)	CA: 56 AAD: 54	RF	Durante período de estabilização (90 dias): Flecainida, 69%; propafenona 25%; dronedarona 3%. DAA permitidas no grupo da ablação	ECG, Holter, Monitor transtelefônico, ou traçado do ritmo cardíaco	AC: 65 (98) DAA: 59 (97)	NA	A:C 61 DAA: 61	2
STOP-AF 2020	203	CA: 63 (61) AAD: 57 (58)	CA: 60 AAD: 62	Crioablação	No grupo DAA: flecainida 60%; propafenona 7%; dronedarona 12%; sotalolol 7%; amiodarona 2%. No grupo ablação, DAA durante período de estabilização (80 dias)	ECG conduzido no basal, em 1, 3, 6, e 12 meses; monitoramento por telefone ativado pelo paciente semanalmente e na presença de sintomas em 3-12 meses; monitoramento ambulatorial 24h em 6 e 12 meses	AC: 104 (100) DAA: 99 (100)	15.6	AC: 61 DAA: 61	1
EARLY-AF 2020	303	AC: 112 (72,7) DAA: 102 (68,5)	AC: 58 DAA: 59	Crioablação	Flecainida 76%; propafenona 5%; sotalolol 15%; dronedarona 3%; DAA no período de estabilização	Monitor cardíaco implantável; transmissão manual semanalmente; visitas em 3, 6 e 12 meses	AC: 147 (95) DAA: 140 (94)	1	AC: 60 DAA: 60	1

Valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos em todos os estudos; *hipertensão e doença cardíaca estrutural; DAA: drogas antiarrítmicas; FA: fibrilação atrial; TA: taquiarritmia atrial; AC: ablação por cateter; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ND: não disponível; RF: radiofrequência.

A recorrência de TA foi significativamente menos frequente nos pacientes tratados com ablação por cateter (147/502; 29,2%) em comparação à DAA (245/492; 49,8%) (OR 0,36; IC95% 0,25-0,52; $p < 0,001$; Figura 2). Além disso, a recorrência de FA sintomática também foi menor nos pacientes que randomizados para receberem ablação por cateter (57/398; 14,3%) em comparação aos que receberam DAAs (118/393; 30%) (OR 0,32; IC95% 0,18-0,57; $p < 0,001$; Figura 3). As internações hospitalares também foram menos frequentes no grupo submetido à

ablação (21/436; 4,8% vs. 66/431; 15,3%) (OR 0,25; IC95% 0,15-0,42; $p < 0,001$; Figura 4).

Em relação aos desfechos de segurança, bradicardia sintomática (OR 0,55; 95% CI 0,18-1,65; $p = 0,28$; $I^2 = 0\%$; Figura 5) não foi significativamente diferente entre pacientes tratados com ablação por cateter (3/502; 0,6%) e terapia com DAA (7/492; 1,4%). Derrame ou tamponamento pericárdico de significância clínica ocorreu em oito dos 464 pacientes no grupo de ablação por cateter (1,7%).

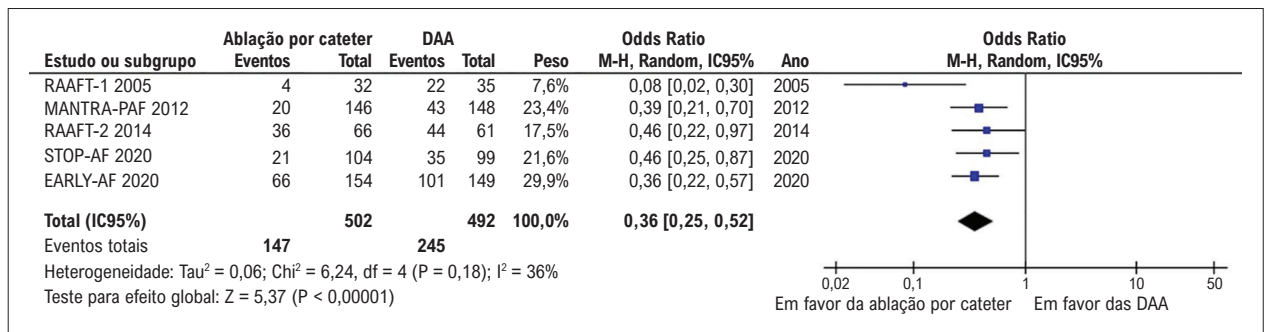


Figura 2 – Recorrências de taquiarritmia atrial foram significativamente menos comuns com ablação por cateter que com terapia com drogas antiarrítmicas ($p < 0,001$). DAA: drogas antiarrítmicas.

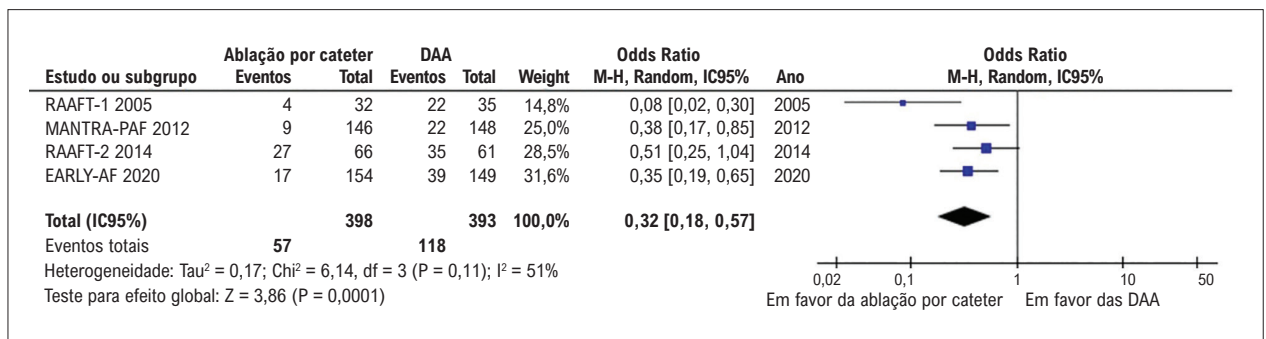


Figura 3 – Recorrências de fibrilação atrial sintomática foram significativamente menos comuns com ablação por cateter que com terapia com drogas antiarrítmicas ($p < 0,001$). DAA: drogas antiarrítmicas.

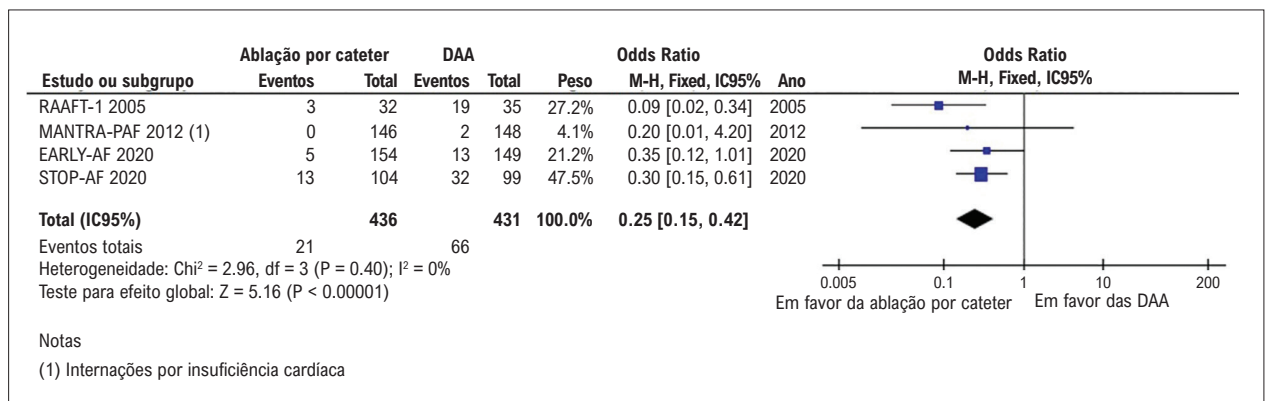


Figura 4 – Internações hospitalares foram significativamente menos comuns com ablação por cateter que com terapia com DAA ($p < 0,001$). DAA: drogas antiarrítmicas.

Artigo Original

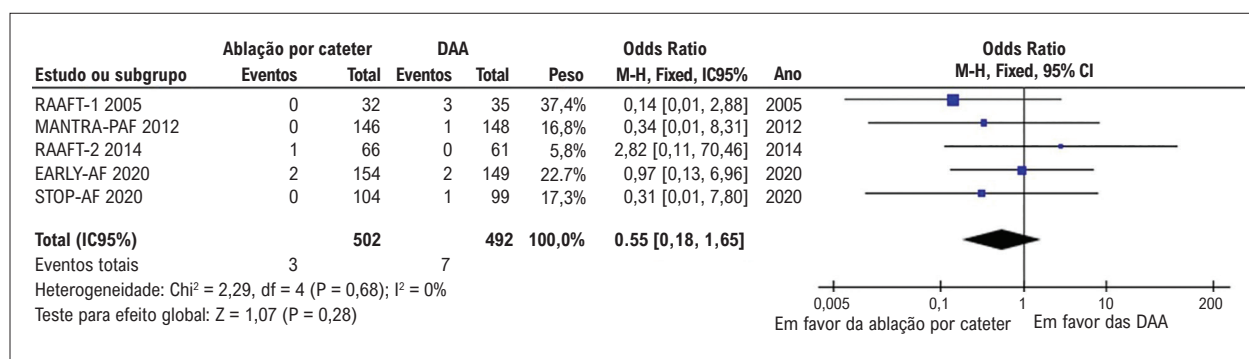


Figura 5 – Incidência de bradicardia sintomática foi rara e similar entre os grupos ($p=0,28$). DAA: drogas antiarrítmicas.

A Tabela 1 descreve a apreciação da qualidade de cada ECR. Todos os estudos foram considerados em risco de viés de desempenho, dada a impossibilidade do delineamento duplo cego (paciente e investigador) nos ensaios, e considerados de baixo risco quanto aos demais vieses. Análises de sensibilidade foram realizadas pela exclusão sistemática de cada estudo das estimativas agrupadas. Após a remoção de cada estudo individual, os resultados para recorrência de TAs, FA sintomática, internações hospitalares, e bradicardia sintomática não se modificaram. Apesar do pequeno número de estudos, não houve evidência definitiva de viés de publicação nos gráficos de funil (Figura 1 Suplementar).

Discussão

Nesta revisão sistemática e metanálise de cinco estudos e 994 pacientes, nós comparamos o procedimento de ablação por cateter e DAA como terapia de primeira linha para controle do ritmo cardíaco em pacientes com FA. Os principais achados foram: (1) a incidência de FA recorrente sintomática durante um período de um a cinco anos de seguimento foi aproximadamente a metade no grupo submetido à ablação em comparação ao grupo tratado com DAA (14,3% vs. 30,0%, respectivamente; OR 0,32; $p<0,001$); (2) essa diferença também foi estatisticamente significativa para redução de TAs, em favor do procedimento de ablação (OR 0,36; $p<0,001$); e (3) a taxa de hospitalização foi três vezes menor nos pacientes submetidos à ablação (4,8% vs. 14,3%).

A ablação por cateter mostrou-se superior ao aumento na terapia com DAA para controle do ritmo em pacientes com FA recorrente apesar de uma tentativa anterior de terapia com DAA ou ablação prévia. No estudo CABANA, 2.204 pacientes com FA sintomática em uso atual ou recente de ≥ 1 droga antiarrítmica foram randomizados para ablação de FA por cateter ou terapia antiarrítmica. Na análise por intenção de tratar, durante um período mediano de seguimento de 48,5 meses, a recorrência de FA ocorreu em 49,9% dos pacientes randomizados para ablação por cateter e 69,5% naqueles tratados com DAA (HR 0,52; IC95% 0,45-0,60; $p<0,001$). O desfecho primário de morte, incapacidade associada a acidente vascular cerebral, sangramento grave ou ataque cardíaco não foi significativamente diferente entre ablação e terapia com DAA (8% vs. 9,2%, respectivamente; HR 0,86; $p=0,30$).¹³

Apesar dos resultados desapontadores de mortalidade de desfechos vasculares, não há dúvida de que o CABANA e outros ensaios demonstraram uma maior eficácia da ablação por cateter em comparação à terapia com DAA isolada em pacientes previamente tratados com esses medicamentos para controle do ritmo, sem sucesso.¹³⁻¹⁶ No entanto, existe um interesse renovado em um controle precoce efetivo do ritmo na história natural da FA. De fato, a noção de que FA gera FA, devido à fibrose atrial e remodelamento adverso, é bem conhecida há quase três décadas.^{17,18} No ensaio recentemente publicado *Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial* (EAST-AFNET 4), 2789 pacientes com FA diagnosticados há menos de 12 meses (27% com FA persistente) foram randomizados para controle precoce do ritmo com ablação por cateter (8%) ou DAA (87%) ou ao tratamento convencional com controle da frequência e ritmo cardíacos para sintomas refratários. Durante um período mediano de 5,1 anos, observou-se uma redução significativa no desfecho primário de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, ou internações por insuficiência cardíaca ou síndrome coronária aguda no grupo submetido ao controle precoce do ritmo cardíaco (3,9 por 100 pessoas-ano) em comparação ao tratamento convencional (5,0 por 100 pessoas-ano) (HR 0,79; IC96% 0,66-0,94; $p=0,005$).¹⁹

O controle precoce do ritmo com DAA, contudo, é limitado pela baixa eficácia da terapia medicamentosa isolada. Uma revisão sistemática e metanálise recente da Cochrane Collaboration avaliaram a eficácia e a segurança das DAAs em 59 ECRs com 20 981 participantes, incluindo tanto FA paroxística como FA persistente. Durante um período médio de acompanhamento de 10,2 meses, a FA foi recorrente em 43-67% dos pacientes tratados com DAAs.²⁰ A eficácia limitada da terapia com DAA é bem evidente ao considerar a alta taxa de cruzamento de pacientes recebendo DAA para o tratamento por ablação nos ensaios randomizados. No ensaio *“STOP AF First: Cryoballoon Catheter Ablation in Antiarrhythmic Drug Naïve Paroxysmal Atrial Fibrillation”*, um terço dos pacientes no grupo DAA foi submetido à ablação por cateter devido a efeitos colaterais da terapia medicamentosa ou FA recorrente.⁶ No estudo CABANA, 27,5% dos pacientes no grupo DAA passou para o grupo da ablação durante o seguimento.¹³

Ensaios mais antigos comparando a eficácia da ablação por cateter com a terapia com DAA em pacientes que não receberam nenhum tipo de tratamento para controle do ritmo cardíaco foram limitados quanto ao tamanho amostral.^{10,12} No conjunto, esses estudos não demonstraram de maneira conclusiva uma superioridade da ablação por cateter em relação à terapia com DAA.¹⁰⁻¹² Uma metanálise desses ensaios mostrou uma menor sobrevida livre de recorrência de FA nos pacientes submetidos à ablação em comparação à terapia com [razão de risco (RR) 0,63; IC95% 0,44-0,92; $p=0,02$]. No entanto, a taxa de recorrências de FA sintomática não foi significativamente diferente entre os grupos (RR 0,57; IC95% 0,30-1,08; $p=0,09$).²¹ Assim, o STOP AF First e o *Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation* (EARLY-AF) foram desenvolvidos para investigar o papel da ablação por cateter como uma estratégia de primeira linha no controle do ritmo cardíaco.

Nossos achados fornecem um entendimento mais preciso do efeito do tratamento reunindo um grande número de pacientes que foram divididos aleatoriamente para ablação por cateter ou terapia com DAA. A magnitude do efeito em favor da ablação por cateter foi substancial. A redução absoluta na frequência de TA e FA sintomática com ablação por cateter foi de 20% e 15%, respectivamente. Ao considerar esses achados, os desfechos de segurança da ablação por cateter não devem ser negligenciados no direcionamento das tomadas de decisão. A incidência agrupada de derrame e/ou tamponamento pericárdico nesses estudos foi de 1,7%. Em uma metanálise de aproximadamente 9.000 pacientes submetidos à crioablação ou à ablação por radiofrequência, a incidência de tamponamento pericárdico foi de 1,1%. Paralisia do nervo frênico ocorreu em 1,6% dos pacientes submetidos à crioablação, mas a maioria dos casos foi revertida durante o acompanhamento em curto prazo.²²

Como se observa na Tabela 1, as técnicas de ablação foram heterogêneas entre os estudos. Nos três estudos mais antigos usou-se ablação por radiofrequência, enquanto nos estudos mais recentes – STOP-AF e EARLY-AF – usou-se a crioablação.^{6,7,10-12} Embora as técnicas tenham importantes diferenças nas curvas de aprendizagem e desfechos de segurança, os ensaios FIRE e ICE²³ e uma metanálise²² mostraram eficácia similar entre as duas técnicas. Mais importante, a tecnologia de radiofrequência melhorou substancialmente nos últimos anos, particularmente com o desenvolvimento de sensores de força de contato, os quais não foram usados no presente estudo. Uma metanálise com 22 estudos mostrou que a ablação por contato guiada por força de contato reduziu consideravelmente o tempo de procedimento, e melhorou a taxa de sobrevida livre de FA em 12%.²⁴ Não se sabe se o uso de tecnologias mais novas para a ablação por radiofrequência modificaria a eficácia comparativa da ablação por cateter vs. DAA no controle inicial de ritmo cardíaco na FA sintomática. Se sim, isso se traduziria em um efeito ainda mais favorável da ablação em relação à terapia com DAA.

Nosso estudo tem limitações. Primeiro, o acompanhamento em longo prazo, além de dois anos,

somente foi realizado em dois dos cinco estudos avaliados. Segundo, a estratégia de monitoramento do ritmo foi heterogênea entre os estudos, conforme descrito na Tabela 1, variando desde monitoramento periódico por Holter até monitoramento cardíaco contínuo. No entanto, análise de sensibilidade removendo um estudo por vez não alterou a significância das estimativas de eficácia. Terceiro, a ausência de dados individuais dos pacientes impediu uma avaliação mais detalhada dos desfechos, tais como tempo para recorrência de TA/FA. Por fim, o pequeno número de estudos impediu a realização de análises de subgrupos de diferentes técnicas de ablação por cateter. Contudo, uma metanálise anterior mostrou eficácia similar entre radiofrequência e crioablação por balão.²²

Conclusão

Em resumo, a ablação por cateter reduz significativamente a recorrência da TA e FA sintomática em comparação à terapia com DAA em pacientes sem nenhuma tentativa prévia de tratamento de controle do ritmo. Este estudo apresenta evidências em favor do procedimento de ablação por cateter como indicação classe I para o controle de ritmo cardíaco em pacientes com FA paroxística.

Acordo de compartilhamento de dados

Uma vez que esta metanálise baseou-se em dados extraídos de pesquisas publicadas, todos os dados e materiais dos estudos estão disponíveis no domínio público. Os autores desta metanálise não tiveram acesso aos dados dos pacientes dos estudos analisados, e encorajamos pesquisadores interessados nesses dados que contatem o autor (para correspondência) de cada estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Cardoso R; Obtenção de dados: Cardoso R, Justino GB, Graffunder FP, Benevides L; Análise e interpretação dos dados: Cardoso R, Justino GB, Graffunder FP, Benevides L, Knijnik L, Sanchez LMF; Redação do manuscrito: Cardoso R, Justino GB, Graffunder FP, Knijnik L, Sanchez LMF, d'Ávila A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cardoso R, Justino GB, Benevides L, Knijnik L, Sanchez LMF, d'Ávila A.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):139-596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020;127(1):4-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):125-51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
5. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
6. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):316-24. doi: 10.1056/NEJMoa2029554.
7. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):305-15. doi: 10.1056/NEJMoa2029980.
8. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535.
10. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation: A Randomized Trial. *JAMA*. 2005;293(21):2634-40. doi: 10.1001/jama.293.21.2634.
11. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, ET AL. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367(17):1587-95. doi: 10.1056/NEJMoa1113566.
12. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): A Randomized Trial. *JAMA*. 2014;311(7):692-700. doi: 10.1001/jama.2014.467.
13. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-74. doi: 10.1001/jama.2019.0693.
14. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation: The A4 Study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582.
15. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, et al. Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Treatment of Persistent Atrial Fibrillation: A Multicentre, Randomized, Controlled Trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014;35(8):501-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehu457.
16. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40. doi: 10.1001/jama.2009.2029.
17. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation Begets Atrial Fibrillation. A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68. doi: 10.1161/01.cir.92.7.1954.
18. Walters TE, Nisbet A, Morris GM, Tan G, Mearns M, Teo E, et al. Progression of Atrial Remodeling in Patients with High-Burden Atrial Fibrillation: Implications for Early Ablative Intervention. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):331-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.10.028.
19. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
20. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for Maintaining Sinus Rhythm After Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub5.
21. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy as First Line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Europace*. 2015;17(3):370-8. doi: 10.1093/europace/euu376.
22. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, Healy C, Lambrakos LK, Viles-Gonzalez JF, et al. Cryoballoon versus Radiofrequency Catheter Ablation in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(10):1151-9. doi: 10.1111/jce.13047.
23. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-45. doi: 10.1056/NEJMoa1602014.
24. Lin H, Chen YH, Hou JW, Lu ZY, Xiang Y, Li YG. Role of Contact Force-Guided Radiofrequency Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(9):994-1005. doi: 10.1111/jce.13264.

*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

Ablação por Cateter como Terapia de Primeira Linha no Tratamento da Fibrilação Atrial – Devemos Sempre Indicar?

Catheter Ablation as First-Line Therapy in the Treatment of Atrial Fibrillation – Should We Always Indicate it?

Luiz Eduardo Montenegro Camanho¹  e Gustavo Vignoli dos Santos¹

Hospital Pró-Cardíaco - Serviço de Arritmias e Estimulação Cardíaca Artificial,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Ablação por Cateter é Superior a Drogas Antiarrítmicas como Tratamento de primeira linha para Fibrilação Atrial: uma Revisão Sistemática e Metanálise

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum na prática clínica, afetando aproximadamente 1 a 2% da população em geral e está associada a um risco aumentado de eventos cardioembólicos e impacto negativo na qualidade de vida. A taxa de mortalidade cardiovascular descrita é de aproximadamente 5% no ano¹ e estima-se que o risco de complicações cardiovasculares seja maior no primeiro ano após o diagnóstico da arritmia.² A taxa de recorrência da FA sem um tratamento preventivo e adequado é da ordem de 90%, o que expressa a magnitude do problema.³

Desta forma, parece bastante razoável postular o conceito de que a abordagem precoce da FA traga benefícios clínicos relevantes a estes pacientes. Dados recentes obtidos do estudo EAST-AFNET⁴ demonstraram claramente que esta abordagem é uma estratégia válida e eficaz. O estudo envolveu 2789 pacientes com diagnóstico de FA há pelo menos 12 meses que foram randomizados para tratamento precoce da FA (ablação: 8% e DAA: 87%) ou tratamento conservador. Em um período de acompanhamento médio de 5,1 anos, o grupo de tratamento precoce demonstrou uma redução significativa no desfecho primário de morte cardiovascular em relação ao grupo conservador. O risco de AVC, hospitalização por IC ou síndrome coronariana aguda também foi menor no grupo de abordagem precoce. O desenho do estudo não se propôs primariamente avaliar segurança e efetividade dos componentes do tratamento precoce (ablação vs. drogas antiarrítmicas - DAA). Sendo assim, os autores concluíram que a estratégia de controle precoce do ritmo cardíaco se associou a um menor risco de desfechos desfavoráveis do que o tratamento usual em portadores de FA e condições cardiovasculares associadas.

A ablação por cateter já se mostrou uma alternativa superior ao tratamento farmacológico quanto ao controle do ritmo e melhora da qualidade de vida.⁵⁻⁷ Vários ensaios

anteriores também já demonstraram o claro benefício da ablação por cateter da FA como terapia de primeira linha, reforçando o conceito de que um menor tempo do diagnóstico à ablação está associado a uma menor taxa de recorrência e menor número de procedimentos repetidos, além da redução da hospitalização.^{8,9} De maneira similar, o menor tempo entre o primeiro diagnóstico de FA persistente à ablação reduz a ocorrência de gatilhos extra veias pulmonares e recorrência de taquiarritmias atriais.¹⁰

Nesta revista, Cardoso et al.,¹¹ apresentaram uma elegante revisão sistemática e metanálise sobre a superioridade da ablação por cateter como terapia de primeira linha em relação as DAA para FA.

Os ensaios selecionados deveriam preencher todos os seguintes critérios de inclusão: ensaios controlados randomizados de ablação por cateter vs. DAA; pacientes com FA que não receberam tratamento com DAA; análise de quaisquer dos seguintes desfechos de interesse: recorrência de taquicardia atrial, recorrência de FA sintomática, hospitalizações, bradicardia sintomática, e qualidade de vida. Os critérios de exclusão foram estudos não randomizados, ensaios incluindo pacientes submetidos previamente à ablação por cateter ou à terapia com DAA sem sucesso.

Inicialmente foram identificados 1281 estudos pela estratégia de busca e, ao final, foram incluídos 5 estudos, com 994 pacientes, dos quais 502 (50,5%) foram submetidos à ablação por cateter, com um tempo de acompanhamento que variou de um a cinco anos.

A recorrência de TA foi significativamente menos frequente nos pacientes tratados com ablação por cateter (147/502; 29,2%) em comparação à DAA (245/492; 49,8%) (OR 0,36; IC95% 0,25-0,52; $p < 0,001$). A recorrência de FA sintomática também foi menor no grupo da ablação por cateter (57/398; 14,3%) em comparação ao grupo das DAA (118/393; 30%), assim como a taxa de internações hospitalares (21/436; 4,8% vs. 66/431; 15,3%) (OR 0,25; IC95% 0,15-0,42; $p < 0,001$). A bradicardia sintomática não foi diferente entre os dois grupos (OR 0,55; IC95% 0,18-1,65; $p = 0,28$). Derrame ou tamponamento cardíaco ocorreu em 8/464 pacientes no grupo da ablação (1,7%).

Os autores então concluem que os achados obtidos desta revisão sistemática sugerem maior eficácia da ablação por cateter como estratégia inicial de controle do ritmo cardíaco em pacientes com FA sintomática.

Dois recentes e importantes estudos lançaram luz sobre este tema, o EARLY-AF e o STOP-AF.^{12,13} Ambos utilizaram

Palavras-chave

Arritmias Cardíacas/complicações; Fibrilação Atrial/complicações; Tromboembolia/mortalidade; Terapia Trombolítica/efeitos adversos; Ablação por Cateter/métodos.

Correspondência: Luiz Eduardo Montenegro Camanho •

Hospital Pró-Cardíaco - Serviço de Arritmias e Estimulação Cardíaca Artificial - Rua Soares Cabral, 47-402. CEP 22240-070, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: lecamanho@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220362>

a técnica de crioablação e demonstraram claramente a superioridade da ablação por cateter em relação as DAA como terapia de primeira linha na abordagem destes pacientes.

Como se pode observar, o benefício desta estratégia tem extensa comprovação científica. No entanto, a questão de indicar sistematicamente ablação por cateter como

terapia inicial antes das DAA encontra algumas limitações no mundo real: o acesso limitado dos pacientes a este tipo de intervenção; os custos envolvidos e as fontes pagadoras; a aceitação por parte do paciente; e, acima de tudo, a aceitação e incorporação desta conduta como uma prática clínica comprovadamente benéfica e segura para os nossos pacientes.

Referências

1. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128(20):2192-201. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946
3. Simantirakis EN, Papakonstantinou PE, Kanoupakis E, Chlouverakis GI, Tzeis S, Vardas PE. Recurrence rate of atrial fibrillation after the first clinical episode: A prospective evaluation using continuous cardiac rhythm monitoring. *Clin Cardiol*. 2018;41(5):594-600. doi: 10.1002/clc.22904
4. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
5. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40. doi: 10.1001/jama.2009.2029.
6. Andrade JG, Deyell MW, Verma A, Macle L, Khairy P. The Cryoballoon vs Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation (CIRCA-DOSE) Study Results in Context. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(1):34-9. doi: 10.15420/aer.2019.13
7. Saad EB, Slater C, Inácio LAO, Santos GVD, Dias LC, Camanho LEM. Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation and Supraventricular Arrhythmias Without Fluoroscopy Use: Acute Efficacy and Safety. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(6):1015-26. doi: 10.36660/abc.20200096
8. Bisbal F, Alarcón F, Ferrero-De-Loma-Osorio A, González-Ferrer JJ, Alonso-Martín C, Pachón M, et al. Diagnosis-to-ablation time in atrial fibrillation: A modifiable factor relevant to clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(9):1483-90. doi: 10.1111/jce.14000
9. Chew DS, Black-Maier E, Loring Z, Noseworthy PA, Packer DL, Exner DV, et al. Diagnosis-to-Ablation Time and Recurrence of Atrial Fibrillation Following Catheter Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(4):e008128. doi: 10.1161/CIRCEP.119.008128.
10. Takamiya T, Nitta J, Inaba O, Sato A, Inamura Y, Murata K, et al. Impact of diagnosis-to-ablation time on non-pulmonary vein triggers and ablation outcomes in persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(5):1251-8. doi:10.1111/jce.15002
11. Cardoso R, Justino GB, Graffunder FP, Benevides L, Knijnik L, Sanchez LMF, et al. Catheter Ablation is Superior to Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment for Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(1):87-94.
12. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):305-15. doi: 10.1056/NEJMoa20299803
13. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):316-24. doi: 10.1056/NEJMoa2029554



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

Valor Prognóstico da Imagem de Ressonância Magnética Cardíaca de Perfusão em Estresse com Adenosina em Idosos com Doença Arterial Coronariana Conhecida ou Suspeita

Prognostic Value of Adenosine Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Older Adults with Known or Suspected Coronary Artery Disease

Yodying Kaolawanich¹  e Thananya Boonyasirinant¹ 

Division of Cardiology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University,¹ Bangkok – Tailândia

Resumo

Fundamento: Há dados limitados sobre o valor prognóstico da ressonância magnética cardíaca (RMC) em estresse em pacientes idosos.

Objetivo: Determinar o valor prognóstico da RMC em estresse com adenosina em idosos com doença arterial coronariana (DAC) conhecida ou suspeita.

Métodos: Entre 2010 e 2015, pacientes consecutivos com 65 anos ou mais encaminhados para RMC em estresse com adenosina foram acompanhados para a ocorrência de eventos cardíacos graves (morte cardíaca e infarto do miocárdio não-fatal) e eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) que também incluíram hospitalização por insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral isquêmico. As análises univariadas e multivariadas foram realizadas para determinar o valor prognóstico da isquemia miocárdica, com valor de $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Após um período médio de seguimento de 50,4 meses em 324 pacientes (48% do sexo masculino, 73 ± 7 anos), ocorreram 21 eventos cardíacos graves e 52 ECAM. Pacientes com isquemia miocárdica ($n=99$) apresentaram taxas significativamente maiores de eventos cardíacos graves (HR 5,25 [IC 95% 2,11-13,04], $p < 0,001$) e ECAM (HR 3,01 [IC 95% 1,75-5,20], $p < 0,001$) do que aqueles sem isquemia. A análise multivariada determinou a isquemia como preditor independente de eventos cardíacos graves (HR 3,14 [IC 95% 1,22-8,07], $p = 0,02$) e ECAM (HR 1,91 [IC 95% 1,02-3,59], $p = 0,04$). A isquemia forneceu um valor prognóstico incremental sobre fatores clínicos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo para prever eventos cardíacos graves e ECAM ($p < 0,01$ para ambos). Nenhum evento adverso grave ocorreu durante ou imediatamente após os exames de RMC.

Conclusão: A RMC em estresse com adenosina é segura e demonstra valor prognóstico em idosos com DAC conhecida ou suspeita.

Palavras-chave: Adenosina; Ressonância Magnética Cardíaca; Doença Arterial Coronariana; Idoso; Teste de Stress.

Abstract

Background: There is limited data on the prognostic value of stress cardiac magnetic resonance (CMR) in older adults.

Objective: To determine the prognostic value of adenosine stress CMR in older individuals with known or suspected coronary artery disease (CAD).

Methods: Between 2010 and 2015, consecutive patients aged 65 years or older referred for adenosine stress CMR were followed for the occurrence of severe cardiac events (cardiac death and nonfatal myocardial infarction) and major adverse cardiovascular events (MACE) that also included hospitalization for heart failure and ischemic stroke. Univariate and multivariate analyses were performed to determine the prognostic value of myocardial ischemia, with p -value < 0.05 considered statistically significant.

Results: After a mean follow-up period of 50.4 months in 324 patients (48% male, 73 ± 7 years), 21 severe cardiac events and 52 MACE occurred. Patients with myocardial ischemia ($n=99$) had significantly higher rates of severe cardiac events (HR 5.25 [95% CI 2.11-13.04], $p < 0.001$) and MACE (HR 3.01 [95% CI 1.75-5.20], $p < 0.001$) than those without ischemia. Multivariable analysis determined ischemia as an independent predictor of severe cardiac events (HR 3.14 [95% CI 1.22-8.07], $p = 0.02$) and MACE (HR 1.91 [95% CI 1.02-3.59], $p = 0.04$). Ischemia provided an incremental prognostic value over clinical factors and left ventricular ejection fraction for predicting severe cardiac events and MACE ($p < 0.01$ for both). No severe adverse events occurred during or immediately after CMR.

Correspondência: Thananya Boonyasirinant •

Division of Cardiology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, 2 Wanglang Road, Bangkok Noi, Bangkok, Thailand 10700
E-mail: drthananyaa@yahoo.com

Artigo recebido em 04/02/2021, revisado em 11/09/2021, aceito em 10/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210530>

examinations.

Conclusion: Adenosine stress CMR is safe and has prognostic value in older adults with known or suspected CAD.

Keywords: Adenosine; Magnetic Resonance Spectroscopy; Peripheral Arterial Disease; Aged; Exercise Test.

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

Introdução

O envelhecimento está associado a alterações difusas em todo o sistema cardiovascular. A prevalência e a gravidade da doença arterial coronariana (DAC) aumentam progressivamente com a idade em homens e mulheres.¹ Nos países desenvolvidos, aproximadamente dois terços de todos os infartos do miocárdio (IM) ocorrem em pessoas com mais de 65 anos.² Os idosos têm maior probabilidade de apresentar sintomas atípicos, como falta de ar ou fadiga por esforço, em vez de angina típica.³ A prevalência de isquemia miocárdica silenciosa e infarto do miocárdio (IM) não reconhecido também é significativamente maior em idosos e tem valor prognóstico.⁴ Pacientes mais velhos também tendem a ter um risco aumentado de complicações, incluindo insuficiência cardíaca, arritmias, sangramento e morte no cenário de procedimentos cardíacos, como intervenção coronária percutânea ou cirurgia cardíaca. Portanto, o diagnóstico e a estratificação de risco de DAC em pacientes idosos são extremamente importantes.

O teste de isquemia em pacientes idosos é um desafio. O teste de esforço é menos viável em idosos devido à menor capacidade de exercício e comorbidades, bem como anormalidades eletrocardiográficas (ECG) de base que limitam as avaliações isquêmicas. A ressonância magnética cardíaca (RMC) fornece uma avaliação abrangente da DAC com altíssima precisão. A RMC pode avaliar a função ventricular global e regional, isquemia miocárdica e infarto em um único estudo. Além disso, a RMC em estresse farmacológico oferece fortes evidências para o prognóstico, incluindo a mortalidade em pacientes com DAC conhecida ou suspeita.⁵⁻⁸

Dados anteriores mostraram que a RMC de perfusão em estresse realizada em pacientes idosos é segura e bem tolerada.^{9,10} Um estudo recente relatou o valor prognóstico da RMC de perfusão em estresse com dipiridamol em pacientes idosos com suspeita de DAC.¹⁰ A adenosina é mais frequentemente utilizada para RMC de perfusão em estresse na prática clínica. Entretanto, os dados prognósticos da RMC em estresse com adenosina em pacientes idosos permanecem limitados.

O objetivo deste estudo foi determinar o valor prognóstico da RMC em estresse com adenosina em idosos com DAC conhecida ou suspeita.

Métodos

População do estudo

Pacientes consecutivos com mais de 65 anos com DAC conhecida ou suspeita que foram encaminhados para RMC em estresse com adenosina de janeiro de 2010 a dezembro

de 2015 em nosso ambulatório foram recrutados. O histórico médico detalhado foi coletado no mesmo dia do exame de RMC. O histórico de hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipidemia, DAC e acidente vascular cerebral foram definidos por diretrizes recentes.¹¹⁻¹⁴

Os critérios de exclusão incluíam (i) miocardiopatia não-isquêmica conhecida (por exemplo, hipertrófica, dilatada ou infiltrativa), (ii) exame de RMC incompleto, (iii) imagens de RMC de má qualidade e (v) falta de dados de seguimento. O comitê de ética institucional aprovou este estudo retrospectivo e dispensou a necessidade de consentimento informado por escrito adicional.

Tem havido preocupação quanto à associação do uso de gadolínio com o desenvolvimento de fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes com insuficiência renal grave, especialmente em idosos. Os pacientes que apresentaram taxa de filtração glomerular <30 mL/min/1,73m² não foram submetidos ao exame de RMC com contraste e não foram incluídos neste estudo.¹⁵

Protocolo da RMC

O estudo da RMC foi realizado para avaliar a função cardíaca, perfusão miocárdica e realce tardio de gadolínio (RTG) utilizando um scanner Philips Achieva XR de 1,5 Tesla (Philips Medical Systems, Best, Países Baixos).

O estudo funcional cardíaco foi realizado através da aquisição das imagens utilizando a técnica de precessão livre no estado estacionário (SSFP, *steady-state free precession*) em cortes verticais de eixo longo, de 2 câmaras, 4 câmaras e múltiplos cortes de eixo curto. Os parâmetros para a função cardíaca foram tempo de eco (TE) 1,8 milissegundos (ms), tempo repetitivo (TR) 3,7 ms, número de excitações 2, campo de visão (FOV, *field of view*) 390 x 312 mm, matriz 256 x 240, pixels de reconstrução 1,52 x 1,21, espessura da lâmina de 8 mm e ângulo de inclinação de 70 graus.

O estudo de perfusão miocárdica de primeira passagem foi realizado por injeção de 0,05 mmol/kg de agente de contraste de gadolínio (Magnevist, Bayer Schering Pharma, Berlim, Alemanha) a uma taxa de 4 mL/s imediatamente após uma infusão de 4 minutos de 140 mcg/kg/min de adenosina.¹⁶ Se após 3 minutos de infusão contínua na taxa padrão a resposta hemodinâmica à adenosina fosse inadequada (aumento da frequência cardíaca <10 batimentos/min ou diminuição da pressão arterial sistólica <10 mmHg, com mínimo ou nenhum efeito colateral relatado pelo paciente), então a taxa de infusão foi aumentada até 210 mcg/kg/min por mais 2 minutos.¹⁶ Três cortes de eixo curto nos níveis do ventrículo esquerdo (VE) basal, médio e apical foram adquiridos utilizando um ECG de disparo (ECG-triggered), SSFP, sequência de inversão-recuperação, *single-shot*, turbo gradiente eco. Os parâmetros

de imagem foram TE 1,32 ms, TR 2,6 ms, ângulo de inversão de 50 graus, espessura de corte de 8 mm, FOV 270 mm e FOV reconstruído 320 mm.

As imagens de RTG foram adquiridas aproximadamente 10 minutos após um bolus adicional de gadolínio (0,1 mmol/kg, taxa de 4 mL/s) pela sequência 3D segmentado-gradiente-eco inversão-recuperação. As imagens de RTG foram adquiridas em múltiplos cortes de eixo curto em níveis semelhantes às imagens funcionais, eixo longo, visão de 2 câmaras e 4 câmaras. Os parâmetros para o estudo com RTG foram TE 1,25 ms, TR 4,1 ms, ângulo de inclinação 15 graus, FOV 303 x 384 mm, matriz 240 x 256, resolução no plano 1,26 x 1,5 mm, espessura de corte 8 mm e fator de codificação de sensibilidade de 1,5.

Análise de imagem

Volumes padrão do VE, massa e fração de ejeção (FE) foram medidos quantitativamente a partir da pilha de imagens cine SSFP de eixo curto.

As imagens de perfusão e RTG foram analisadas utilizando avaliação visual e consenso por dois médicos treinados em RMC, cegos para dados clínicos e de seguimento. As imagens de perfusão foram lidas e cada um dos 16 segmentos foi visualizado (segmento-17 no ápice não foi visualizado). A isquemia induzível foi definida como um defeito de perfusão subendocárdica que (i) persistiu além do pico de realce miocárdico e por vários intervalos RR, (ii) tinha mais de dois pixels de largura, (iii) seguia uma ou mais artérias coronárias e (iv) mostrava ausência de RTG no mesmo segmento.^{10,17} Artefatos de banda escura eram registrados se uma banda escura endocárdica aparecesse na chegada do contraste na cavidade do VE antes da chegada do contraste no miocárdio.¹⁷ As imagens de RTG também foram analisadas por avaliação visual. O RTG foi considerado presente apenas se confirmado no eixo curto e em pelo menos um outro plano ortogonal.¹⁷ O número total de segmentos do RTG foi calculado com o modelo de 17 segmentos da *American Heart Association*.¹⁸

Seguimento clínico

Os dados de seguimento foram coletados das visitas clínicas e prontuários médicos. A adjudicação de eventos clínicos foi completamente mascarada para dados clínicos e da RMC. Os pacientes foram acompanhados para a ocorrência de eventos cardíacos graves e eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM). Eventos cardíacos graves foram definidos como os desfechos compostos de mortalidade cardíaca e IAM não fatal.¹⁹ Os ECAM foram definidos como os desfechos compostos de mortalidade cardíaca, IAM não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral isquêmico.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software IBM SPSS Statistics for Windows, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (DP). A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis

categóricas foram apresentadas como números absolutos e percentuais. As diferenças entre os pacientes com e sem isquemia miocárdica em relação à linha basal clínica e às características da RMC foram comparadas usando o teste *t* não pareado de Student para variáveis contínuas e o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas, como apropriado.

Os desfechos compostos entre pacientes com e sem isquemia miocárdica foram estimados pelo método de Kaplan-Meier e comparados com o teste de *log-rank*. Para analisar os preditores de eventos cardíacos graves e ECAM, uma análise de regressão de Cox foi realizada para avaliar preditores univariáveis de características basais e parâmetros da RMC. Variáveis com valor de $p < 0,05$ na análise univariável foram inseridas na análise multivariável. Dois modelos multivariáveis foram desenvolvidos para avaliar o valor prognóstico da isquemia miocárdica. Primeiramente, a isquemia foi incluída como variável categórica (presença ou ausência). Em segundo lugar, a isquemia foi incluída como variável contínua (extensão por segmento).

Para avaliar os valores de prognóstico incremental de preditores significativos, os valores globais do qui-quadrado foram calculados após a adição de preditores na seguinte ordem: dados clínicos, FEVE, isquemia e RTG.

Foram calculadas as *hazard ratios* (HRs) e intervalos de confiança de 95% (ICs) dos desfechos, com valor de $p < 0,05$ sendo considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Um total de 327 pacientes foram inscritos, com três excluídos devido à perda de dados de seguimento. Nenhum paciente foi excluído devido à má qualidade da imagem e 324 foram incluídos na análise final. A Tabela 1 resume os dados clínicos da população de pacientes. A média de idade foi de 73 ± 7 anos. Quarenta e seis pacientes tinham DAC conhecida e 6 tinham IM prévio. A coorte geral do estudo apresentou FEVE média de $68,8 \pm 13,8\%$.

A isquemia miocárdica foi detectada em 99 pacientes (31%) com número médio de segmentos isquêmicos de $6,9 \pm 3,9$. Sessenta e sete tinham RTG e todos apresentavam padrão de DAC (RTG subendocárdico ou transmural). De 67 pacientes com RTG, 3 tinham histórico de IM. Portanto, 64 pacientes (19,7%) tinham RTG sem histórico de IM ('IM não reconhecido').

Pacientes com isquemia miocárdica apresentaram maior índice de massa do VE, menor FEVE e maior prevalência de RTG do que aqueles sem isquemia. Os pacientes com isquemia também eram mais propensos a ter um histórico de DAC ou IM e estar recebendo terapia antiplaquetária e nitrato.

Nenhum paciente morreu durante ou logo após a RMC, enquanto um caso de insuficiência cardíaca leve necessitou de ajuste de diuréticos sem internação hospitalar. Dois pacientes apresentaram angina que foi resolvida rapidamente com o uso de nitratos sublinguais. Nenhum caso de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral foi registrado durante ou imediatamente após a RMC. Os principais eventos adversos menores incluíram cefaleia, náusea, desconforto torácico, dispnéia e queda transitória da pressão arterial.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes com e sem isquemia miocárdica

	Total (n=324)	Isquemia Presente (n=99)	Isquemia Ausente (n=225)	Valor de p
Sexo masculino	156 (48,1)	55 (55,6)	101 (44,9)	0,08
Idade, anos	72,7 ± 7,4	72,9 ± 7,7	72,6 ± 7,3	0,73
Índice de massa corporal, kg/m ²	26,5 ± 4,2	25,8 ± 3,9	26,9 ± 4,2	0,03
Pressão arterial sistólica, mmHg	138,8 ± 18,9	142,2 ± 19,3	137,3 ± 18,7	0,03
Pressão arterial diastólica, mmHg	72,8 ± 11,5	71,9 ± 12,1	73,2 ± 11,2	0,33
Frequência cardíaca, bpm	76,9 ± 13,1	76,2 ± 12,8	77,2 ± 13,3	0,52
Hipertensão	289 (89,2)	87 (87,8)	202 (89,8)	0,61
Diabetes mellitus	188 (58,0)	57 (57,6)	131 (58,2)	0,91
Hiperlipidemia	231 (71,3)	74 (74,8)	157 (69,8)	0,36
DAC estável	46 (14,2)	28 (28,3)	18 (8,0)	<0,001
Infarto do miocárdio prévio	6 (1,9)	5 (5,1)	1 (0,4)	0,01
Revascularização prévia	14 (4,3)	8 (8,1)	6 (2,7)	0,04
História de angina típica	31 (9,6)	15 (15,2)	16 (7,1)	0,02
História de insuficiência cardíaca	23 (7,1)	9 (9,1)	14 (6,2)	0,35
Acidente vascular cerebral	16 (4,9)	4 (4,0)	12 (5,3)	0,78
Tabagismo atual	37 (11,4)	22 (22,2)	15 (6,7)	<0,001
Medicamentos				
IECA ou ARB	148 (45,7)	50 (50,5)	98 (43,6)	0,25
Antiplaquetário	153 (47,2)	60 (60,6)	93 (41,3)	0,001
Betabloqueador	151 (46,6)	47 (47,5)	104 (46,2)	0,84
Bloqueador de canais de cálcio	111 (34,3)	35 (35,4)	76 (33,8)	0,78
Nitrato	49 (15,1)	25 (25,3)	24 (10,7)	0,001
Estatina	156 (48,2)	51 (51,5)	105 (46,7)	0,42
RMC				
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	32,9 ± 4,0	33,6 ± 4,1	32,6 ± 3,9	0,05
Índice de massa do VE, g/m ²	51,9 ± 16,8	59,0 ± 18,8	48,9 ± 14,8	<0,001
Índice de VDFVE, mL/m ²	74,7 ± 24,4	82,1 ± 29,0	71,5 ± 21,4	<0,001
Índice de VSFVE, mL/m ²	25,7 ± 22,9	32,2 ± 29,9	22,8 ± 18,3	<0,001
FEVE, %	68,8 ± 13,8	65,1 ± 17,5	70,5 ± 11,5	0,001
Presença de RTG	67 (20,7)	45 (45,5)	22 (9,8)	<0,001
Número médio de segmentos com RTG	4,1 ± 2,5	4,3 ± 2,6	3,6 ± 2,4	0,16

Os valores são números (porcentagens) ou média ± SD. Os valores em **negrito** são <0,05. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; DAC: doença arterial coronariana; RMC: ressonância magnética cardíaca; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; EF: fração de ejeção; RTG: realce tardio com gadolínio; VE: ventrículo esquerdo.

Durante o período médio de seguimento de 50,4±19,2 meses, ocorreram 21 eventos cardíacos graves e 52 ECAM. A Tabela 2 mostra os eventos cardiovasculares em pacientes com e sem isquemia. As curvas de Kaplan-Meier de ambos os grupos são mostradas na Figura 1. Os pacientes com isquemia miocárdica apresentaram taxas significativamente maiores de eventos cardíacos graves (taxa de eventos anuais de 3,8% versus 0,7%, p<0,001) e ECAM (taxa anual de eventos de 7,9% versus 2,7%, p<0,001) do que aqueles sem isquemia.

As análises univariáveis e multivariáveis para prever eventos cardíacos graves e ECAM são apresentadas nas Tabelas 3 e 4, respectivamente. O número de pacientes e eventos foi limitado; portanto, para evitar o potencial de *overfitting*, foram incluídos apenas os preditores mais significativos da análise univariável em qualquer modelo multivariável.

Os preditores mais significativos identificados pela análise univariável para eventos cardíacos graves foram IM prévio, índice de massa do VE, índice do volume diastólico

Tabela 2 – Desfechos dos pacientes

	Total	Isquemia Presente	Isquemia Ausente	HR (IC95%)	Valor de p
Mortalidade por todas as causas	18 (5,6)	10 (10,1)	8 (3,6)	3,13 (1,23, 7,94)	0,02
Mortalidade cardíaca	8 (2,5)	6 (6,1)	2 (0,9)	7,59 (1,53, 37,66)	0,01
Infarto do miocárdio não fatal	18 (5,6)	12 (12,1)	6 (2,7)	5,22 (1,95, 13,94)	0,001
Hospitalização por IC	31 (9,6)	16 (16,2)	15 (6,7)	2,81 (1,38, 5,70)	0,004
AVC isquêmico	9 (2,8)	3 (3,0)	6 (2,7)	1,31 (0,32, 5,25)	0,70
Eventos cardíacos graves ^a	21 (6,5)	14 (14,1)	7 (3,1)	5,25 (2,11, 13,04)	<0,001
ECAM ^b	52 (16,0)	27 (27,3)	25 (11,1)	3,01 (1,75, 5,20)	<0,001

Eventos cardíacos graves: desfechos compostos de mortalidade cardíaca e infarto do miocárdio não fatal. ECAM: desfechos compostos de mortalidade cardíaca, infarto do miocárdio não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral isquêmico. a Cinco pacientes tiveram dois eventos (infarto do miocárdio não fatal e mortalidade cardíaca). b Nove pacientes tiveram mais de um evento (seis pacientes tiveram dois eventos, um paciente teve três eventos e dois pacientes tiveram quatro eventos). Os valores representam o número de pacientes (porcentagens). Os valores em **negrito** são <0,05. IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores.

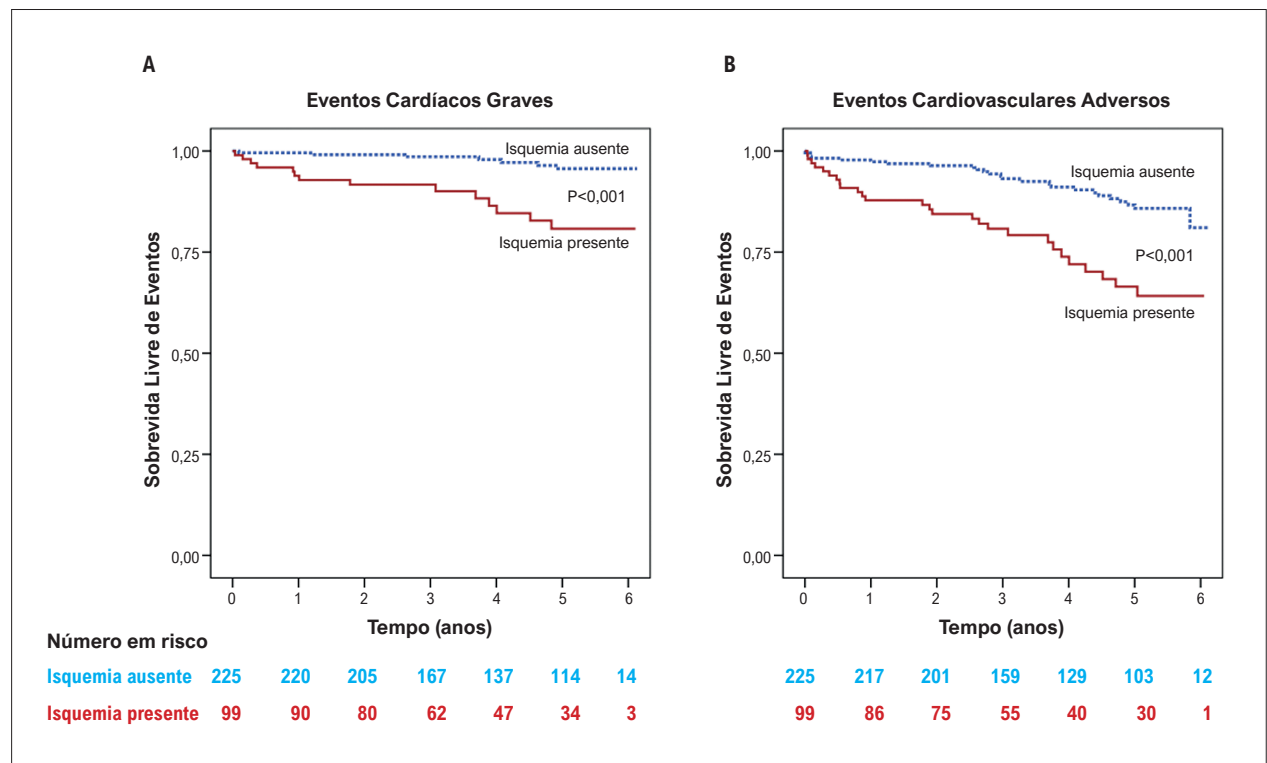


Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier para a incidência de eventos cardíacos graves (A) e ECAM (B). HR: hazard ratio; ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores.

final do VE, isquemia miocárdica e RTG ($p < 0,001$ para todos). Histórico de insuficiência cardíaca, diâmetro do átrio esquerdo, índice de massa do VE, FEVE, isquemia miocárdica e RTG foram os preditores mais significativos para ECAM ($p < 0,001$ para todos).

As análises multivariadas mostraram que IM prévio, índice de massa do VE e isquemia miocárdica foram preditores independentes de eventos cardíacos graves. Para os ECAMs, histórico de insuficiência cardíaca, isquemia

miocárdica e RTG foram preditores independentes. Observe que tanto a presença de isquemia miocárdica (modelo 1) quanto o número de segmentos isquêmicos (modelo 2) foram preditores independentes para eventos cardíacos graves e ECAM.

A Figura 2 mostra valores prognósticos incrementais de dados clínicos e de RMC para prever eventos cardíacos graves e ECAM. Quando o prognóstico foi avaliado de forma hierárquica (somente variáveis

Tabela 3 – Preditores de eventos cardíacos graves

	Análise Univariável		Análise multivariável			
	HR (95% CI)	Valor de p	Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b	
			HR (IC95%)	Valor de p	HR (IC95%)	Valor de p
Sexo masculino	1,26 (0,53, 2,97)	0,59				
Idade, anos	1,01 (0,95, 1,07)	0,70				
Índice de massa corporal, kg/m ²	0,90 (0,81, 1,01)	0,08				
Pressão arterial sistólica	0,99 (0,97, 1,02)	0,63				
Pressão arterial diastólica	0,98 (0,94, 1,02)	0,33				
Frequência cardíaca, bpm	1,01 (0,97, 1,04)	0,71				
Hipertensão	2,57 (0,34, 19,17)	0,36				
Diabetes mellitus	1,21 (0,51, 2,89)	0,67				
Hiperlipidemia	1,06 (0,39, 2,92)	0,90				
DAC estável	2,26 (0,82, 6,19)	0,11				
Infarto do miocárdio prévio	9,36 (2,75, 31,81)	<0,001	6,70 (1,83, 24,49)	0,004	5,90 (1,52, 22,93)	0,01
Histórico de angina típica	2,80 (1,02, 7,65)	0,04				
Histórico de insuficiência cardíaca	2,78 (0,93, 8,30)	0,07				
Acidente vascular cerebral	0,05 (0,00-177,4)	0,46				
Tabagismo atual	1,82 (0,61, 5,41)	0,28				
IECA ou BRA	1,11 (0,46, 2,60)	0,82				
Antiplaquetário	2,09 (0,84, 5,20)	0,11				
Betabloqueador	1,15 (0,48, 2,71)	0,75				
Bloqueador de canais de cálcio	0,96 (0,38, 2,38)	0,94				
Nitrato	3,03 (1,25, 7,33)	0,01				
Estatina	1,46 (0,61, 3,47)	0,39				
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	1,16 (1,06, 1,27)	0,002				
Índice de massa do VE, g/m ²	1,03 (1,02, 1,05)	<0,001	1,04 (1,02, 1,05)	0,001	1,03 (1,02, 1,05)	0,001
Índice de VDFVE, ml/m ²	1,02 (1,01, 1,03)	<0,001				
Índice VSFVE, mL/m ²	1,02 (1,01, 1,03)	0,001				
FEVE, %	0,96 (0,94, 0,99)	0,01				
Presença de isquemia miocárdica	5,25 (2,11, 13,04)	<0,001	3,14 (1,22, 8,07)	0,02	-	-
Extensão da isquemia, por 1 segmento	1,17 (1,09, 1,26)	<0,001	-	-	1,11 (1,02, 1,20)	0,01
Presença de RTG	4,97 (2,11, 11,73)	<0,001				

^a Isquemia miocárdica foi incluída como variável categórica (presença ou ausência). ^b Isquemia miocárdica foi incluída como variável contínua (extensão por segmento). Os valores em **negrito** são <0,05. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; DAC: doença arterial coronariana; RMC: ressonância magnética cardíaca; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; FE: fração de ejeção; RTG: realce tardio com gadolínio; VE: ventrículo esquerdo.

clínicas, clínica+FEVE, clínica+FEVE+isquemia e clínica+FEVE+isquemia+RTG), a presença de isquemia miocárdica demonstrou valor prognóstico incremental sobre as variáveis clínicas e FEVE para ambos os eventos cardíacos graves (Figura 2A) e ECAM (Figura 2B). A adição de RTG forneceu um valor prognóstico adicional para ECAM (Figura 2B). Entretanto, o RTG não apresentou valor prognóstico incremental sobre a isquemia para eventos cardíacos graves (Figura 2A).

Dezoito pacientes morreram durante o seguimento. Dez pacientes morreram de causas não cardíacas (por exemplo, malignidade). Pacientes com isquemia miocárdica apresentaram taxa significativamente maior de mortalidade por todas as causas do que aqueles sem isquemia (Tabela 2). No entanto, não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem isquemia quanto à taxa de mortalidade não cardíaca (HR 1,66, IC 95% 0,47-5,88, p=0,44).

Tabela 4 – Preditores de eventos cardiovasculares adversos maiores

	Análise Univariável		Análise multivariável			
	HR (IC95%)	Valor de p	Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b	
			HR (IC95%)	Valor de p	HR (IC95%)	Valor de p
Sexo masculino	1,15 (0,67, 1,99)	0,61				
Idade, anos	1,05 (1,01, 1,08)	0,02				
Índice de massa corporal, kg/m ²	0,98 (0,92, 1,05)	0,60				
Pressão arterial sistólica	0,99 (0,98, 1,01)	0,43				
Pressão arterial diastólica	0,97 (0,95, 0,99)	0,02				
Frequência cardíaca, bpm	1,01 (0,99, 1,03)	0,30				
Hipertensão	2,11 (0,66, 6,78)	0,21				
Diabetes mellitus	1,21 (0,70, 2,11)	0,50				
Hiperlipidemia	1,17 (0,61, 2,23)	0,64				
DAC estável	1,58 (0,77, 3,24)	0,22				
Infarto do miocárdio prévio	6,13 (2,21, 17,06)	0,001				
Histórico de angina típica	1,43 (0,64, 3,17)	0,38				
Histórico de insuficiência cardíaca	3,70 (1,90, 7,20)	<0,001	3,50 (1,79, 6,82)	0,001	3,32 (1,70, 6,50)	0,001
Acidente vascular cerebral	1,15 (0,36, 3,70)	0,81				
Tabagismo atual	1,62 (0,79, 3,33)	0,19				
IECA ou BRA	1,23 (0,71, 2,11)	0,46				
Antiplaquetário	1,57 (0,90, 2,73)	0,11				
Betabloqueador	1,02 (0,59, 1,77)	0,93				
Bloqueador de canais de cálcio	0,69 (0,37, 1,27)	0,24				
Nitrato	1,87 (1,01, 3,45)	0,04				
Estatina	1,19 (0,69, 2,05)	0,53				
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	1,13 (1,06, 1,20)	<0,001				
Índice de massa do VE, g/m ²	1,03 (1,02, 1,04)	<0,001				
Índice de VDFVE, mL/m ²	1,02 (1,01, 1,03)	<0,001				
Índice VSFVE, mL/m ²	1,02 (1,01, 1,03)	<0,001				
FEVE, %	0,97 (0,95, 0,98)	<0,001				
Presença de isquemia miocárdica	3,01 (1,75, 5,20)	<0,001	1,91 (1,02, 3,59)	0,04	-	-
Extensão da isquemia, por 1 segmento	1,11 (1,06, 1,17)	<0,001	-	-	1,08 (1,01, 1,14)	0,02
Presença de LGE	3,70 (2,13, 6,43)	<0,001	2,64 (1,39, 4,99)	0,003	2,86 (1,58, 5,17)	0,001

^a Isquemia miocárdica foi incluída como variável categórica (presença ou ausência). ^b Isquemia miocárdica foi incluída como variável contínua (extensão por segmento). Os valores em **negrito** são <0,05. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; DAC: doença arterial coronariana; RMC: ressonância magnética cardíaca; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; FE: fração de ejeção; RTG: realce tardio com gadolínio; VE: ventrículo esquerdo.

Discussão

Nossos resultados demonstraram que a isquemia miocárdica utilizando a RMC de perfusão em estresse com adenosina foi um forte e independente preditor de eventos cardíacos graves e ECAM em idosos com DAC conhecida ou suspeita. A RMC em estresse com adenosina também foi viável e segura nessa população.

A maioria das doenças cardiovasculares, incluindo a DAC, aumenta em prevalência e gravidade com a idade.

O diagnóstico, a estratificação de risco e o tratamento da DAC em pacientes idosos permanecem desafiadores. A DAC estável manifesta-se de forma diferente em idosos, sendo dispneia de esforço, fadiga e desconforto abdominal as apresentações mais comuns.³ O envelhecimento e as comorbidades limitam a capacidade de exercício; portanto, o teste de ECG em esteira e a ecocardiografia de esforço são impraticáveis nessa população. Imagens cardíacas de estresse farmacológico, ais como imagem de perfusão nuclear e RMC, são as modalidades

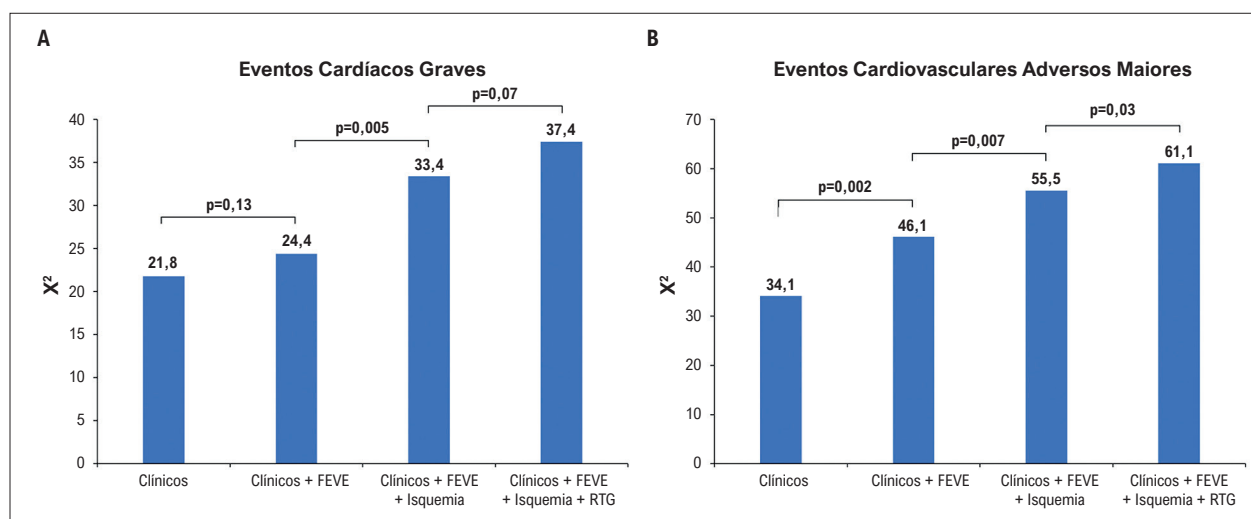


Figura 2 – Valor prognóstico incremental da FEVE, isquemia miocárdica e RTG para eventos cardíacos graves (A) e ECAM (B). Dados clínicos=idade, sexo masculino, infarto do miocárdio prévio e histórico de insuficiência cardíaca. RTG: realce tardio com gadolínio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores.

preferidas; no entanto, dados recentes revelaram acurácia limitada da imagem de perfusão nuclear em comparação com a RMC. Dados de grandes estudos multicêntricos sugeriram que a RMC demonstrou maior sensibilidade do que a imagem de perfusão nuclear para detecção de DAC em homens e mulheres.^{20,21} Diferente da imagem de perfusão nuclear, a RMC não expõe os pacientes à radiação ionizante e oferece precisão e segurança.

A função miocárdica global e regional é um conhecido preditor de gravidade e prognóstico da doença.²² A RMC é considerada o padrão-ouro para avaliação da função ventricular global e uma boa ferramenta para avaliação da função ventricular regional.^{23,24} Idosos têm uma maior prevalência de doenças pulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crônica e isso pode limitar a avaliação pelo ecocardiograma devido a uma janela ecocardiográfica deficiente. A RMC pode avaliar a função cardíaca sem a limitação do plano cardíaco e também avaliar as bordas endocárdicas e epicárdicas sem suposições geométricas. Pacientes idosos podem ser mais vulneráveis a eventos adversos durante ou após a RMC (por exemplo, arritmia ou hipotensão) devido à alta prevalência de comorbidades. A aplicabilidade e a segurança da RMC em estresse foram determinadas em pacientes com mais de 70 anos, com resultados mostrando que a RMC em estresse realizada em pacientes idosos foi segura e bem tolerada.^{9,10} Nossos resultados confirmaram que a RMC em estresse com adenosina foi segura em idosos sem eventos adversos graves como morte, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral durante ou imediatamente após os exames de RMC.

Inúmeros estudos demonstraram o valor prognóstico da RMC em pacientes com DAC conhecida ou suspeita.⁵⁻⁸ Entretanto, a média de idade dos pacientes nesses estudos foi de 60-65 anos, sem avaliação específica de idosos. Pezel et al. relataram o valor prognóstico da RMC de perfusão em estresse com dipiridamol em 754 pacientes idosos acima de 75 anos com suspeita de DAC.¹⁰ Em seu estudo, 20% dos

pacientes apresentaram evidência de isquemia induzível, enquanto 9,4% tinham RTG. Os autores determinaram que a presença de isquemia miocárdica estava associada à ocorrência de ECAM, incluindo morte cardíaca e IM não fatal.¹⁰ Nosso estudo, que incluiu pacientes com DAC estável conhecida e IM prévio, observou que 30,5% dos pacientes tinham isquemia induzível e 20,7% tinham RTG. A prevalência de isquemia miocárdica em nosso estudo foi comparável a relatos anteriores que incluíram pacientes com DAC conhecida.^{5,7} De maneira similar, pacientes com isquemia induzível em nosso estudo demonstraram FEVE menor e maior prevalência de RTG do que aqueles sem isquemia miocárdica.⁵⁻⁷

Nossos resultados indicaram que pacientes com isquemia induzível apresentaram taxas significativamente maiores de eventos cardíacos graves e ECAM do que aqueles sem isquemia. A isquemia miocárdica também foi um preditor independente de eventos cardíacos graves e ECAM. Em contraste, pacientes sem isquemia miocárdica apresentaram um risco significativamente menor de eventos cumulativos (<1% ao ano para eventos cardíacos graves). Esses achados concordaram com os de Pezel et al.¹⁰

O RTG é um método bem validado para detectar cicatrizes miocárdicas e fibrose.²⁵ Padrões cicatriciais específicos correspondentes a IM e várias cardiomiopatias não isquêmicas são úteis para o diagnóstico.^{25,26} Diretrizes recentes destacaram a importância da imagem da fibrose miocárdica por RMC.^{14,27} Uma proporção significativa de pacientes com DAC estável apresenta função sistólica do VE normal. A presença de RTG também demonstrou seu valor prognóstico em pacientes com FEVE e movimento da parede normais.²⁸ Similar ao nosso estudo, a função sistólica do VE foi preservada. O RTG foi detectado em 20,7% dos pacientes, e foi um preditor independente de ECAM. Além disso, dada a proporção muito pequena de pacientes com histórico de IM (<2%), nossos dados

também demonstraram uma prevalência compatível de 'IM não reconhecido' (19,7%) em comparação com dados anteriores.^{3,29-33} O IM não reconhecido não é uma condição incomum, com uma prevalência de aproximadamente 10-40% dos pacientes com DAC conhecida ou suspeita.^{3,29-33} A RMC-RTG melhorou a detecção de pequenas lesões causadas por IM (até 1 g), que não originam ondas Q no ECG.^{29,30,33} Além disso, estudos recentes demonstraram consistentemente que o IM não reconhecido utilizando RMC-LGE estava independentemente associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares.^{29,30,33}

Limitações

Várias limitações do presente estudo devem ser consideradas. Primeiramente, a metodologia do estudo foi retrospectiva e, portanto, alguns fatores de confusão não puderam ser totalmente eliminados. Em segundo lugar, o protocolo de estresse adquiriu apenas três cortes de eixo curto para detectar isquemia miocárdica e pode ter subestimado o defeito de perfusão em algumas áreas pequenas (em comparação com quatro ou cinco cortes de eixo curto). Em terceiro lugar, o presente estudo teve uma taxa de eventos relativamente baixa, enquanto algum grau de *overfitting* pode ter ocorrido nas análises multivariáveis. Por fim, não fornecemos informações sobre a adequação da terapia médica após a RMC em estresse que poderia afetar o prognóstico.

Conclusões

A RMC em estresse com adenosina é segura e mostra valor prognóstico em idosos com DAC conhecida ou suspeita.

Referências

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
2. Yazdanyar A, Newman AB. The Burden of Cardiovascular Disease in the Elderly: Morbidity, Mortality, and Costs. *Clin Geriatr Med*. 2009;25(4):563-77. doi: 10.1016/j.cger.2009.07.007.
3. Duprez DA. Angina in the Elderly. *Eur Heart J*. 1996;17(Suppl G):8-13. doi: 10.1093/eurheartj/17.suppl_g.8.
4. Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND 3rd, Ades PA, Burke GL, Manolio TA. Prevalence, Predisposing Factors, and Prognosis of Clinically Unrecognized Myocardial Infarction in the Elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):119-26. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00524-0.
5. Vincenti G, Masci PG, Monney P, Rutz T, Hugelshofer S, Gaxherri M, et al. Stress Perfusion CMR in Patients with Known and Suspected CAD: Prognostic Value and Optimal Ischemic Threshold for Revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5):526-37. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.02.006.
6. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Stress Tests: Adenosine Stress Perfusion and Dobutamine Stress Wall Motion Imaging. *Circulation*. 2007;115(13):1769-76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652016.
7. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic Value of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Known or

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Sr. Dittapol Muntham, M.S., e à Srta. Michele A. Parker, M.S., por sua assistência estatística.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yodying Kaolawanich, Thananya Boonyasirinant. Obtenção de dados e Análise estatística: Yodying Kaolawanich.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Siriraj Institutional Review Board sob o número de protocolo 778/2559 (EC3) COA no. Si 782/2016. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

- Suspected Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):826-38. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.080.
8. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Shah DJ, Debs D, et al. Prognostic Value of Vasodilator Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Multicenter Study With 48 000 Patient-Years of Follow-up. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):256-64. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0035.
9. Ashrafpoor G et al. Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Elderly Patients [abstract]. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(Suppl 1):102. doi: 10.1186/1532-429X-13-S1-P102.
10. Pezel T, Sanguineti F, Kinnel M, Hovasse T, Garot P, Untersee T, et al. Prognostic Value of Dipyridamole Stress Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance in Elderly Patients >75 years with Suspected Coronary Artery Disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(8):904-11. doi: 10.1093/ehjci/jeaa193.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehj151.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-80. doi: 10.2337/dc14-S014.

13. Stone NJ, Robinson JG, 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.
14. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease: The Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehd296.
15. Grobner T, Prischl FC. Gadolinium and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Kidney Int*. 2007;72(3):260-4. doi: 10.1038/sj.ki.5002338.
16. Kramer CM, Barkhausen J, Buicciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CMR) Protocols: 2020 Update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):17. doi: 10.1186/s12968-020-00607-1.
17. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized Image Interpretation and Post-processing in Cardiovascular Magnetic Resonance - 2020 Update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):19. doi: 10.1186/s12968-020-00610-6.
18. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. A Statement for Healthcare Professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42. doi: 10.1161/hc0402.102975.
19. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(9):1021-34. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.048.
20. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance and Single-photon Emission Computed Tomography for Diagnosis of Coronary Heart Disease (CE-MARC): A Prospective Trial. *Lancet*. 2012;379(9814):453-60. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61335-4.
21. Schwitler J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial: Perfusion-cardiac Magnetic Resonance vs. Single-photon Emission Computed Tomography for the Detection of Coronary Artery Disease: A Comparative Multicentre, Multivendor Trial. *Eur Heart J*. 2013;34(10):775-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehs022.
22. Cicala S, de Simone G, Roman MJ, Best LG, Lee ET, Wang W, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Wall-motion Abnormalities in Adults without Clinically Recognized Cardiovascular Disease: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2007;116(2):143-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652149.
23. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy Reproducibility of Right Ventricular Volumes, Function, and Mass with Cardiovascular Magnetic Resonance. *Am Heart J*. 2004;147(2):218-23. doi: 10.1016/j.ahj.2003.10.005.
24. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, et al. Comparison of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes in Heart Failure by Echocardiography, Radionuclide Ventriculography and Cardiovascular Magnetic Resonance; are they Interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21(16):1387-96. doi: 10.1053/euhj.2000.2011.
25. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002. doi: 10.1161/01.cir.100.19.1992.
26. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Non-ischaemic Cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1461-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehi258.
27. 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.
28. Krittayaphong R, Saiviroonporn P, Boonyasirinant T, Udompanturak S. Prevalence and Prognosis of Myocardial Scar in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease and Normal Wall Motion. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):2. doi: 10.1186/1532-429X-13-2.
29. Kwong RY, Korlakunta H. Diagnostic and Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Assessing Myocardial Viability. *Top Magn Reson Imaging*. 2008;19(1):15-24. doi: 10.1097/RMR.0B013e31817d550c.
30. Kim HW, Klem I, Shah DJ, Wu E, Meyers SN, Parker MA, et al. Unrecognized non-Q-wave Myocardial Infarction: Prevalence and Prognostic Significance in Patients with Suspected Coronary Disease. *PLoS Med*. 2009;6(4):e1000057. doi: 10.1371/journal.pmed.1000057.
31. Kehl DW, Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA. Prognostic Value of Electrocardiographic Detection of Unrecognized Myocardial Infarction in Persons with Stable Coronary Artery Disease: Data from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(4):359-66. doi: 10.1007/s00392-010-0255-2.
32. Pride YB, Piccirillo BJ, Gibson CM. Prevalence, Consequences, and Implications for Clinical Trials of Unrecognized Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2013;111(6):914-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.042.
33. Nordenskjöld AM, Hammar P, Ahlström B, Bjerner T, Duvernoy O, Lindahl B. Unrecognized Myocardial Infarction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging is Associated with Adverse Long-term Prognosis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200381. doi: 10.1371/journal.pone.0200381.



Ressonância Magnética Cardíaca de Estresse em Idosos: Fornece as Respostas?

Stress CMR in the Elderly: Does It Provide the Answers?

Vera Vaz Ferreira¹  e Boban Thomas² 

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central,¹ Lisboa – Portugal

Heart Center, Hospital Cruz Vermelha Portuguesa,² Lisboa – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Valor Prognóstico da Imagem de Ressonância Magnética Cardíaca de Perfusão em Estresse com Adenosina em Idosos com Doença Arterial Coronariana Conhecida ou Suspeita

‘A vida é a arte de tirar conclusões suficientes de premissas insuficientes’

Samuel Butler

Após o ensaio clínico ISCHEMIA, apesar do debate em curso, os médicos precisam contemplar todas as estratégias para pacientes com doença cardíaca isquêmica crônica estável (DCICE).¹ O manejo da DCICE tem dois objetivos – melhorar o prognóstico e/ou aliviar os sintomas. A maioria dos estudos demonstrou que a revascularização oferece maior alívio de sintomas comparativamente com a terapêutica médica otimizada isoladamente, mas dados sobre os hard outcomes ainda são escassos. Portanto, é importante melhorar nossas ferramentas de tomada de decisão clínica na seleção de pacientes para revascularização. Isso se torna particularmente importante quando selecionamos pacientes idosos para revascularização, porque a relação risco-benefício é provavelmente mais tênue do que em uma coorte mais jovem. Os idosos apresentam dificuldades na avaliação da DCICE por múltiplos motivos. Um refinamento é a seleção adequada do método de avaliação da DCICE. Existe uma panóplia de técnicas não invasivas de imagem, incluindo tomografia computadorizada cardíaca, ecocardiografia, técnicas de medicina nuclear e ressonância magnética cardíaca (RMC). Combinar o paciente certo e o método certo de avaliação seguido da estratégia terapêutica certa melhora os resultados. Na medicina clínica, o importante não é o quanto fazemos, mas o quão bem nossos pacientes se saem depois do que fazemos.

A RMC de perfusão de estresse é um recurso valioso com alto valor preditivo negativo naqueles que não apresentam defeitos de perfusão, independentemente da presença ou ausência de doença arterial coronariana.² Existem poucos estudos sobre o valor prognóstico da RMC de perfusão

de estresse com adenosina em pacientes idosos com ou sem DCICE estabelecida. O estudo de Boonyasirinant e Kaolawanich,³ embora não seja o primeiro, é uma adição bem-vinda ao repositório de literatura existente que fornece uma razão convincente para o uso de RMC de estresse para a avaliação de isquemia agora abordando a faixa etária idosa.³ Seus achados demonstram que, embora os dados clínicos tenham sido combinados com informações sobre a função ventricular esquerda, nenhum valor incremental foi observado em comparação com os dados clínicos isolados na previsão de eventos cardíacos graves. A presença de isquemia detectada pela RMC ajudou a prever eventos de modo significativamente melhor. O poder preditivo não foi aumentado com a adição de informação do realce tardio com gadolínio. Esteban-Fernandez et al. verificaram que pacientes idosos com grau moderado ou grave de isquemia na RMC de estresse têm maior risco de ter um evento durante o seguimento.⁴ Juntos, esses dois estudos fornecem evidências para o uso da RMC de estresse com adenosina na previsão de resultados em pacientes idosos. Uma característica notável de ambos os estudos é a ausência de eventos adversos significativos de adenosina. No entanto, o ensaio clínico ISCHEMIA refletiu a disponibilidade limitada de equipamentos e experiência, onde a RMC foi o método menos escolhido para avaliar a isquemia (5%), refletindo a prática do mundo real.

Como quase todos os estudos significativos em medicina cardiovascular, a escolha dos desfechos é discutível. Este estudo definiu eventos cardíacos graves como infarto do miocárdio não fatal e mortalidade cardíaca. Com a terapia atual, a maioria dos infartos do miocárdio não é fatal, e as definições em evolução de infarto do miocárdio o tornam um alvo móvel. Em segundo lugar, embora todos tentemos usar a medicina baseada em evidências como base de nossa prática clínica, precisamos lembrar que a medicina é essencialmente um negócio de varejo, como observado eloquentemente por Atul Gawande.⁵ Como tratamos cada paciente individualmente e não a população em si, a significância estatística nem sempre é sinônimo de relevância clínica para o paciente individual.

Outro ponto importante a ser lembrado é que o risco de eventos cardíacos adversos, inerente à presença de marcadores como isquemia, pode ser amenizado com TMI adequada. Nenhuma informação clara sobre a terapia usada nos dois grupos é fornecida. Notou-se uma diferença muito significativa nas taxas de tabagismo entre aqueles com e sem isquemia. Embora não seja estatisticamente significativo para

Palavras-chave

Espectroscopia de Ressonância Magnética/métodos; Doença Arterial Coronariana/cirurgia; Idoso; Diagnóstico por Imagem/tendências; Teste de Esforço/métodos

Correspondência: Boban Thomas •

Hospital da Cruz Vermelha - R. Duarte Galvão No 54, 1500-048 Lisboa - Portugal
E-mail: bobantho@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220385>

ser inserido no modelo, os médicos sabem como o tabagismo continuado contribui para os eventos clínicos. Na prática clínica do mundo real, a imagem geralmente é solicitada quando a revascularização é contemplada naqueles com DCICE conhecida e não necessariamente para estratificar o risco dos pacientes. Nenhuma técnica de imagem para avaliar DCICE é o

santo graal, e todas são essencialmente complementares. Com o envelhecimento da população mundial, devemos buscar as melhores formas de avaliar e gerenciar a DCICE.

O Dr. Thomas atuou como Consultor do Centro de Coordenação Clínica do estudo ISCHEMIA no NYU Langone Medical Center.

Referências

1. Thomas B, Hassan I. The wisdom in ISCHEMIA. *Indian Heart J.* 2020;72(6):623–4. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.11.001
2. Pezel T, Silva LM, Bau AA, Teixeira A, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR. What Is the Clinical Impact of Stress CMR After the ISCHEMIA Trial? *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(683434):1–11. doi: 10.3389/fcvm.2021.683434.
3. Kaolawanich Y e Boonyasirinant T. Prognostic Value of Adenosine Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Older Adults with Known or Suspected Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(1):97-106.
4. Esteban-Fernández A, Bastarrika G, Castanon E et al. Prognostic role of stress cardiac magnetic resonance in the elderly. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(3):241–7. doi: 10.1016/j.rec.2019.02.007.
5. Gawande A. *The Checklist Manifesto.* New York: Metropolitan Books of Henry Holt and Company LLC; London:Profile Books; 2010. ISBN:9781846683138



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

Medicina de Precisão: A Tomografia por Emissão de Pósitrons com 18F-FDG pode Identificar Fenótipos de Cardiotoxicidade?

Precision Medicine: Can 18F-FDG PET Detect Cardiotoxicity Phenotypes?

Claudio Tinoco Mesquita^{1,2,3} e Maria Fernanda Rezende³

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Vitória e Samaritano da Barra,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Aumento de Captação Cardíaca de 18F-FDG Induzida por Quimioterapia em Pacientes com Linfoma: Um Marcador Precoce de Cardiotoxicidade?

A publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia do artigo de Dourado et al.¹ deve ser vista com bastante interesse por cardiologistas que buscam a Medicina de Precisão. Neste estudo, os autores, em setenta pacientes com linfoma, a intensidade de captação de 2-[18F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose (18F-FDG) pelo miocárdio por tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada (PET/CT) antes, durante e após quimioterapia. Os autores observaram progressivo aumento do metabolismo de glicose no ventrículo esquerdo do PET/CT basal para o PET/CT intermediário, e desse para o PET/CT pós-terapia. Mais da metade dos pacientes analisados demonstraram um aumento $\geq 30\%$ na intensidade de captação de glicose, conforme medida pelo SUV máxima no ventrículo esquerdo. Os autores inferem que o PET/CT é capaz de avaliar de modo confiável a intensidade de captação de 18F-FDG em pacientes com linfoma durante e após quimioterapia. Mais do que isto, os autores conseguiram identificar um grupo de pacientes em que a quimioterapia causou maior repercussão metabólica no ventrículo esquerdo.¹ Esses achados podem contribuir para uma estratégia de identificação precoce de pacientes com maior sensibilidade à toxicidade cardíaca das drogas empregadas e de definição, de modo mais personalizada, de medidas de prevenção dos danos irreversíveis ao coração.

A Medicina de Precisão é comumente definida como uma abordagem para tratamento e prevenção de doenças que leva em consideração a variabilidade individual e a manifestação da doença em cada indivíduo. Para que isso ocorra de modo adequado, é necessário que se identifiquem mecanismos específicos de desenvolvimento das doenças e pontos-chaves para implementação de abordagens eficazes.² Esse processo, é conhecido como fenotipagem profunda, onde se identificam fenótipos subjacentes (endótipos) ao fenótipo comum inicial, permitindo um melhor direcionamento de abordagens terapêuticas.³

Palavras-chave

Cintilografia; Tomografia por Emissão de Pósitrons, Toxicidade

Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita •

Faculdade de Medicina – Universidade Federal Fluminense – Rua Marquês do Paraná, 303 CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br

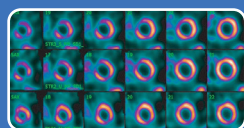
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220393>

O 18F-FDG é uma sonda molecular sensível, capaz de avaliar tanto a expressão aumentada da captação de glicose em células tumorais viáveis como monitorar a efetividade da resposta terapêutica ao tratamento do câncer. Borde et al.⁴ foram um dos primeiros a demonstrar o impacto da toxicidade das antraciclina na captação de FDG em um grupo de pacientes com aumento considerável da concentração do traçador após o tratamento. Os autores especularam que a dose de adriamicina administrada tenha atingido o limite individual e levou à ativação da via NRG-erb com aumento da utilização de glicose pelos miócitos. Estudos experimentais com uso de radioterapia na área cardíaca mostraram que a alta captação de FDG em um campo irradiado parece estar associada ao dano na microcirculação relacionada à lesão mitocondrial.⁵

No recente Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁶ a técnica do PET-CT com 18F-FDG é mencionada no diagnóstico da cardiotoxicidade induzida pelos inibidores dos checkpoints imunológicos, visto que permite detectar e avaliar a extensão e até mesmo quantificar o processo inflamatório de diversas afecções cardiovasculares, tais como miocardite, pericardite e vasculites.⁶ Além do PET CT com 18F-FDG, existem muitas outras aplicações da medicina nuclear na avaliação da toxicidade do câncer ao coração. Na figura 1 podemos observar que a lista de aplicações da medicina nuclear está progressivamente aumentando, incluindo não somente exames para avaliação da função sistólica e diastólica ventricular (que só ficam anormais em fases mais avançadas do dano cardíaco), como também exames que avaliam processos mais sensíveis do coração como a perfusão, a inervação e o metabolismo da célula cardíaca.

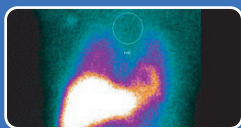
Em suma, a medicina de precisão é um caminho de grande importância para a medicina atual. Como no exemplo do estudo de Dourado et al.,¹ em que se encontrou um perfil molecular de resposta ao tratamento quimioterápico para um grupo de pacientes, acreditamos que também será individualizada, futuramente, a abordagem preventiva e terapêutica na cardio-oncologia. Alguns estudos experimentais têm sugerido que abordagens não-farmacológicas, como atividade física regular, podem ser úteis na prevenção da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia, e que poderiam ser orientadas de modo mais preciso com a correta identificação dos pacientes em maior risco.⁷ Desta forma, a estratificação de pacientes e a compreensão das suas respostas celulares e bioquímicas aos diversos tratamentos permitirá uma abordagem personalizada, reduzindo a morbidade e aumentando as chances de bons desfechos do tratamento.

Minieditorial



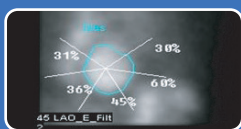
Anormalidades de Perfusão Miocárdica

- Gated SPECT com 99mTc-MIBI
- PET CT com 82Rb ou 13N-NH3



Alterações na Inervação Simpática Cardíaca

- 123I-Metaiodobenzilguanidina (MIBg)



Alterações da Função Sistólica e Diastólica Cardíaca

- Gated SPECT com 99mTc-MIBI ou Ventriculografia radionuclídica com 99mTc
- PET CT com 82Rb ou 13N-NH3



Alterações do Metabolismo Miocárdico

- PET-CT com 18F-Fluorodesoxiglicose

Figura 1 – Principais aplicações da Medicina Nuclear na Detecção e Acompanhamento da Toxicidade Cardíaca do Tratamento do Câncer. MIBI: sestamibi; Rb: Rubídio; PET-CT: Tomografia por emissão de pósitrons acoplada com tomografia computadorizada; SPECT: Tomografia computadorizada de emissão de fóton único; NH3: amônia; Tc: Tecnécio.

Referências

1. Dourado MLC, Dompieri LT, Leitão GM, Mourato FA, Santos RGC, Almeida Filho PJ, et al. Aumento de Captação Cardíaca de 18F-FDG Induzida por Quimioterapia em Pacientes com Linfoma: Um Marcador Precoce de Cardiotoxicidade? Arq Bras Cardiol. 2022;118(6):1049-58. doi: 10.36660/abc.20210463.
2. Dreyfuss AD, Bravo PE, Koumenis C, Ky B. Precision Cardio-Oncology. J Nucl Med. 2019;60(4):443-50. doi: 10.2967/jnumed.118.220137.
3. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. Circ Res. 2018;122(9):1302-15. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310782.
4. 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/wjrv.4.i5.220.
5. Yan R, Song J, Wu Z, Guo M, Liu J, Li J, et al. Detection of Myocardial Metabolic Abnormalities by 18F-FDG PET/CT and Corresponding Pathological Changes in Beagles with Local Heart Irradiation. Korean J Radiol. 2015;16(4):919-28. doi: 10.3348/kjr.2015.16.4.919.
6. Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(4):845-909. doi: 10.36660/abc.20200266.
7. Souza FR, Campos C, Lopes LTP, Rodrigues CM, Gonçalves DLN, Beletti ME, Mantovani MM, et al. Physical Training Improves Cardiac Structure and Function of Rats After Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. Int. J. Cardiovasc. Sci. 2022. Ahead of print. doi: 10.36660/ijcs.20210095.



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

Riociguat: Uma Alternativa para Tratar a Hipertensão Pulmonar

Riociguat: An Alternative to Treat Pulmonary Hypertension

Gisele Zapata-Sudo¹ 

Instituto de Ciências Biomédicas e Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, 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

Nos últimos anos, avanços significativos foram alcançados no conhecimento da patologia da hipertensão pulmonar (HP), o que foi realizado em um esforço de pesquisa para identificar novas estratégias de tratamento. Entre os 5 subgrupos clínicos da HP, a mais comum é a hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática, associada ao aumento da morbidade e mortalidade.¹ Capacidade de exercício, classe funcional da OMS, valores hemodinâmicos, achados de imagem e biomarcadores de disfunção miocárdica são parâmetros utilizados para prever a sobrevida de pacientes com HP.² Este é um grande desafio clínico; a melhora da qualidade de vida dos pacientes e a variabilidade entre as terapias pioram porque se espera uma decisão adequada do profissional de saúde, pois pode afetar o resultado. O diagnóstico rápido é essencial e pode justificar que todos os pacientes com diagnósticos suspeitos sejam encaminhados a um centro especializado. O diagnóstico rápido é essencial e pode justificar que todos os pacientes com diagnósticos suspeitos sejam encaminhados a um centro especializado. O tratamento depende da classificação da HP, incluindo principalmente as drogas específicas isoladas ou em combinação que têm como alvo os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i),³ estimuladores solúveis da guanilato ciclase (GCs), antagonistas do receptor de endotelina, análogos de prostaciclina e agonistas do receptor de prostaciclina que interferem na disfunção vascular das artérias pulmonares.⁴ Como a HAP é uma doença que inclui vasoconstrição de arteríolas pré-capilares e lesões obstrutivas, hiperproliferativas e vasculares, essas drogas não têm como alvo o remodelamento vascular e certamente não melhoram a função cardíaca. Assim, é essencial a busca de vasodilatadores pulmonares que interfiram nestas relevantes vias moleculares.⁵

Na edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Spilimbergo et al.,⁶ relatam um estudo de acompanhamento no qual pacientes com HP foram tratados com um estimulante do GCs, riociguat, que é aprovado para o tratamento da HAP

porque aumenta a via do GMP cíclico do óxido nítrico (NO). Os autores descrevem a evolução dos casos vivos ao longo de 3 anos, com foco na HAP (tipo 1) e HP tromboembólica crônica (HPTEC, tipo 4). O riociguat aumenta a atividade do GCs, que é o receptor intracelular do NO, que tem efeitos vasodilatadores e antiproliferativos nos vasos sanguíneos, incluindo as artérias pulmonares. Considerando a coorte de 31 pacientes, 32% estavam em classe funcional II da OMS e esse valor aumentou para 71% após 3 anos de tratamento com riociguat. Os autores destacam que o riociguat interferiu no processo da doença porque a maioria dos pacientes tratados com riociguat demonstrou parâmetros de risco estáveis ou melhores em 3 anos de seguimento. Anteriormente, Ghofrani et al.,⁷ demonstraram que o riociguat, por meio da ativação direta do GCs, promoveu aumento do GMP cíclico e consequentemente vasodilatação pulmonar, e sua administração 3 vezes ao dia em pacientes com HAP melhorou as concentrações séricas de peptídeo natriurético tipo N terminal pro B (NT-proBNP), tempo para piora clínica e classe funcional da OMS.⁷ A redução dos níveis de NT-proBNP não foi observada por Spilimbergo et al.,⁶ possivelmente explicada pelo pequeno número de pacientes incluídos no estudo. Da mesma forma, em 2015, o estudo CHEST-2 descreveu que a administração prolongada de riociguat em pacientes com HPTEC melhorou o exercício e a capacidade funcional.^{8,9} Todas as classes de agentes específicos para HP são caras e não proporcionam a cura, mas reduzem a internação hospitalar e melhoram a capacidade funcional. O riociguat pode ser uma opção alternativa para pacientes com HAP que não respondem ao tratamento com PDE5i9, pois pode estimular GCs independentemente do NO.¹⁰

Há fortes evidências que sugerem que o riociguat é uma intervenção promissora para melhorar o prognóstico de pacientes com HP.

Palavras-chave

Hipertensão Pulmonar/terapia; Hipertensão Pulmonar/fisiopatologia; Ativadores de Enzimas/uso terapêutico; Riociguat/uso terapêutico; Pirazóis/uso terapêutico; Pirimidinas/uso terapêutico

Correspondência: Gisele Zapata-Sudo •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Av. Carlos Chagas Filho, 373.

CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: gsudo@icb.ufrj.br, gzsudo@gmail.com

Artigo recebido em 22/04/2022, revisado em 25/05/2022,

aceito em 25/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220305>

Referências

1. Fernandes CJ, Calderaro D, Assad APL, Salibe-Filho W, Kato-Morinaga LT, et al. Atualização no Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Oct;117(4):750-64. doi: 10.36660/abc.20200702.
2. Mandras AS, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(9):1978-88. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.039.
3. Schwartzmann, P. Sildenafil como terapia adequada de transplante cardíaco para insuficiência cardíaca avançada associada à hipertensão pulmonar fixa. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Feb;116(2):227-8. doi: 10.36660/abc.20200631.
4. Humbert M, Ghofrani HA. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2016;71:73-83. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207170.
5. Thenappan T, Ormiston ML, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management *BMJ.* 2018;360:j5492. doi: 10.1136/bmj.j5492.
6. Spilimbergo FB, Assmann TS, Bellon M, Hoscheidt LM, Caurio CFB, Puchalski M, et al. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators (Riociguat) in Pulmonary Hypertension: Data from Real-Life Clinical Practice in a 3-Year Follow-Up. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(6):1059-1066.
7. Ghofrani HÁ, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):330-40. doi: 10.1056/NEJMoa120965
8. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J.* 2015;45(5):293-302. doi: 10.1183/09031936.00087114
9. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(6):573-84. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30532-4
10. Boutou AK, Pitsiou G. Treatment of pulmonary hypertension with riociguat: a review of current evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(10):1145-55. doi: 10.1080/14656566.2020.1727446



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

Os Melhores Artigos do Ano 2021 nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e na Revista Portuguesa de Cardiologia

2021 Top 10 Articles in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia and the Revista Portuguesa de Cardiologia

Ricardo Fontes-Carvalho,^{1,2*} Gláucia Maria Moraes de Oliveira,^{3,4*} Pedro Gonçalves-Teixeira,^{1,2} Carlos Eduardo Rochitte,^{5,6} Nuno Cardim⁷

* Ambos os autores contribuíram igualmente para este artigo

Departamento de Cardiologia – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho,¹ Vila Nova de Gaia/Espinho – Portugal

Cardiovascular Research Center (Unic), Faculty of Medicine, University of Porto,² Porto, Portugal

Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio de Janeiro,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração Edson Saad – Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração (InCor) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCOR),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital da Luz,⁷ Lisboa – Portugal

Introdução

Anualmente, a Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC) e os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC) têm publicado em conjunto um artigo especial com a seleção dos seus melhores trabalhos originais.¹⁻³ Ao longo dos anos, foi possível observar a grande qualidade das publicações nas duas revistas, o que mostra o dinamismo da investigação cardiovascular nos países de língua portuguesa.

Dando seguimento a essa “tradição”, os corpos editoriais da RPC e dos ABC voltaram a se reunir para selecionar a lista dos seus dez melhores artigos publicados em 2021 (Tabelas 1 e 2). Mais uma vez, o ano de 2021 foi marcado pelo impacto da pandemia de COVID-19. Contudo, as duas revistas publicaram excelentes trabalhos em todas as áreas da Medicina Cardiovascular, desde a prevenção cardiovascular até à insuficiência cardíaca, incluindo uma primorosa seleção de artigos sobre a pandemia de COVID-19 nas populações brasileira e portuguesa. Cabe ressaltar que a tarefa de eleger os melhores trabalhos publicados ao longo de cada ano é complexa, devido à elevada qualidade das publicações em ambos os periódicos.

A seguir, apresentamos uma lista dos dez melhores artigos em cada revista e sua breve descrição, assim como as suas principais implicações para o diagnóstico, o tratamento e o entendimento da doença cardiovascular. Visando à melhor compreensão dos assuntos, os artigos foram agrupados e são apresentados de acordo com quatro temas gerais.

Palavras-chave

Brasil; Cooperação Técnica/tendências; Disseminação da Informação; Doenças Cardiovasculares; Fator de Impacto.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Av. Pedro Calmon, 550.

CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 25/04/2022, revisado em 24/05/2022, aceito em 24/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220312>

COVID-19 e suas consequências

Os anos de 2020 e 2021 foram marcados pelo enorme impacto da pandemia de COVID-19 nos cuidados de saúde. Em estudo publicado na RPC, Mesquita et al.⁴ analisaram a prevalência e o impacto prognóstico das arritmias cardíacas em pacientes hospitalizados por COVID-19. Foi utilizado um registro da Associação Portuguesa de Arritmologia, Pacing e Eletrofisiologia com dados provenientes de 20 hospitais portugueses, relativos a 692 pacientes internados devido à COVID-19. Foi observado que, naquela população de pacientes, ocorreram eventos arritmicos em 11,7%. As arritmias mais frequentes foram a fibrilação e o flutter atriais (FFA - 62,5%). Dois pacientes (3,1%) apresentaram taquicardia ventricular e 17 (26,6%) apresentaram taquicardia supraventricular paroxística. De forma surpreendente, nenhum desses pacientes teve complicações importantes decorrentes do evento arritmico (ou morte de causa arritmica), apesar de se tratar de um grupo com COVID-19 mais grave e que apresentava muitas comorbidades, e maior frequência de instabilidade hemodinâmica e/ou disfunção multiorgânica. Apesar de 76,6% dos pacientes com eventos arritmicos estarem sob medicação que aumenta o intervalo QT (ritonavir/lopinavir, hidroxicloroquina ou azitromicina), apenas sete (10,9%) apresentaram um intervalo QTc prolongado (variando entre 480ms e 596 ms).⁴ Desse estudo pode-se concluir que a incidência de arritmias cardíacas é alta nos pacientes hospitalizados por COVID-19, mas elas não se associaram a aumento da mortalidade cardíaca, embora ocorram com frequência naqueles com doença mais grave e com disfunção multiorgânica. A incidência de arritmias ventriculares foi baixa apesar de os pacientes estarem medicados com terapêuticas que prolongam o intervalo QT.

Estudo observacional avaliou a taxa de mortalidade por parada cardiorrespiratória (PCR) em relação ao número total de atendimentos domiciliares notificados pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, em março de 2018, 2019 e 2020. Observou-se aumento numérico gradativo da taxa de óbitos domiciliares por PCR para o total de atendimentos pelo SAMU e aumento proporcional de 33% dos óbitos domiciliares em março de 2020, mês do início da pandemia de COVID-19. A maioria dos pacientes (63,8%) tinha 60 anos ou mais e cerca de 87% dos casos de PCR notificados foram associados com

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Lista com a seleção dos dez melhores artigos publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia em 2021

Links	Autor e título do artigo
https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-117-01-0091/0066-782X-abc-117-01-0091.x44344.pdf	Alves et al. Relação entre Resposta Imune Inata do Receptor Toll-Like-4 (TLR-4) e o Processo Fisiopatológico da Cardiomiopatia da Obesidade Relationship between Innate Immune Response Toll-Like Receptor 4 (TLR-4) and the Pathophysiological Process of Obesity Cardiomyopathy
https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-116-06-1091/0066-782X-abc-116-06-1091.x44344.pdf	Morais et al. Performance Diagnóstica da FFR por Angiotomografia de Coronárias através de Software Baseado em Inteligência Artificial Diagnostic Performance of a Machine Learning-Based CT-Derived FFR in Detecting Flow-Limiting Stenosis
https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-116-03-0466/0066-782X-abc-116-03-0466.x44344.pdf	Matos et al. O Escore Gensini e a Carga Trombótica Adicionam Valor Preditivo ao Escore SYNTAX na Detecção de No-Reflow após Infarto do Miocárdio Gensini Score and Thrombus Burden Add Predictive Value to the SYNTAX Score in Detecting No-Reflow after Myocardial Infarction
https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-117-05-0944/0066-782X-abc-117-05-0944.x44344.pdf	Santos et al. Mortalidade por Insuficiência Cardíaca e Desenvolvimento Socioeconômico no Brasil, 1980 a 2018 Mortality Due to Heart Failure and Socioeconomic Development in Brazil between 1980 and 2018
https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-117-03-0426/0066-782X-abc-117-03-0426.x44344.pdf	Santos et al. Diagnóstico de Fibrilação Atrial na Comunidade Utilizando Eletrocardiograma e Autorrelato: Análise Transversal do ELSA-Brasil Atrial Fibrillation Diagnosis using ECG Records and Self-Report in the Community: Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil
https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-116-02-0219/0066-782X-abc-116-02-0219.x44344.pdf	Mendes et al. Resultados Clínicos e Hemodinâmicos de Longo Prazo após o Transplante de Coração em Pacientes Pré-Tratados com Sildenafil Long-Term Clinical and Hemodynamic Outcomes after Heart Transplantation in Patients Pre-Treated with Sildenafil.
https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/1678-4170-abc-116-04-0695/1678-4170-abc-116-04-0695.x44344.pdf	Oliveira et al. Acesso à Terapia de Reperusão e Mortalidade em Mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST: Registro VICTIM Access to Reperfusion Therapy and Mortality in Women with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: VICTIM Register
https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/1678-4170-abc-116-04-0795/1678-4170-abc-116-04-0795.pdf	Hussid et al. Obesidade Visceral e Hipertensão Sistólica como Substratos da Disfunção Endotelial em Adolescentes Obesos Visceral Obesity and High Systolic Blood Pressure as the Substrate of Endothelial Dysfunction in Obese Adolescents

https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-116-01-0004/0066-782X-abc-116-01-0004.x44344.pdf	Santos et al. Treino de Força Reduz Stress Oxidativo Cardíaco e Renal em Ratos com Hipertensão Renovascular Strength Training Reduces Cardiac and Renal Oxidative Stress in Rats with Renovascular Hypertension
https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-117-02-0309/0066-782X-abc-117-02-0309.x44344.pdf	Chehuen et al. Respostas Fisiológicas à Caminhada Máxima e Submáxima em Pacientes com Doença Arterial Periférica Sintomática Physiological Responses to Maximal and Submaximal Walking in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease
https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-116-02-0266/0066-782X-abc-116-02-0266.x27815.pdf	Guimarães et al. Aumento de Óbitos Domiciliares devido a Parada Cardiorrespiratória em Tempos de Pandemia de COVID-19 Increased Home Death Due to Cardiopulmonary Arrest in Times of COVID-19 Pandemic

comorbidades clínicas, como hipertensão arterial sistêmica (22,87%), insuficiência cardíaca (13,03%) e diabetes mellitus (11,0%). Cabe ressaltar que, embora os familiares sinalizassem a presença de comorbidades nos pacientes, em 38,4% dos casos relatados, os familiares não souberam informar quais eram essas comorbidades.⁵ É importante que o sistema de saúde brasileiro aprimore o conhecimento dos pacientes e familiares sobre as doenças com as quais convivem, salientando e facilitando o acesso ao sistema hospitalar, para diminuir o impacto das PCR extra-hospitalares, que apresentam pequenas chances de sobrevida.

Fernandes et al.⁶ realizaram um estudo retrospectivo de 187 pacientes admitidos numa unidade de terapia intensiva (UTI) na sequência de PCR ao longo de um período de 5 anos. A idade mediana dos pacientes foi de 67 anos. A PCR foi intra-hospitalar em 61% dos casos, tendo sido o ritmo inicial de PCR não desfibrilável em 87%. O tempo médio até retorno da circulação espontânea (ROSC) foi de 10 minutos. A PCR foi de presumível causa cardíaca em apenas 31% dos casos, o que é explicado pela exclusão dos pacientes com PCR por infarto do miocárdio (IM) com supra de ST (CSST), pois eles foram admitidos diretamente na UTI coronária do mesmo hospital. Os autores reportam mortalidade intra-hospitalar de 63% (45% da qual em relação à suspensão de medidas de suporte orgânico) e mortalidade em um ano de 72%. A prevalência de alta com bom *status* neurológico (categoria de *performance* cerebral – CPC – de 1) foi de apenas 25%. Foram preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar o tempo até início de suporte básico de vida (SBV), score SAPS II elevado, ritmo inicial não desfibrilável e tempo sob suporte de vasopressor. De forma surpreendente, apesar de o tempo até início de SBV e o tempo até ROSC terem sido superiores na população de pacientes com PCR extra-hospitalar, os resultados clínicos não diferiram significativamente nas duas populações de pacientes. A sobrevida com bom *status* neurológico (CPC 1 ou 2) esteve associada a atividade epiléptica menos frequente

e suporte ventilatório por período de tempo mais curto, mas não se associou a PCR presenciada, ritmo inicial, tempo até ROSC, ou utilização de protocolo de normotermia. Por último, os desfechos neurológicos e de mortalidade foram semelhantes em ambos os sexos. Esse estudo salienta uma vez mais a importância de melhorar todos os componentes da cadeia de sobrevivência, no sentido de otimizar o prognóstico desses pacientes. Tem ainda o mérito de expor a necessidade premente de ensaios clínicos nessa área, idealmente multicêntricos e devidamente enquadrados do ponto de vista ético.⁶

Arritmia cardíaca e seu impacto na sociedade

Fibrilação e *flutter* atriais são as arritmias mais comuns, tanto na população em geral, quanto nos pacientes com COVID-19, ainda que não tenham um caráter de associação com a presença de PCR.⁴⁻⁷ Com o objetivo de estudar a incidência e os fatores associados às doenças cardiovasculares e ao diabetes, foi realizado o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), que é uma grande coorte multicêntrica de indivíduos entre 35 e 74 anos, provenientes de seis cidades brasileiras. Um subestudo⁸ do ELSA-Brasil, com os 13.260 participantes, investigou a presença de FFA, que foram definidos pelo eletrocardiograma ou por autorrelato. Teve como objetivo analisar se a idade e o sexo estavam associados com o uso de anticoagulantes para evitar acidente vascular cerebral (AVC). Os autores observaram que a maioria dos participantes era do sexo feminino (54,4%), com idade mediana de 51 anos, sendo FFA detectados em 333 (2,5%) participantes. Os autores observaram que idade (RC: 1,05; IC95%: 1,04-1,07), hipertensão arterial (RC: 1,44; IC95%: 1,14-1,81), doença arterial coronariana (DAC -RC: 5,11; IC95%: 3,85-6,79), insuficiência cardíaca (RC: 7,37; IC95%: 5,00-10,87) e febre reumática (RC: 3,38; IC95%: 2,28-5,02) foram associadas com FFA. Apenas 20 pacientes com pontuação no CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (10,8%) usavam anticoagulantes, sendo esse uso menor em mulheres.

Artigo de Revisão

Tabela 2 – Lista com a seleção dos dez melhores artigos publicados na *Revista Portuguesa de Cardiologia* em 2021

Autores	Título do artigo
Mesquita et al.	Cardiac arrhythmias in patients presenting with COVID-19 treated in Portuguese hospitals: A national registry from the Portuguese Association of Arrhythmology, Pacing and Electrophysiology
Manuel et al.	Long-term outcomes after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular node: The experience of a Portuguese tertiary center
Ribeiro et al.	Impact of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction
Velásquez-Rodríguez et al.	Influence of left ventricular systolic function on the long-term benefit of beta-blockers after ST-segment elevation myocardial infarction
Raposo et al.	Adoption and patterns of use of invasive physiological assessment of coronary artery disease in a large cohort of 40 821 real-world procedures over a 12-year period
Costa et al.	Atherosclerosis: The cost of illness in Portugal
Silva et al.	Prognostic impact of iron deficiency in acute coronary syndromes
Paiva et al.	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation versus left atrial appendage occlusion for primary and secondary stroke prevention after cardioembolic stroke
Sousa et al.	The burden of infective endocarditis in Portugal in the last 30 years: a systematic review of observational studies
Mello Sampayo et al.	Cost-effectiveness of cardio-oncology clinical assessment for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity

Esses achados representam um grande desafio para os cuidados de saúde de FFA.

Em 2018, o estudo CASTLE-AF⁹ mostrou que a ablação da fibrilação atrial (FA) numa população selecionada de pacientes com insuficiência cardíaca poderia melhorar seu prognóstico. Em outro estudo, Ribeiro et al.¹⁰ avaliaram retrospectivamente o impacto da ablação da FA em 22 pacientes com insuficiência cardíaca (32% em classe NYHA II e 58% em classe NYHA III) e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) <50%. O procedimento foi realizado com sucesso em 100% dos pacientes, sem complicações registradas. A recorrência de FA após o período de *blanking* foi de 18%. Após um tempo de seguimento mediano de 11 meses, os autores reportaram uma melhora da capacidade funcional, com classe funcional da NYHA média de 2,35±0,49 antes do procedimento e de 1,3±0,47 após o procedimento ($p<0,001$). Houve ainda melhoria da FEVE média de 40% para 58% ($p<0,01$) e remodelamento favorável das câmaras cardíacas esquerdas. Os autores concluíram que, em pacientes cuidadosamente selecionados com FA e insuficiência cardíaca com FEVE <50%, a ablação de FA resulta em melhora significativa da classe funcional, melhora da FEVE e em remodelamento estrutural favorável das câmaras cardíacas esquerdas. Propõem assim que, tal como proposto por ensaios clínicos de larga escala recentemente publicados,¹¹ a ablação de FA seja considerada precocemente nesses pacientes, atendendo ao elevado perfil de segurança quando comparado com estratégias farmacológicas de controle de ritmo.

Na área da eletrofisiologia invasiva, Manuel et al.¹² publicaram um interessante estudo com o seguimento a longo prazo de pacientes submetidos a ablação do nó atrioventricular com radiofrequência. Foram analisados os dados de 123 pacientes (idade média de 69±9 anos) de um centro terciário português, com seguimento mediano de 8,5 anos. As indicações para a realização desse procedimento foram a baixa porcentagem de *pacing* biventricular (em 8%), a presença de taquicardiomiopatia (em 80%, dos quais 65% eram relativos a FA de resposta ventricular rápida apesar de terapêutica farmacológica), a ocorrência de choques inapropriados de cardiodesfibrilador implantável (em 2%) ou taquicardia supraventricular incontrolável (em 10%). Em 89% dos casos, foi implantado um dispositivo no momento da ablação (14% dos quais foram dispositivos de ressincronização cardíaca) e, nos restantes, os pacientes já eram portadores desses dispositivos. O procedimento foi realizado com sucesso em todos os pacientes, sem complicações maiores periprocedimento. De forma notável, durante esse período de *follow-up*, não foram documentadas complicações maiores associadas aos dispositivos cardíacos implantáveis. Os autores reportam ainda melhora da classe funcional da NYHA, menos hospitalizações e uma redução das visitas não planejadas por descompensação de insuficiência cardíaca. A mortalidade por todas as causas foi de 3,5% no final do primeiro ano e de 23% ao longo de todo o seguimento, em linha com o descrito na literatura. Esse estudo mostra o perfil de elevada eficácia e segurança do procedimento de ablação do nó atrioventricular

em pacientes selecionados, uma técnica que pode ser especialmente importante no tratamento de população complexa de pacientes, podendo permitir a sua melhoria sintomática e a redução de hospitalização por insuficiência cardíaca, conforme referido nas diretrizes europeias.¹³

A oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo (OPAEE) é um tema controverso da cardiologia atual. Em estudo publicado na RPC, Paiva et al.¹⁴ analisaram a segurança e a eficácia desse procedimento em pacientes com FA “não valvular”, quer em prevenção primária quer secundária de AVC. Os autores realizaram um estudo observacional prospetivo envolvendo 91 pacientes submetidos a OPAEE e 149 pacientes tratados com os anticoagulantes orais diretos (DOAC), ao longo de um seguimento médio de 13 meses. Os pacientes submetidos a OPAEE tinham idade média de $74,7 \pm 8,7$ anos (vs. $77,8 \pm 8,0$ anos dos pacientes em uso de DOAC), 59% eram do sexo masculino, com CHA₂DS₂-VASc escore médio de $4,3 \pm 1,4$ (vs. $5,3 \pm 1,3$) e HAS-BLED escore médio de $3,0 \pm 0,9$ (vs. $4,0 \pm 0,7$). Foram utilizados os dispositivos ACP/Amulet™ e Watchman™ e a taxa de sucesso do procedimento foi de 96,3%, sem complicações maiores registradas. O estudo demonstrou uma tendência não significativa para redução do desfecho composto de morte, AVC ou hemorragia maior nos pacientes submetidos a OPAEE (11,0% vs. 20,9%; HR: 0,42, IC95%: 0,17-1,05, p=0,06). Em cerca de 20% dos pacientes submetidos a OPAEE que suspenderam a terapêutica antiplaquetária após seis meses do implante do dispositivo por hemorragia menor, não houve excesso de eventos cardiovasculares ou hemorragias graves. Os autores concluem que a OPAEE não foi inferior aos DOAC para prevenção do desfecho primário composto por morte, AVC e hemorragia maior numa população de pacientes com FA “não valvular”. A comunidade científica aguarda expectante pelo resultado dos diversos ensaios clínicos randomizados em curso nessa área, que poderão fornecer respostas mais definitivas quanto ao papel da OPAEE no tratamento de populações de alto risco (por exemplo, pacientes com história de hemorragia intracraniana).¹⁵⁻¹⁸

O maior questionamento acerca da OPAEE é sua custo-efetividade, ainda não respondida na literatura disponível. De fato, a economia da saúde tornou-se um dos temas mais relevantes atualmente, em especial em países como o Brasil que oferecem acesso universal ao sistema de saúde. Um bom exemplo é o custo associado com a aterosclerose que se constitui no denominador patológico comum às principais causas de morbimortalidade dos países desenvolvidos, incluindo, entre outras, as síndromes coronarianas agudas e crônicas, os AVC isquêmicos e a doença arterial periférica. Em artigo publicado na RPC, Costa et al.¹⁹ procuraram quantificar o impacto económico da aterosclerose em Portugal, usando para isso dados de prevalência e recorrendo a múltiplas bases de dados nacionais. Os custos da aterosclerose totalizaram 1,9 mil milhões de euros por ano, o que corresponde a 11% de todos os gastos em saúde e a aproximadamente 1% do PIB (dados de 2016). Desses custos, 58% representaram custos diretos com a doença (55% dos quais relacionados com cuidados de saúde primários) e 42% foram custos indiretos (91% dos quais por absentismo laboral). Entre as manifestações da aterosclerose, a doença cardíaca isquêmica

apresentou maior custo por paciente, que se deveu sobretudo ao custo com a medicação. É possível concluir que, atendendo à sua elevada prevalência (cerca de 9% da população adulta em Portugal) e impacto económico, a aterosclerose constitui ainda um desafio clínico, social e financeiro para os sistemas de saúde em todo o mundo, o que poderá ser agravado num futuro próximo, devido ao envelhecimento da população.

Desafios atuais na doença arterial coronariana

Como mencionado, o maior custo das doenças ateroscleróticas, por paciente, relaciona-se com a doença cardíaca isquêmica e sua abordagem, notadamente devido às diferentes terapêuticas disponíveis.¹⁹ Vários estudos mostraram que a avaliação funcional invasiva coronária com reserva fracionada de fluxo miocárdico (do inglês *fractional flow reserve*, FFR ou iFFR) pode ser custo-efetiva²⁰ e melhorar o prognóstico.²¹⁻²³ Contudo, a sua utilização na prática clínica é ainda residual na maioria dos laboratórios de cardiologia de intervenção. Num interessante trabalho publicado, Raposo et al.²⁴ analisaram o padrão de utilização dessas técnicas de avaliação funcional invasiva de DAC em dois centros de referência ao longo de um período de 12 anos, totalizando 40.821 pacientes submetidos a coronariografia invasiva. Essas técnicas foram utilizadas em apenas 0,6% dos casos submetidos a coronariografia por doença valvar e em 6,0% dos casos submetidos a coronariografia por DAC estável. Em 42,9% dos pacientes com DAC estável submetidos a angioplastia, não havia documentação prévia de isquemia por testes de imagem, nem foi utilizada fisiologia invasiva. A idade dos operadores e a hora de realização do procedimento associaram-se de forma significativa à utilização desses índices. O *timing* de publicação de ensaios clínicos de referência e de recomendações internacionais relevantes relacionou-se com a maior taxa de adoção dessas técnicas. A emergência de evidência científica quanto aos índices não hiperêmicos (i.e., iFFR), de maior facilidade e rapidez de utilização, aumentou a proporção de sua utilização relativamente aos índices hiperêmicos (i.e., FFR), sem, no entanto, aumentar a taxa global de utilização. Os autores concluem que a taxa de utilização subótima da avaliação funcional invasiva de DAC constitui uma oportunidade para, através de estratégias dedicadas que visem aumentar a aderência às recomendações científicas e diminuir a inércia clínica, melhorar o prognóstico dos pacientes com DAC angiograficamente moderada.

A quantificação não invasiva da reserva fracionada de fluxo miocárdico pode ser particularmente útil nas estenoses moderadas (50% a 69%), auxiliando na discriminação das lesões associadas com isquemia significativa.²⁵ Estudos recentes demonstraram que a angiotomografia de coronárias tem elevada acurácia para identificar isquemia miocárdica por meio da quantificação não invasiva da FFR (FFR_{TC}) quando comparada a FFR ou iFFR, considerada padrão-ouro.^{26,27} Interessante estudo retrospectivo com pacientes encaminhados a angiotomografia de artérias coronárias e angiografia coronariana avaliou o desempenho diagnóstico da FFR_{TC} na detecção de DAC significativa em relação à FFR, definindo DAC obstrutiva como angiotomografia com redução luminal $\geq 50\%$ e DAC funcionalmente obstrutiva como FFR $\leq 0,8$. O estudo incluiu 93 pacientes consecutivos (152 vasos) e

Artigo de Revisão

analisou a FFR_{TC} através de *software* baseado em aprendizado de máquina. Foi observada boa concordância em relação à medida de FFR , com tempo de pós-processamento em torno de 10 minutos. Com relação à *performance* diagnóstica, mesmo em tomógrafos de gerações anteriores, houve boa concordância entre FFR_{TC} e FFR , com mínima superestimação da FFR_{TC} (viés: -0,02; limites de concordância: 0,14 a 0,09). A FFR_{TC} demonstrou *performance* significativamente superior à classificação visual de estenose coronariana, reduzindo o número de casos falso-positivos. Os autores concluíram que a FFR_{TC} baseada em inteligência artificial, mesmo em tomógrafos de 128 e 256 cortes, apresenta boa *performance* diagnóstica na detecção de DAC, podendo reduzir procedimentos invasivos.²⁸

De acordo com dados do Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS), o número de hospitalizações por IM no sistema público aumentou 54% de 2008 a 2019, ajustado para a população. Os procedimentos de intervenção coronariana percutânea (ICP) não primária por habitante dobraram, enquanto os de ICP primária aumentaram 31%. A taxa de mortalidade hospitalar por IM diminuiu de 15,9% em 2008 para 12,9% em 2019, sendo ainda bastante elevada se comparada com as taxas mundiais.⁷ Cabe ressaltar que o acesso a reperusão miocárdica, que é o pilar terapêutico do IM, não está disponível para todos, especialmente para as mulheres, gerando maior mortalidade e impactando os custos totais da doença aterosclerótica. Estudo transversal com dados do Registro VICTIM avaliou pacientes com diagnóstico de IMCSST oriundos de quatro hospitais (um público e três privados) com disponibilidade para realizar angioplastia primária, em Sergipe, de dezembro de 2014 a junho de 2018. Foram incluídos 878 pacientes com IMCSST, sendo que 33,4% eram mulheres. Pouco mais da metade dos pacientes foi submetida à reperusão miocárdica (53,3%, 134 mulheres e 334 homens). As mulheres apresentaram menores taxas de fibrinólise (2,3% no total, 1,7% nas mulheres e 2,6% nos homens) e de angioplastia primária (44% nas mulheres e 54,5% nos homens), com consequente maior mortalidade hospitalar nas mulheres do que nos homens (16,1% vs. 6,7%). Cabe ressaltar que as mulheres tinham maiores taxas de diabetes mellitus (42% vs. 28,5%), hipertensão arterial sistêmica (75,1% vs. 59%) e dislipidemia (50,2% vs. 33,3%) do que os homens. Os autores reforçam o achado de piores resultados para os usuários do serviço público, principalmente entre as mulheres, e apontam a necessidade de melhorias no acesso das mulheres portadoras de IMCSST a estratégias eficazes de tratamento, com o objetivo de reduzir a mortalidade hospitalar.²⁹

A angioplastia primária tem como objetivo a recuperação da patência do lúmen arterial para promover o fluxo sanguíneo na microcirculação coronária. Contudo, um em cada três pacientes permanece com o fluxo microvascular reduzido mesmo com fluxo macrovascular restaurado, fenômeno conhecido como *no-reflow*. Esses pacientes têm maior risco de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e morte cardiovascular.³⁰ Ainda que o escore SYNTAX seja bom preditor de disfunção microvascular, as cargas aterosclerótica e trombótica não são consideradas no algoritmo, devido à exclusão de lesões obstrutivas com estenoses menores que

50% e à atribuição de pontuação baixa para a presença ou ausência de trombo, respectivamente. Para avaliar se a carga aterosclerótica (através do escore Gensini) e a carga trombótica na artéria coronária culpada melhorariam a capacidade do escore SYNTAX para detectar *no-reflow*, Matos et al.³¹ incluíram 481 pacientes consecutivos portadores de IMCSST, com delta t de até 12 horas. Definiram *no-reflow* como fluxo TIMI < 3 ou fluxo TIMI = 3, mas grau de *blush* miocárdico (*myocardial blush grade*) < 2, sendo a carga trombótica quantificada de acordo com o grau TIMI de trombo (0 a 5). A média da idade foi de 61 ± 11 anos e o fenômeno de *no-reflow* ocorreu em 32,8% dos pacientes. Os preditores independentes de *no-reflow* foram escore SYNTAX (OR=1,05, IC95%: 1,01–1,08, $p < 0,01$), carga trombótica (OR=1,17, IC95%: 1,06–1,31, $p < 0,01$) e escore Gensini (OR=1,37, IC95%: 1,13–1,65, $p < 0,01$). Os escores combinados apresentaram uma maior área sob a curva quando comparados ao escore SYNTAX isolado (0,78 [0,73–0,82] vs. 0,73 [0,68–0,78], $p = 0,03$). Os autores concluíram que as cargas aterosclerótica e trombótica na artéria culpada adicionam valor preditivo ao escore SYNTAX na detecção do fenômeno *no-reflow*. A maior limitação do estudo é ter caráter transversal e ser unicêntrico.

Uma das estratégias para melhorar a mortalidade por IM seria o uso de betabloqueadores (BB) e ácido acetilsalicílico. Recentemente têm-se questionado se os BB terão benefício prognóstico a longo prazo após síndrome coronariana aguda. Em estudo retrospectivo publicado na RPC, Velásquez-Rodríguez et al.³² procuraram responder a essa questão analisando 972 pacientes consecutivos admitidos com IMCSST, 99,7% dos quais submetidos a ICP, com idade média de $62,6 \pm 13,5$ anos, sendo 21,8% do sexo feminino. À data de alta, 85,9% dos pacientes foram medicados com BB. Tal como esperado, observou-se que a população de pacientes não medicados com BB apresentava tendencialmente mais comorbidades (como neoplasia, anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica), maior prevalência de IM em território inferior, bem como de bloqueio atrioventricular de alto grau. Após um período de *follow-up* médio de $49,6 \pm 24,9$ meses, o uso de BB foi preditor independente de sobrevida na população geral (HR 0,61, IC95%: 0,38–0,96), mas, quando estratificada pelo valor de FEVE, apenas a população com $FEVE \leq 40\%$ pareceu obter benefício de sobrevida com essa terapêutica. Os autores concluíram que os resultados do estudo levantam dúvidas razoáveis quanto ao real benefício do uso sistemático de BB a longo prazo, após IMCSST, em pacientes com FEVE superior a 40%. Em outro estudo observacional incluindo 1520 pacientes, publicado na RPC em 2018, Timóteo et al.³³ concluíram pelo benefício no uso sistemático de BB após síndrome coronariana aguda, independentemente do valor da FEVE. Em suma, parece razoável afirmar em 2022 que, na ausência de evidência científica proveniente de ensaios clínicos randomizados adequadamente dimensionados, há ainda lugar para uma individualização de terapêutica com BB após IM nos pacientes com $FEVE > 40\%$ que leve em conta a esperança média de vida do paciente, suas preferências, estado funcional e cognitivo, perfil de comorbidades, fragilidade, interações medicamentosas, reações adversas, entre outros.³⁴

Novas estratégias para minimizar os desfechos adversos decorrentes do IM são desejadas, procurando-se extrapolar os dados dos pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica.³⁵ Existem poucos dados na literatura relativamente ao impacto prognóstico da deficiência de ferro nas síndromes coronarianas agudas. Estudo publicado na RPC por Silva et al.³⁶ procurou responder a essa lacuna. Foram avaliados os dados de 817 pacientes internados por síndrome coronariana aguda num hospital terciário português, que foram alocados em dois grupos de acordo com a presença (n=298, 36%) ou ausência (n=519) de deficiência de ferro na admissão. Os pacientes com deficiência de ferro apresentaram mais frequentemente depressão moderada e grave da função ventricular esquerda, depressão da função do ventrículo direito e classes Killip mais elevadas. No seguimento a médio prazo (média de 738 dias), esses pacientes apresentaram também maior mortalidade por qualquer causa (12,6% vs. 6,3%, p=0,04), insuficiência cardíaca NYHA III/IV (10,5% vs. 5,3%, p=0,011), bem como maior taxa de readmissão hospitalar (9,8% vs. 13,7%, p=0,048). A deficiência de ferro constituiu-se um preditor independente de morte ou insuficiência cardíaca no *follow-up* e possibilitou ainda a estratificação prognóstica dos pacientes sem anemia e/ou com classes Killip mais baixas (≤ 2) em termos de ocorrência de morte ou insuficiência cardíaca. Os autores concluíram que a deficiência de ferro é uma condição prevalente nos pacientes com síndromes coronarianas agudas, sendo um fator preditor independente de morte ou insuficiência cardíaca grave no *follow-up* a médio prazo. Para além disso, a deficiência de ferro pode ser um interessante complemento na estratificação prognóstica dos pacientes com síndromes coronarianas agudas sem anemia, bem como naqueles com classes Killip ≤ 2 .

Insuficiência cardíaca: das causas à prevenção

A insuficiência cardíaca afeta aproximadamente 26 milhões de pessoas em todo o mundo e esses números tendem a aumentar com o envelhecimento populacional, com a alta prevalência de fatores de risco cardiovascular, com a sobrevivência dos pacientes ao IM e com as melhorias terapêuticas da insuficiência cardíaca. Para além disso, parece haver associação entre piores desfechos da insuficiência cardíaca e os determinantes sociais.³⁷ Santos et al.³⁸ analisaram a evolução temporal das taxas de mortalidade por insuficiência cardíaca por sexo e faixa etária no Brasil, regiões geográficas (RG) e unidades da federação (UF), de 1980 a 2018, e associações com o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). A mortalidade por insuficiência cardíaca diminuiu no Brasil ao longo dos 29 anos estudados, apresentando tendência de redução progressiva a partir de 2008, atingindo ao final de 2018 patamar semelhante nas RG e UF. As taxas de mortalidade por insuficiência cardíaca no sexo masculino foram maiores durante quase todos os períodos e faixas etárias observadas, provavelmente por relação com a etiologia isquêmica da insuficiência cardíaca. Observou-se tendência inversa entre a variação da taxa de mortalidade das UF entre 1990 e 2018 e a variação do respectivo IDHM entre 1991 e 2010. Os autores sugeriram que, em relação à mortalidade por insuficiência cardíaca, mais importante que o grau de incremento do IDHM é o nível final que ele

alcança, IDHM igual ou superior a 0,7. Os autores concluem que esforços devem ser feitos no sentido de ampliar o acesso à assistência à saúde e o controle mais efetivo dos fatores de risco cardiovascular, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, diabetes, bem como dos determinantes sociais, que contribuem para a mortalidade tanto por doença isquêmica do coração quanto por insuficiência cardíaca.

Tendo em mente a crescente população em risco de desenvolver insuficiência cardíaca na sequência de exposição a quimioterapia (QT) cardiotoxica, bem como a escassez de evidência científica para suportar diferentes estratégias de cardioproteção nesses pacientes, Mello et al.³⁹ publicaram um estudo que tenta nos dar algumas respostas, partindo de uma lógica de custo-efetividade. Para esse efeito, foram calculados e comparados os QALYs de duas estratégias de cardioproteção: uma guiada por vigilância imagiológica da FEVE (em que a medicação cardioprotetora era prescrita na ocorrência de insuficiência cardíaca sob QT, definida pela queda sintomática de $>10\%$ na FEVE, para um valor final $\leq 55\%$) e outra estratégia de “cardioproteção universal” (todos os pacientes medicados com BB e inibidor da enzima de conversão da angiotensina). Para esses cálculos foi usada uma simulação de Monte Carlo de um modelo de Markov. Os autores concluíram que, em uma perspectiva de custo-efetividade, a estratégia de cardioproteção guiada por vigilância imagiológica era superior à estratégia de cardioproteção universal, permitindo a obtenção de mais QALYs a um custo inferior. Num caso de referência de uma mulher de 63 anos com neoplasia de mama submetida a QT com antraciclinas e trastuzumabe ao longo de 5 anos, a primeira estratégia resultou em 4,22 QALYs a um custo de €2594 e a segunda estratégia resultou em 3,42 QALYs a um custo de €3758. São definitivamente necessários ensaios clínicos de larga escala para uma melhor definição da população de pacientes que se beneficia de estratégias de cardioproteção em “prevenção primária” de cardiotoxicidade.

Também considerados como preditores de insuficiência cardíaca, os distúrbios relacionados à obesidade, por exemplo resistência à insulina, diabetes e dislipidemia, associam-se à disfunção do tecido adiposo, promovendo respostas desadaptativas no coração, como hipertrofia de miócitos, disfunção contrátil e remodelação cardíaca, que contribuem para o desenvolvimento de ambos e para a progressão da insuficiência cardíaca crônica.⁴⁰ Alves et al.,⁴¹ em elegante estudo com ratos Wistar, levantaram a hipótese de que a ativação do receptor TLR-4 (do inglês, *toll-like receptor 4*) participa da doença cardíaca relacionada à obesidade por desencadear a produção de citocinas via NF- κ B (do inglês, *nuclear factor- κ B*). O grupo “obeso”, que foi alimentado com dieta rica em açúcar e gordura e água mais 25% de sacarose por 30 semanas, apresentou obesidade, elevação dos níveis de glicose, triglicérides e ácido úrico, resistência à insulina, além de elevação da pressão arterial sistólica e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no tecido adiposo. Apresentou também remodelação cardíaca e disfunção diastólica. A expressão de TLR-4 e NF- κ B e os níveis de citocinas foram maiores no grupo de ratos Wistar obesos. Nesse grupo houve maior expressão do gene e da proteína TLR-4 juntamente com aumento da fosforilação do NF- κ B, confirmando a ativação dessa via como mediadora da inflamação. Os autores

Artigo de Revisão

concluem que a resposta imune inata por meio da ativação do receptor TLR-4 é um dos mecanismos que pode contribuir para o surgimento do processo inflamatório miocárdico na obesidade e que a inflamação derivada da ativação do TLR-4 cardíaco é um novo mecanismo que pode levar à remodelação e disfunção cardíaca.

A obesidade na adolescência pode levar a síndrome metabólica (SM) e disfunção endotelial, sendo preditor de obesidade na fase adulta, além de marcador precoce de risco cardiovascular. Importante notar ainda que as doenças respiratórias do sono estão entre as consequências da obesidade, incluindo a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS).⁴² Com o objetivo de investigar se a obesidade durante a adolescência está associada com SM e/ou SAOS, além de sua relação com a disfunção endotelial, Hussid et al.⁴³ estudaram 20 adolescentes obesos sedentários ($14,2 \pm 1,6$ anos, $100,9 \pm 20,3$ kg) e 10 adolescentes eutróficos ($15,2 \pm 1,2$ anos, $54,4 \pm 5,3$ kg) pareados por sexo. Os autores avaliaram os fatores de risco para SM, função vascular (dilatação mediada pelo fluxo), capacidade funcional (VO_{2pico}) e presença de SAOS (índice de apneia-hipopneia > 1 evento/hora, pela polissonografia). Na amostra estudada, a obesidade foi um importante fator de risco para o desenvolvimento de SM e levou à disfunção endotelial. A circunferência da cintura e a pressão arterial sistólica aumentadas foram preditoras de disfunção endotelial em adolescentes. A SAOS estava presente na maioria dos adolescentes, independentemente da obesidade. O tamanho amostral reduzido, o período do ciclo menstrual nas meninas com a atuação dos hormônios na função endotelial e a ausência de padrões para as variáveis estudadas entre os adolescentes brasileiros podem ter influenciado os achados desse estudo.⁴³

O transplante cardíaco (TC) é o padrão-ouro do cuidado da insuficiência cardíaca terminal e existe forte associação entre pressão arterial pulmonar sistólica (PAPs) e letalidade por esse procedimento, sendo a hipertensão pulmonar (HP) grave uma das contraindicações maiores para o transplante devido à disfunção do coração direito pós-operatória.⁴⁴ Mendes et al.⁴⁵ estudaram 300 candidatos a TC consecutivos tratados entre 2003 e 2013, dividindo-os em dois grupos de acordo com a presença de HP. Desses, 95 pacientes tinham HP fixa e, dentre eles, 30 foram tratados com sildenafil e foram para o TC, formando o grupo A. O grupo B incluiu 205 pacientes sem HP que também foram submetidos ao TC. A PAPs diminuiu após o TC em ambos os grupos, mas permaneceu significativamente alta no grupo A em relação ao grupo B ($40,3 \pm 8,0$ mmHg vs. $36,5 \pm 11,5$ mmHg, $p=0,022$). Um ano após o TC, a PAPs era $32,4 \pm 6,3$ mmHg no grupo A versus $30,5 \pm 8,2$ mmHg no grupo B ($p=0,274$). Os autores concluíram que, nos pacientes com HP pré-tratados com sildenafil, a hemodinâmica pós-operatória inicial e o prognóstico são numericamente piores quando comparados com os de pacientes sem HP; contudo, depois de 1 ano, as mortalidades em médio e longo prazo se assemelham. Salientam que o uso do sildenafil para reduzir a PAPs pode ser considerado uma “terapia de resgate” valiosa em um grupo de pacientes com insuficiência cardíaca terminal.

Os exercícios físicos minimizam os maiores determinantes da insuficiência cardíaca, como obesidade, hipertensão e

isquemia miocárdica e auxiliam tanto na prevenção primária, quanto secundária da doença aterosclerótica. Os pacientes com doença arterial periférica (DAP) sintomática, notadamente com claudicação intermitente, apresentam hipertensão arterial, disfunção autonômica cardíaca, disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo e inflamação. A DAP é ainda um marcador de carga aterosclerótica, associando-se com doença aterosclerótica ‘multissítio’. O treinamento de exercício é considerado o melhor tratamento para pacientes com DAP sintomática por melhorar a capacidade de locomoção, os sintomas de claudicação, a qualidade de vida e a saúde cardiovascular desses pacientes.⁴⁶ Chehuen et al.⁴⁷ realizaram um estudo para comparar os efeitos agudos de caminhada máxima e submáxima na função cardiovascular e avaliar a regulação e os processos fisiopatológicos associados pós-exercício em pacientes com DAP sintomática. Os autores recrutaram 30 homens que foram submetidos a duas sessões: caminhada máxima (protocolo de Gardner) e caminhada submáxima (15 períodos de 2 minutos de caminhada separados por 2 minutos de repouso ereto). Em cada sessão, avaliaram antes e após a caminhada: os sinais vitais, a variabilidade da frequência cardíaca, os fluxos sanguíneos do antebraço e da panturrilha, a hiperemia reativa, a peroxidação lipídica, e as concentrações plasmáticas de óxido nítrico, proteína C reativa, TNF- α e moléculas de adesão vascular e intercelular (VCAM e ICAM, respectivamente). Observaram que a caminhada submáxima, mas não a máxima, reduziu a pressão arterial pós-exercício, enquanto a caminhada máxima manteve a sobrecarga cardíaca elevada durante o período de recuperação. As sessões de caminhada máxima e submáxima aumentaram a frequência cardíaca, o equilíbrio simpátovagal cardíaco e a inflamação pós-exercício de forma semelhante, enquanto não alteraram a biodisponibilidade de óxido nítrico e o estresse oxidativo pós-exercício. Novos estudos longitudinais com populações maiores e diversas precisarão ser realizados para mensurar os efeitos no longo prazo e estabelecer a melhor abordagem para os pacientes com DAP sintomática.

Ainda em relação ao exercício físico, Santos et al.⁴⁸ estudaram ratos Wistar machos, com idade de 10 a 12 semanas, para verificar se o treino de força reduziria o dano oxidativo ao coração e ao rim contralateral causado por cirurgia de indução de hipertensão renovascular. Os autores avaliaram as alterações na atividade das enzimas antioxidantes endógenas superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase. O treino de força foi iniciado quatro semanas após a indução da hipertensão renovascular, teve 12 semanas de duração e foi realizado a 70% de 1RM. Após o treino de força, houve redução de danos oxidativos a lipídios e proteínas, com redução de peróxidos de hidrogênio e níveis sulfidrílicos totais, respectivamente, e aumento nas atividades das enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase. Os autores concluem que o treino de força tem o potencial de reduzir danos oxidativos, aumentando a atividade de enzimas antioxidantes, e sugerem que o treino de força possa ser uma ferramenta não farmacológica para o tratamento de hipertensão renovascular, com o potencial de evitar o avanço dos danos ao coração e ao rim sem estenose arterial renal. Estudos em seres humanos precisarão ser realizados para a confirmação dessa hipótese.

Sousa et al.⁴⁹ publicaram um estudo acerca da epidemiologia da endocardite infecciosa em Portugal. Trata-se de uma revisão sistemática de estudos observacionais, incluindo os dados de 1.872 pacientes, que possibilitou a avaliação de importantes tendências no diagnóstico, tratamento e prognóstico desses pacientes ao longo das últimas três décadas. A idade média foi de $55,5 \pm 12,1$ anos, com uma grande prevalência do sexo masculino. Ao longo do tempo, as séries reportaram uma tendência para um aumento na idade média dos pacientes, que se situava nos $61,6 \pm 16,3$ anos em 2008. A porcentagem de pacientes com endocardite de válvula protética ou de dispositivo cardíaco implantável foi também crescente nas últimas décadas, cifrando-se, respectivamente, em 22,6% e 6,0% nas séries mais contemporâneas. A prevalência de infecção por enterococo foi de 10,2%, em linha com os dados do registro europeu EURO-ENDO⁵⁰ e refletindo uma vez mais o envelhecimento crescente dessa população de pacientes. O uso de técnicas de imagem cardíaca não ultrassonográfica (isto é, PET-FDG e angiotomografia computadorizada cardíaca) foi globalmente baixo, explicando-se pelo fato de a grande maioria dos pacientes ter sido tratada antes das recomendações europeias de 2015,⁵¹ em que a avaliação por essas técnicas integrou pela primeira vez um papel decisivo no diagnóstico e estratificação prognóstica. A taxa de cirurgia cardíaca foi muito variável (3,1% a 52%) e tendencialmente maior nas séries mais recentes. A mortalidade de curto prazo situou-se entre 3,0% e 37,2%. Esse estudo tem o mérito de fornecer informação epidemiológica importante acerca de uma patologia de prevalência e complexidade crescentes. Essa informação pode alavancar ensaios clínicos nessa área, em que a evidência científica é ainda escassa no que concerne à melhor estratégia diagnóstica e terapêutica.

Conclusões

A despeito da pandemia de COVID-19, 2021 foi mais um ano de intensa atividade para as publicações científicas *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* e *Revista Portuguesa de Cardiologia*. Nesta breve revisão dos melhores artigos do ano 2021, procuramos de forma clara e prática revisar achados desses artigos e colocá-los em um contexto que permita a compreensão do seu alcance clínico e do entendimento das doenças cardiovasculares. Entender como avançamos no ano passado é de fundamental importância para progredirmos ainda mais neste e nos próximos anos.

Referências

1. Fontes-Carvalho R, Oliveira GMM, Gonçalves L, Rochitte CE. The Year in Cardiology 2018: ABC Cardiol and RPC at a Glance. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019;38(2):73-81. doi: 10.1016/j.repc.2019.01.004.
2. Fontes-Carvalho R, Oliveira GMM, Cardim N, Rochitte CE. 2020 Top 10 Original Articles in the *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* and the *Revista Portuguesa de Cardiologia*. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1153-60. doi: 10.36660/abc.20210372.

Os destaques de 2021 foram para áreas temáticas que incluem: COVID-19 e suas consequências, arritmia cardíaca e seu impacto na sociedade, desafios atuais na doença arterial coronária e insuficiência cardíaca: das causas à prevenção. Os artigos abordaram novas tecnologias, epidemiologia das doenças, estudos experimentais para entendimento fisiopatológico e combate a fatores de risco através do estilo de vida saudável, em particular com estudos abordando o exercício físico e seu papel nas doenças cardiovasculares.

Foi uma verdadeira honra e deleite para os autores desta seleção poder discorrer sobre artigos de tão alta qualidade no papel de editores das duas publicações científicas cardiovasculares mais importantes em língua portuguesa. Agradecemos muito a todos que continuam submetendo sua melhor ciência nas nossas publicações científicas. Esperamos que os leitores apreciem esta revisão e se sintam estimulados a terem seus próprios artigos na versão dos *Top Ten* de 2022. Ainda dá tempo! Submetam sua melhor ciência!

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: Fontes-Carvalho R, Oliveira GMM, Gonçalves-Teixeira P, Rochitte CE, Cardim N.

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.

Artigo de Revisão

- Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2021;40(8):573-80. doi: 10.1016/j.repce.2020.11.025.
5. Guimarães NS, Carvalho TML, Machado-Pinto J, Lage R, Bernardes RM, Peres ASS, et al. Increased Home Death Due to Cardiopulmonary Arrest in Times of COVID-19 Pandemic. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2):266-71. doi: 10.36660/abc.20200547.
6. Fernandes RM, Nuñez D, Marques N, Dias CC, Granja C. Surviving Cardiac Arrest: What Happens After Admission to the Intensive Care Unit? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(5):317-25. doi: 10.1016/j.repce.2020.07.020.
7. 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.
8. Santos IS, Lotufo PA, Brant L, Pinto Filho MM, Pereira ADC, Barreto SM, et al. Atrial Fibrillation Diagnosis using ECG Records and Self-Report in the Community: Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):426-34. doi: 10.36660/abc.20190873.
9. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
10. Ribeiro JM, Sousa PA, António N, Baptista R, Elvas L, Barra S, et al. Impact of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(6):437-44. doi: 10.1016/j.repce.2021.07.008.
11. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
12. Manuel AM, Almeida J, Fonseca P, Monteiro J, Guerreiro C, Barbosa AR, et al. Long-term Outcomes After Radiofrequency Catheter Ablation of the Atrioventricular Node: The Experience of a Portuguese Tertiary Center. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(2):95-103.
13. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364.
14. Paiva L, Coelho J, Barra S, Costa M, Sargento-Freitas J, Cunha L, Gonçalves L. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation Versus Left Atrial Appendage Occlusion for Primary and Secondary Stroke Prevention After Cardioembolic Stroke. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(5):357-65. doi: 10.1016/j.repce.2020.07.020.
15. Rosenqvist M. Prevention of Stroke by Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients After Intracerebral Hemorrhage. Stockholm: Karolinska University Hospital; 2016.
16. Osmancik P. Left Atrial Appendage Closure vs. Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation (PRAGUE-17). Prague: Charles University; 2015.
17. Landmesser U. Left Atrial Appendage CLOSURE in Patients With Atrial Fibrillation Compared to Medical Therapy (CLOSURE-AF). Berlin: Charité University; 2018.
18. Aarhus University Hospital. Left Atrial Appendage Occlusion Versus Novel Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (Occlusion-AF). Aarhus: University of Aarhus; 2018.
19. Costa J, Alarcão J, Amaral-Silva A, Araújo F, Ascensão R, Caldeira D, et al. Atherosclerosis: The Cost of Illness in Portugal. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(6):409-19. doi: 10.1016/j.repce.2020.08.003.
20. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, et al. Economic Evaluation of Fractional Flow Reserve-guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Multivessel Disease. *Circulation*. 2010;122(24):2545-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925396.
21. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve-guided PCI Versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001. doi: 10.1056/NEJMoa1205361.
22. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis: 5-year Follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-11. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.087.
23. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24. doi: 10.1056/NEJMoa0807611.
24. Raposo L, Gonçalves M, Roque D, Gonçalves PA, Magno P, Brito J, et al. Adoption and Patterns of Use of Invasive Physiological Assessment of Coronary Artery Disease in a Large Cohort of 40821 Real-world Procedures Over a 12-year Period. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(10):771-81. doi: 10.1016/j.repce.2021.10.008.
25. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived from Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease: The NXT Trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1145-55. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.043.
26. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, et al. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography. *JAMA*. 2012;308(12):1237-45. doi: 10.1001/2012.jama.11274.
27. Röther J, Moshage M, Dey D, Schwemmer C, Tröbs M, Blachutzik F, et al. Comparison of Invasively Measured FFR with FFR Derived from Coronary CT Angiography for Detection of Lesion-specific Ischemia: Results from a PC-based Prototype Algorithm. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(2):101-7. doi: 10.1016/j.jcct.2018.01.012.
28. Moraes TC, Assunção AN Jr, Dantas RN Jr, Silva CFGD, Paula CB, Torres RA, et al. Diagnostic Performance of a Machine Learning-Based CT-Derived FFR in Detecting Flow-Limiting Stenosis. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1091-8. doi: 10.36660/abc.20190329.
29. Oliveira JC, Barros MPS, Barreto IDC, Silva Filho RC, Andrade VA, Oliveira AM, et al. Access to Reperfusion Therapy and Mortality in Women with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: VICTIM Register. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):695-703. doi: 10.36660/abc.20190468.
30. Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, et al. Relationship Between Microvascular Obstruction and Adverse Events Following Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-segment Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Data Pooled Analysis from Seven Randomized Trials. *Eur Heart J*. 2017;38(47):3502-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehx414.
31. Matos LCV, Carvalho LS, Modolo R, Santos S, Silva JCQE, Almeida OLR, et al. Gensini Score and Thrombus Burden Add Predictive Value to the SYNTAX Score in Detecting No-Reflow after Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):466-72. doi: 10.36660/abc.20200045.
32. Velásquez-Rodríguez J, Bruña V, Vicent L, Díez-Delhoy F, Valero-Masa MJ, Sousa-Casasnovas I, et al. Influence of Left Ventricular Systolic Function on the Long-term Benefit of Beta-blockers After ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(4):285-90. doi: 10.1016/j.repce.2020.07.017.
33. Timóteo AT, Rosa SA, Cruz M, Moreira RI, Carvalho R, Ferreira ML, et al. What is the Role of Beta-blockers in a Contemporary Treatment Cohort of Patients with Acute Coronary Syndrome? A Propensity-score Matching Analysis. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(11):901-908. doi: 10.1016/j.repce.2017.11.016.
34. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
35. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for Iron Deficiency at Discharge After Acute Heart Failure: A Multicentre, Double-blind, Randomised, Controlled Trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.

36. Silva C, Martins J, Campos I, Arantes C, Braga CG, Salomé N, et al. Prognostic Impact of Iron Deficiency in Acute Coronary Syndromes. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(8):525-36. doi: 10.1016/j.repce.2020.09.005.
37. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure: Lessons Learned from Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.
38. 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.
39. Sampayo FM, Fiuza M, Pinto F, Fontes J. Cost-effectiveness of Cardio-oncology Clinical Assessment for Prevention of Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(7):475-83. doi: 10.1016/j.repce.2021.07.016.
40. Nishida K, Otsu K. Inflammation and Metabolic Cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2017;113(4):389-98. doi: 10.1093/cvr/cvx012.
41. Alves PHR, Ferron AJT, Costa MR, Hasimoto FK, Gregolin CS, Garcia JL, et al. Relationship between Innate Immune Response Toll-Like Receptor 4 (TLR-4) and the Pathophysiological Process of Obesity Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(1):91-9. doi: 10.36660/abc.20190788.
42. Bhushan B, Ayub B, Loghmanee DA, Billings KR. Metabolic Alterations in Adolescents with Obstructive Sleep Apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2368-73. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.10.046.
43. Hussid MF, Cepeda FX, Jordão CP, Lopes-Vicente RRP, Virmondes L, Katayama KY, et al. Visceral Obesity and High Systolic Blood Pressure as the Substrate of Endothelial Dysfunction in Obese Adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):795-803. doi: 10.36660/abc.20190541.
44. Reichenbach A, Al-Hiti H, Malek I, Pirk J, Goncalvesova E, Kautzner J, et al. The Effects of Phosphodiesterase 5 Inhibition on Hemodynamics, Functional Status and Survival in Advanced Heart Failure and Pulmonary Hypertension: A Case-control Study. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):60-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.074.
45. Mendes SL, Moreira N, Batista M, Ferreira AR, Marinho AV, Prieto D, et al. Long-Term Clinical and Hemodynamic Outcomes after Heart Transplantation in Patients Pre-Treated with Sildenafil. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2):219-26. doi: 10.36660/abc.20190047.
46. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):686-725. doi: 10.1161/CIR.0000000000000470.
47. Chehuen M, Andrade-Lima A, Silva N Jr, Miyasato R, Souza RWA, Leicht A, et al. Physiological Responses to Maximal and Submaximal Walking in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(2):309-16. doi: 10.36660/abc.20200156.
48. Santos RM, Santos JFD, Macedo FN, Marçal AC, Santana Filho VJ, Wich RB, et al. Strength Training Reduces Cardiac and Renal Oxidative Stress in Rats with Renovascular Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(1):4-11. doi: 10.36660/abc.20190391.
49. Sousa C, Ribeiro RM, Pinto FJ. The Burden of Infective Endocarditis in Portugal in the Last 30 years - A Systematic Review of Observational Studies. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(3):205-17. doi: 10.1016/j.repce.2020.07.014.
50. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical Presentation, Aetiology and Outcome of Infective Endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) Registry: A Prospective Cohort Study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
51. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.



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

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida: Considerações Terapêuticas e Justificativas dessa Renomeação

Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction: Therapeutical Considerations and Reasons for This Renaming

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia¹ e Evandro Tinoco Mesquita²

Hospital Universitário Antônio Pedro,¹ Niterói, RJ – Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói,² Niterói, RJ – Brasil

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) tem sido classicamente dividida em IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) e IC com fração de ejeção preservada (ICFEP). No entanto, para classificar melhor os pacientes com IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) entre 41 e 49%, diretrizes anteriores introduziram o termo IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi).¹ No entanto, logo após sua introdução formal, a ICFEi passou a ser chamada de IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFLER).² Neste artigo, exploramos as razões por trás dessa renomeação e o motivo que torna essa mudança mais importante do que parece.

Prevalência, características e prognóstico

A ICFLER afeta 13-24% da população com IC.¹ Precisamente no Brasil, 19,6% dos pacientes com IC foram classificados como ICFLER pela comunidade médica.³ Enquanto diretrizes anteriores indicavam que a ICFLER se assemelhava mais à ICFEP,¹ muitas evidências publicadas desde a introdução do termo mostraram que esse grupo se assemelha mais à ICFER ou tem características intermediárias.¹ O prognóstico da ICFLER, por outro lado, é melhor do que o da ICFER.¹ É importante ressaltar que a ICFER compreende indivíduos com diferentes trajetórias de Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo (FEVE) (por exemplo, ICFEP com FEVE deteriorada; ICFER com FEVE melhorada, ou ICFLER com FEVE inalterada), cujos prognósticos são diferentes.¹ Isso reflete a heterogeneidade da ICFLER em comparação com a ICFER e a ICFEP. Os fenótipos de IC de acordo com a FEVE estão descritos na Figura 1.

Considerações terapêuticas para insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida

Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Prognóstico; Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides; Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina; Digoxina.

Correspondência: Eduardo Thadeu de Oliveira Correia •

Hospital Universitário Antônio Pedro - Avenida Marquês do Paraná, 303.

CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: etocorreia@outlook.com

Artigo recebido em 01/09/2021, revisado em 30/10/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210752>

(BRAs) e Inibidores do Receptor da Angiotensina-Neprilisina (IRAN)

As evidências de eficácia dos BRAs para ICFER são controversas. Em uma análise post-hoc do estudo CHARM-Preserved, a candesartana mostrou-se eficaz em comparação ao placebo para redução do desfecho de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por IC (HR: 0,76; IC95%: 0,61-0,96) e hospitalização por IC isolada (HR: 0,72; IC95%: 0,55-0,95).⁴ No entanto, em uma análise de desfechos pré-especificados do estudo I-PRESERVE, o irbesartan não teve efeito sobre morte por problemas cardiovasculares ou hospitalização por IC (HR: 0,98; 95%IC: 0,85-1,12) em pacientes com FEVE entre 45 e 59%.⁵

As evidências sobre o efeito de IECAs na ICFLER também são limitadas. No estudo PEP-CHF, o perindopril não teve efeito de redução da mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular ou hospitalização por IC.⁶ No entanto, o estudo incluiu uma grande proporção de pacientes com ICFEP.

Em relação aos IRAN, em uma análise pré-especificada do estudo PARAGON-HF, a combinação sacubitril/valsartana reduziu significativamente os casos de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em comparação com apenas valsartana em pacientes com FEVE <57%.⁷ Uma análise post-hoc adicional, que combinou dados dos estudos PARAGON-HF e PARADIGM-HF, mostrou uma redução significativa do risco no desfecho composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular em indivíduos com ICFER e ICFLER.⁸ Por esse motivo, o Food and Drug Administration (FDA) expandiu as indicações na bula de sacubitril/valsartana, incluindo ICFER e ICFLER. Assim, embora essa evidência apenas gere hipóteses, os pacientes com ICFLER provavelmente se beneficiam de sacubitril/valsartana.

Antagonistas dos Receptores de Mineralocorticoides (ARM)

Uma análise post-hoc do estudo TOPCAT mostrou que, embora a espironolactona traga mais benefícios em casos de FEVE mais baixa, ela não melhorou os resultados em pacientes com FEVE entre 44 e 50%.⁹ No entanto, uma diferença regional significativa foi observada. Enquanto os pacientes das Américas tiveram uma redução significativa de 18% no risco de desfecho primário, na Rússia e na Geórgia, a espironolactona não melhorou o prognóstico.¹⁰ Análises adicionais mostraram uma proporção substancial de pacientes da Rússia e da Geórgia que não receberam ou tomaram espironolactona,¹¹ o que pode explicar essa diferença. Além disso, dados de uma meta-análise que incluiu 11 ensaios clínicos randomizados (ECRs) mostrou

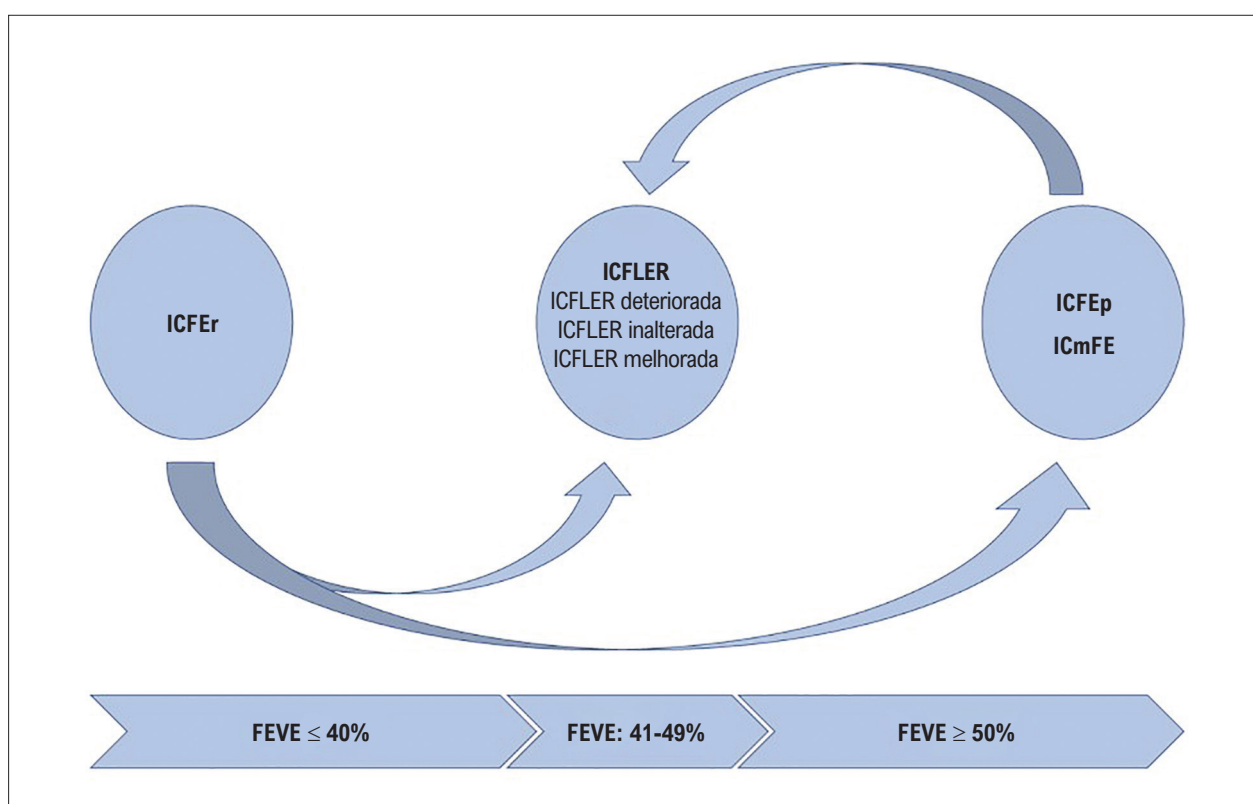


Figura 1 – Fenótipos de Insuficiência Cardíaca de acordo com a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo. ICFLER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida; ICmFE: insuficiência cardíaca com melhora da fração de ejeção; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A ICFEr abrange pacientes com FEVE $\leq 40\%$. No entanto, alguns deles podem ter um aumento de 10 pontos em relação à FEVE basal e se tornar ICmFE. A ICFEr compreende FEVE de 41–49%, podendo ser pacientes com FEVE inalterada, com FEVE deteriorada e com FEVE melhorada antes de atingir os critérios de ICmFE. Por fim, os pacientes com FEVE $\geq 50\%$ são classificados como ICFEp.

que a espironolactona reduziu significativamente o risco de hospitalizações, melhorou a classe funcional da New York Heart Association e diminuiu os níveis de peptídeo natriurético tipo B em pacientes com ICFLER e ICFEp.¹² Assim, a espironolactona é provavelmente eficaz para ICFLER.

Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2)

No estudo EMPEROR-PRESERVED, a empagliflozina reduziu significativamente o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em comparação com placebo em pacientes com FEVE $>40\%$, embora esse benefício tenha vindo da redução nas hospitalizações por IC.¹³ Em uma análise de subgrupo pré-especificada, a empagliflozina foi ainda mais eficaz para a ICFLER e reduziu significativamente o risco do desfecho composto em 29% da amostra em comparação com placebo.¹³

Betabloqueadores e Digoxina

Em uma metanálise de dados de pacientes individuais, os betabloqueadores reduziram o risco de mortalidade cardiovascular em pacientes com ICFLER em ritmo sinusal, mas não melhoraram os desfechos de pacientes com ICFLER com fibrilação atrial (FA).¹⁴ A digoxina, por sua vez, não

melhorou o prognóstico em um análise post-hoc do estudo DIG, com pacientes com ICFLER.¹⁵ Os ensaios clínicos que investigaram o efeito de terapias medicamentosas para ICFEr estão descritos na Tabela 1.

Necessidades atuais

Diretrizes anteriores sugeriram que pacientes com ICFLER deveriam ser tratados como ICFEp. No entanto, como mencionado anteriormente, esses pacientes se beneficiam de múltiplas terapias das quais os pacientes com ICFEp não tiram proveito. Além disso, a ICFLER é semelhante à ICFEr. Futuros ECRs devem alocar pacientes com ICFLER para que as recomendações possam ser estendidas a esse grupo. Isso poderia ser feito pela inclusão da ICFLER em estudos sobre ICFEr ou por meio de estudos específicos para essa população, embora seja uma alternativa desafiadora.

Conclusões

A ICFEi se assemelha principalmente à ICFEr e se beneficia de várias terapias. A transição de seu antigo nome para ICFLER é apropriada e dá a sensação de que esses pacientes se beneficiam das terapias de ICFEr. Isso pode levar a um aumento na adoção de terapias baseadas em diretrizes,

Tabela 1 – Ensaios clínicos descrevendo o efeito de terapias medicamentosas na insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida

Estudo	Medicação	Metodologia	Intervalo FEVE para o efeito	Mortalidade por todas as causas	mortalidade CV	Morte CV ou internação por IC	Internação por IC
PEP-CHF ⁶	Perindopril	Ensaio randomizado	> 45%	1,09 (0,75-1,58)	0,98 (0,63-1,53)	NR	0,86 (0,61-1,20)
CHARM ⁴	Candesartana	Análise post-hoc de um estudo randomizado	40-49%	0,79 (0,60-1,04)	0,81 (0,60-1,11)	0,76 (0,61-0,96)	0,72 (0,55-0,95)
I-PRESERVE ⁵	Irbesartana	Ensaio randomizado	45-59%	NR	NR	0,98 (0,85-1,12)	NR
PARAGON-HF ^{7,8}	Sacubitril-Valsartana	Ensaio randomizado	45-50%	NR	NR	0,82 (0,63-1,06)	NR
TOPCAT ^{9,10}	Espironolactona	Análise post-hoc de um estudo randomizado	44-50%	0,73 (0,49-1,10)	0,69 (0,43-1,12)	0,72 (0,50-1,05)	0,76 (0,46-1,27)
Xiang et al. ¹²	Espironolactona	Metanálise de estudos randomizados	> 40%	NR	0,72 (0,31-1,69)	NR	0,84 (0,73-0,95)
Cleland et al. ¹⁴	Bloqueadores beta	Metanálise de dados de pacientes individuais	40-49%	SR: 0,59 (0,34-1,03); AF: 1,30 (0,63-2,67)	SR: 0,48 (0,24-0,97); AF: 0,86 (0,36-2,03)	SR: 0,83 (0,60-1,13); AF: 1,06 (0,58-1,94)	SR: 0,95 (0,68-1,32); AF: 1,15 (0,57-2,32)
EMPEROR-Preserved ¹³	Empagliflozina	Ensaio randomizado	> 40%	1,00 (0,87-1,15)	0,91 (0,76-1,09)	0,79 (0,69-0,90)	0,73 (0,61-0,88)
DIG ¹⁵	Digoxina	Análise post-hoc de um estudo randomizado	40-49%	1,08 (0,85-1,37)	1,24 (0,94-1,64)	0,96 (0,79-1,17)	0,80 (0,63-1,03)

CV: cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NR: não reportado.

melhorando os resultados nesse grupo de pacientes historicamente esquecido.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia ETO; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia ETO, Mesquita ET.

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

- Mesquita ET, Barbetta LM dos S, Correia ET de O. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction - State of the Art. Arq Bras Cardiol. 2019;112:784–90. doi: 10.5935/abc.20190079
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726 doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Jorge AJL, Barbetta LM dos S, Correia ET de O, Martins W, Leite AR, Saad MAN, et al. Características e Tendências na Mortalidade em Diferentes Fenótipos de Insuficiência Cardíaca na Atenção Primária. Arq Bras Cardiol. 2021;117(2):300–6. doi: 10.36660/abc.20190912
- Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail. 2018;20(8):1230–9. doi: 10.1002/ehf.1149

5. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, Zile MR, McKelvie R, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456–67. doi: 10.1002/ejhf.1149
6. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250
7. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
8. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, Packer M, Zile M, Swrdberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586
9. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv464
10. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383–92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731
11. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT — New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1690–2. doi: 10.1056/NEJMc1612601
2. Xiang Y, Shi W, Li Z, Yang Y, Wang SY, Xiang R, et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine*. 2019;98(13):e14967. doi: 10.1097/MD.00000000000014967
13. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Brunner-La Rocca HP, et al. Empagliflozin in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
14. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26–35. doi: 10.1093/eurheartj/ehx564
15. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(7):1139–45. doi: 10.1002/ejhf.1160



Reinervação após Denervação Renal – Um Mito?

Reinnervation after Renal Denervation – A Myth?

Eric Monteiro,¹ Joana Delgado-Silva,^{1,2} Gonçalo Costa,¹ Lino Gonçalves^{1,2}

Departamento de Cardiologia – Centro Universitário e Hospitalar de Coimbra,¹ Coimbra – Portugal

ICBR, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,² Coimbra – Portugal

Introdução

A hipertensão (HTN) é um dos principais fatores de risco que influenciam a carga global de doenças cardiovasculares.¹ Apesar de medidas como mudanças no estilo de vida e tratamento farmacológico reduzirem a pressão arterial (PA) e as complicações cardiovasculares em todo o mundo, o tratamento da hipertensão permanece sub-ótimo com a PA inadequadamente controlada em muitos pacientes.² No estudo randomizado *ReHOT*, a prevalência de hipertensão resistente foi de 11,7% entre os hipertensos brasileiros, o que está de acordo com a prevalência relatada em outros estudos internacionais.^{3,4} De acordo com as diretrizes atuais da *European Society of HTN*, a HTN resistente é definida quando os valores alvo de PA não são alcançados, apesar da prescrição de terapia tripla, incluindo um diurético na dose máxima tolerada.⁵ Acredita-se que a hiperatividade do sistema nervoso simpático desempenhe um papel importante na HTN resistente. Ao nível renal, a via de saída simpática eferente para os rins leva ao aumento da produção de noradrenalina, vasoconstrição renal e liberação de renina, causando retenção de sódio. Por outro lado, as fibras simpáticas aferentes enviam sinais ao cérebro para estimular a atividade simpática central e contribuem para a HTN neurogênica.⁶ A denervação renal (RDN, *renal denervation*) por cateter surgiu como um dos métodos invasivos mais utilizados para o tratamento da HTN resistente.⁷ Tem como objetivo a ablação dos nervos simpáticos aferentes e eferentes na camada adventícia das artérias renais utilizando energia de radiofrequência. É realizada através da inserção do cateter do dispositivo percutaneamente na artéria femoral, que é então avançado nas artérias renais principais sob orientação fluoroscópica.⁶ De acordo com uma meta-análise, a taxa de complicações do procedimento é baixa, e consiste principalmente em pseudoaneurismas no local de acesso vascular e dissecação da artéria renal.⁸ Entretanto, seu papel na prática clínica é controverso, e há poucas informações sobre as diferentes

respostas a esse procedimento.⁵ Relatamos dois casos de HTN resistente idiopática tratados com RDN. Ambos os pacientes apresentaram uma resposta inicial acentuada ao procedimento. No entanto, a PA voltou aos valores basais após 24 e 18 meses de seguimento, respectivamente. Foi realizada uma investigação para detectar causas secundárias de HTN, sem achados que justificassem as alterações da PA. Portanto, foi realizada uma nova RDN, com bons resultados e duração até os dias atuais (6 meses de seguimento para o paciente 1 e mais de três anos de seguimento para o paciente 2). Este é um relato sobre a resposta heterogênea à RDN, o possível papel da reinervação funcional e o potencial desenvolvimento de supersensibilidade à norepinefrina após a RDN. Esses mecanismos podem ser responsáveis por aumentar a PA de volta aos valores basais após uma resposta inicial ideal.

Relatos de Caso

Caso 1

Um homem de 49 anos, com histórico de hipertensão, apresentou episódios de tontura e dor torácica associados a picos hipertensivos. O paciente era sedentário, com sobrepeso (altura = 192cm, peso = 98kg, índice de massa corporal – IMC = 26,6kg/m²) e tinha histórico médico de diabetes tipo 2, dislipidemia e gota. Ele fazia uso de cinco medicamentos anti-hipertensivos: amlodipino 5mg/valsartana 80mg duas vezes ao dia, espironolactona 100mg uma vez ao dia, nebivolol 5mg uma vez ao dia e clortalidona 50mg uma vez ao dia. Era tabagista ativo (5 unidades maços/ano) e não tinha histórico de excesso de consumo de álcool ou cafeína. No exame inicial, sua PA no consultório foi de 195/125mmHg, sem disparidade entre os braços. A frequência cardíaca (FC) de repouso foi de 67 batimentos por minuto (bpm) e o restante do exame físico foi normal (bulhas normais, ausência de sopros; pulsos femorais palpáveis bilateralmente; ausência de sopros abdominais). Havia evidência de lesão de órgão mediada por HTN (critérios de hipertrofia ventricular esquerda no ECG – critérios de Sokolov-Lyon 46mm; onda R em aVL 15mm – e hipertrofia concêntrica moderada do ventrículo esquerdo no ecocardiograma – septo interventricular 16mm; parede posterior 12mm; índice de massa do ventrículo esquerdo 134g/m²). O paciente havia sido submetido a uma angiografia coronária por TC anterior que não revelou doença coronariana. Foram excluídas as causas secundárias de hipertensão (triagem com perfil bioquímico e hematológico completo, exame de imagem e polissonografia) – ver tabela 1 – e a hipertensão resistente idiopática foi confirmada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) – PA média de 24h -159/106 mmHg. A RDN foi proposta e

Palavras-chave

Hipertensão Resistente/terapia; Denervação Renal; Reinervação Renal; Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial/métodos; Diagnóstico por Imagem/métodos

Correspondência: Eric Monteiro •

Rua de Carvalhal, 1. 4980-203, Paradamonte – Britelo, Ponte da Barca – Portugal
E-mail: eamonteiro94@gmail.com

Artigo recebido em 21/03/2021, revisado em 26/11/2021, aceito em 26/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210167>

Tabela 1 – Triagem para causas secundárias de hipertensão

	Paciente 1	Paciente 2	Valores de referência
Metanefrinas fracionadas no plasma:			
Metanefrina (pg/mL)	15,2	31,7	<60
Normetanefrina (pg/mL)	32,6	9,15	<120
Concentração plasmática do hormônio estimulante da tireoide (uUI/mL)	2,3	1,1	0,4-4,0
Atividade da renina plasmática (ng/mL/h)	1,76	1,29	1-4
Concentração plasmática de aldosterona (ng/dL)	32,1	3,42	5-30
Relação aldosterona-renina	18,21	2,65	<25
Concentração de creatinina sérica (mg/dL)	0,99	0,75	Mulheres: 0,55-1,02 Homens: 0,72-1,18
Análise de urina	Negativo para proteínas, eritrócitos e leucócitos	Negativo para proteínas, eritrócitos e leucócitos	NA
Polissonografia (IAH)	3,2	7,6	<5
Angiotomografia Computadorizada	Sem estenose hemodinamicamente significativa	Sem estenose hemodinamicamente significativa	NA
Concentração sérica de paratormônio (pg/mL)	26	18	9-72
Concentração de cálcio sérico (mg/dL)	9,8	9,3	8,8-10,6
Cortisol salivar 23.00h (ug/dL)	0,087	0,127	<0,15

IAH: índice de apneia e hipopneia; NA: não aplicável.

realizada com o cateter multieletrodo Spyral (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, EUA), sem intercorrências. No seguimento de 6 meses, o paciente estava assintomático, havia perdido 6kg ao adotar melhores hábitos de vida (IMC = 24,7kg/m²), estava em uso de quatro anti-hipertensivos (nebivolol foi retirado por bradicardia sinusal – FC de repouso = 52bpm) e a PA sistólica e diastólica no MAPA mostraram redução para 15 e 10 mmHg, respectivamente (PA média de 24h: 144/96 mmHg). Entretanto, no seguimento de 24 meses, apesar da manutenção da perda de peso, o paciente apresentava PA média de 24h de 181/120 mmHg no MAPA. Sua FC de repouso era de 70bpm e o nebivolol foi reintroduzido (o paciente voltou a fazer uso de cinco medicamentos hipertensivos).

Caso 2

Uma mulher de 74 anos apresentou episódios de cefaleia associados a picos hipertensivos e sonolência diurna excessiva. A paciente era sedentária, com sobrepeso (altura = 155cm, peso = 63kg, IMC = 26,2kg/m²) e tinha histórico médico de hipertensão e dislipidemia. Fazia uso de quatro medicamentos anti-hipertensivos: nifedipina 60mg pela manhã e 30mg ao jantar, perindopril 5mg duas vezes ao dia, carvedilol 12,5mg duas vezes ao dia e clortalidona 50mg uma vez ao dia. A paciente não tinha histórico de tabagismo, excesso de consumo de álcool ou cafeína. Ao

exame físico, a PA no consultório foi de 200/90 mmHg, sem disparidade entre os braços. A FC de repouso era de 58 bpm e o restante do exame físico foi normal (bulhas cardíacas normais, ausência de sopros; pulsos femorais palpáveis bilateralmente; ausência de sopros abdominais). Não havia evidência de lesão de órgão mediada por HTN (septo interventricular 9mm; parede posterior 9mm; índice de massa do ventrículo esquerdo 79g/m²). Uma angiotomografia renal prévia revelou placas ateromatosas em ambos os óstios das artérias renais, mas sem estenose hemodinamicamente significativa. As causas secundárias de HTN foram avaliadas (Tabela 1), revelando uma leve apneia obstrutiva do sono. No entanto, os valores do MAPA não melhoraram com a pressão positiva contínua nas vias aéreas, apesar da aderência confirmada – PA média de 24h: 158/79 mmHg. A RDN foi proposta e realizada com o cateter multieletrodo Spyral (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, EUA), sem intercorrências. Aos 6 meses de seguimento, a paciente não apresentava sintomas cardiovasculares. Ela apresentava o mesmo IMC e ainda fazia uso de quatro medicamentos anti-hipertensivos, mas o MAPA apresentava PA média de 24h de 110/60 mmHg (redução sistólica e diastólica de 48 e 19 mmHg, respectivamente). Entretanto, aos 18 meses de seguimento, a paciente apresentou novo episódio hipertensivo (PA de 190/85 mmHg). Um novo MAPA foi realizado e revelou PA média de 24h de 146/70 mmHg.

Carta Científica

Investigações e tratamento

Os pacientes foram reavaliados para causas secundárias de hipertensão, mas nenhuma causa foi encontrada. Uma nova RDN foi proposta, sendo aceita pelos pacientes. Ambos os procedimentos foram realizados através da artéria femoral, utilizando o cateter multieletródo Spyral (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, EUA), sem complicações relacionadas ao procedimento (Figura 1).

Desfecho e seguimento

Caso 1

Seis meses após o segundo procedimento, a média da PA de 24h registrada pelo MAPA foi de 159/103mmHg (queda da PA sistólica e diastólica de 22 e 17 mmHg, respectivamente). O paciente estava assintomático com peso estabilizado e não houve recorrência de bradicardia sinusal. A medicação anti-hipertensiva não foi mudada.

A resposta da PA antes e depois de ambos os procedimentos de RDN é ilustrada na figura 2.

Caso 2

Aos 6 meses de seguimento do segundo procedimento, a média da PA de 24h registrada pela MAPA foi de 127/68mmHg (queda da PA sistólica e diastólica de 19 e 2 mmHg, respectivamente). A PA permaneceu estável no seguimento de 1 ano, 2 anos e 3 anos. Nesse período, a medicação anti-hipertensiva da paciente foi progressivamente reduzida devido aos episódios

hipotensores. No geral, o estado geral da paciente melhorou, sem registro de sintomas ou sinais hipertensivos até os dias atuais.

A resposta da PA antes e depois de ambos os procedimentos de RDN é ilustrada na figura 3.

Discussão

Acredita-se que as limitações das estratégias farmacológicas disponíveis para controlar a PA em alguns pacientes reflitam a complexidade e a multiplicidade de mecanismos potenciais responsáveis pela gênese e manutenção da PA elevada. Isso levou a um interesse renovado pelas estratégias invasivas.^{9,10} Os nervos simpáticos renais contribuem para o desenvolvimento e perpetuação da HTN, e o fluxo simpático para os rins é ativado em pacientes com HTN essencial.¹¹ A ativação crônica do sistema nervoso simpático constitui um mecanismo central na hipertensão resistente e tem sido alvo da RDN percutânea.¹⁰

Há evidências robustas derivadas de estudos controlados por simulação bem desenhados e rigorosamente conduzidos (SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED e RADIANCE-HTN SOLO) que apoiam a eficácia e segurança da RDN.¹²⁻¹⁴ No entanto, os resultados disponíveis são apenas em curto prazo, ainda faltando informações sobre a eficácia em longo prazo.¹⁵ Há poucas informações sobre a extensão da reinervação após a RDN baseada em cateter em humanos, mas estudos em modelos animais mostram evidências de reinervação funcional e anatômica do nervo renal, juntamente com

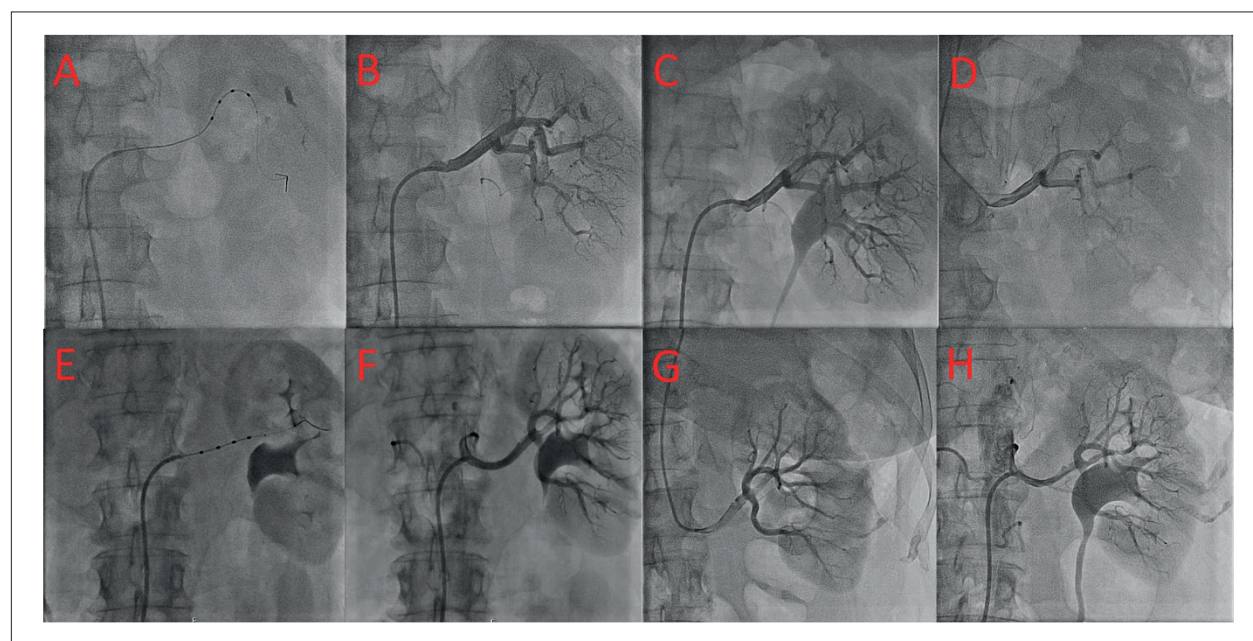


Figura 1 – Avaliação das artérias renais. Painéis A-D) caso 1: artéria renal esquerda pré-1ª RDN, imediatamente pós-1ª RDN, aos 6 meses de seguimento após a 1ª RDN e imediatamente após a 2ª RDN, respectivamente; Painéis E-H) caso 2: artéria renal esquerda pré-1ª RDN, imediatamente pós-1ª RDN, aos 6 meses de seguimento após a 1ª RDN e imediatamente pós-2ª RDN, respectivamente. Apenas a artéria renal esquerda de cada paciente é mostrada. A artéria renal contralateral estava em condições semelhantes. RDN: denervação renal.

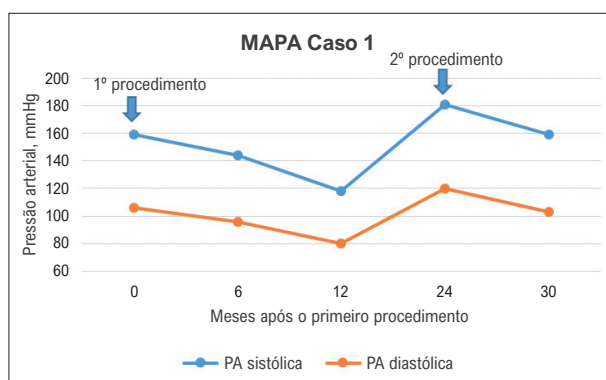


Figura 2 – Evolução da pressão arterial do caso 1 registrada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial, antes e após a denervação renal. MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; PA: pressão arterial.

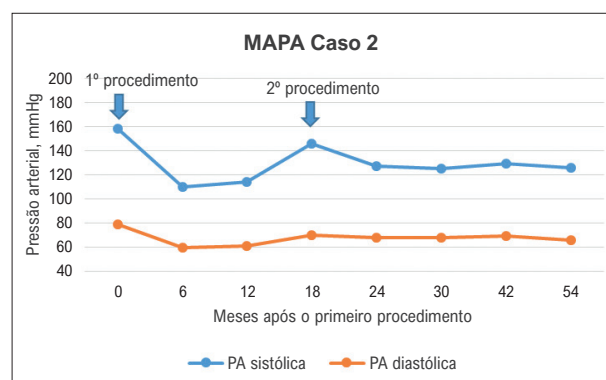


Figura 3 – Evolução da pressão arterial do caso 2 registrada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial, antes e após a denervação renal. MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; PA: pressão arterial.

a supersensibilidade à norepinefrina relacionada à denervação. Um estudo realizado em ovelhas avaliou a eficácia da denervação do nervo renal com o cateter Symplicity Flex e a reinervação funcional e anatômica aos 5,5 e 11 meses pós-denervação. Verificou-se que o procedimento efetivamente resultou em denervação dos nervos renais aferentes e eferentes, mas aos 11 meses pós-RDN havia evidências funcionais e anatômicas de reinervação do nervo renal aferente e eferente.¹⁶ Da mesma forma, um estudo realizado em ratos indica que após a RDN, a reinervação funcional da vasculatura renal começa a ocorrer entre 14 e 24 dias após o procedimento, e esse retorno completo da função pode ocorrer em 8 semanas. O estudo também sugeriu que a resposta à estimulação do nervo renal durante a reinervação pode ocorrer devido a uma combinação de regeneração das fibras nervosas e supersensibilidade à norepinefrina relacionada à denervação.¹⁷ Embora os resultados finais de três anos do estudo *Symplicity HTN-1*¹⁸ sugiram que nenhuma reinervação ou quaisquer mecanismos contrarreguladores se desenvolvam ao longo do tempo que possam diminuir a eficácia do procedimento, os dois casos que relatamos, juntamente com as evidências disponíveis em modelos animais, parecem indicar que isso pode não ser universalmente verdadeiro. O fato de que ambos os casos descritos aqui mostraram uma resposta acentuada da PA à primeira RDN, seguida de novo aumento da PA aos valores basais no seguimento, poderia indicar que a reinervação desempenha um papel clinicamente significativo na eficácia de longo prazo do procedimento. Além disso, ambos os pacientes responderam a um procedimento de repetição, fato que parece validar ainda mais essa hipótese.

Considerando esses aspectos conjuntamente, o objetivo deste artigo é levantar questões relacionadas à possibilidade de reinervação e desenvolvimento de supersensibilidade à norepinefrina após a RDN. É crucial saber se a reinervação ocorre, se ela influencia os resultados da intervenção em longo prazo e em qual subgrupo de pacientes esse fenômeno é mais provável de ocorrer.

Conclusões

Muitos pacientes não são capazes de atingir os valores-alvo de pressão arterial apesar das mudanças no estilo de vida e do tratamento farmacológico.

A denervação renal por cateter apresenta-se como uma alternativa segura e eficaz para este subconjunto de pacientes com hipertensão resistente.

Os dois casos relatados aqui, juntamente com as evidências disponíveis em modelos animais, podem indicar que a reinervação pode desempenhar um papel significativo na eficácia do procedimento em longo prazo.

Portanto, é crucial saber se a reinervação ocorre, se ela influencia os resultados da intervenção em longo prazo e em qual subgrupo de pacientes esse fenômeno é mais provável de ocorrer.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Monteiro E, Costa G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Delgado-Silva J, Gonçalves L.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82. doi: 10.1001/jama.2016.19043.
2. Armas Rojas N, Dobell E, Lacey B, Varona-Pérez P, Burrett JA, Lorenzo-Vázquez E, et al. Burden of hypertension and associated risks for cardiovascular mortality in Cuba: a prospective cohort study. *The Lancet Public Health*. 2019;4(2):e107-e15. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30210-X. Epub 2019 Jan 23.
3. Krieger EM, Dräger LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662.
4. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Denker MG, Cohen DL. Resistant Hypertension and Renal Nerve Denervation. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2015;11(4):240-4. doi: 10.14797/mdcj-11-4-240.
7. Reshetnik A, Gohlisch C, Scheurig-Münkler C, De Bucourt M, Zidek W, Tölle M, et al. Predictors for success in renal denervation—a single centre retrospective analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):15505.
8. Davis MI, Filion KB, Zhang D, Eisenberg MJ, Afilalo J, Schiffrin EL, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(3):231-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.010.
9. Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Derkacz A. Resistant Hypertension. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wrocław Medical University*. 2016;25(1):173-83. doi: 10.17219/acem/58998.
10. Dores H, de Sousa Almeida M, de Araújo Gonçalves P, Branco P, Gaspar A, Sousa H, et al. Desnervação renal em doentes com hipertensão arterial resistente: resultados aos seis meses de seguimento. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(4):197-204. doi: 10.1016/j.repc.2013.09.008.
11. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
12. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346-55. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
13. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-70. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
14. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2335-45. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1.
15. Papademetriou V, Stavropoulos K, Doumas M, Tsioufis K. Now That Renal Denervation Works, How Do We Proceed? *Circ Res*. 2019;124(5):693-5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314695.
16. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, Ramchandra R, Lambert GW, Schlaich MP, et al. Reinnervation following catheter-based radio-frequency renal denervation. *Exp Physiol*. 2015;100(5):485-90. doi: 10.1113/expphysiol.2014.079871.
17. Kline RL, Mercer PF. Functional reinnervation and development of supersensitivity to NE after renal denervation in rats. *Am J Physiol*. 1980;238(5):R353-8. doi: 10.1152/ajpregu.1980.238.5.R353.
18. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383(9917):622-9.



Chumbos Torácicos e Intramiocárdicos, Achado Incidental em Paciente com Infarto Agudo do Miocárdio

Thoracic and Intramyocardial Pellets, an Incidental Finding in a Patient with Acute Myocardial Infarction

Valente Fernandez-Badillo,¹ Mauricio Garcia-Cardenas,^{1,2} Diego Oliva-Cavero,² Jose Carlos Armendariz-Ferrari,² Erick Alexanderson-Rosas,¹ Nilda Espinola-Zavaleta¹

Departamento de Cardiologia Nuclear, Instituto Nacional de Cardiologia Ignacio Chávez,¹ Cidade do México – México

Departamento de Cardiologia, Hospital Nacional Hipólito Unanue,² Lima – Peru

Introdução

O trauma cardíaco penetrante é fatal; aproximadamente mais da metade das pessoas afetadas morrem no local. As feridas penetrantes do miocárdio são raras e a retenção de chumbos cardíacos é pouco documentada na literatura.¹ Não existem protocolos padronizados para sua abordagem diagnóstica e terapêutica até o momento. A apresentação clínica de uma lesão por espingarda depende do tamanho da ferida, do local de entrada e da lesão dos grandes vasos.² No trauma torácico penetrante, ambos os ventrículos são lesados com frequência semelhante, mas o ventrículo direito é o local de maior entrada porque forma a maior parte da face anterior do coração.³

Apresentação do caso

Apresentamos o caso de um homem de 59 anos com história familiar de hiperlipidemia e infarto agudo do miocárdio (IAM) e história pessoal de trauma torácico secundário a ferimento por espingarda em 2006, que não mereceu tratamento cirúrgico, e diabetes mellitus tipo 2 diagnosticado em 2016 em tratamento médico com sitagliptina. O paciente chegou ao pronto-socorro em janeiro de 2018 com dor torácica opressiva de 6 horas de evolução, intensidade 8/10, irradiação para o braço esquerdo e sudorese. À admissão, os sinais vitais estavam dentro dos parâmetros normais, com pressão arterial -120/70 mmHg, frequência cardíaca -75 bpm, saturação de oxigênio -92% e índice de massa corporal -26 kg/m².

Ao exame físico, apresentava cicatriz quelóide antiga na região torácica anterior, batimento apaxiano hiperdinâmico no quinto espaço intercostal esquerdo, não sendo detectados sopros cardíacos ou ruídos pulmonares abdominais. O eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal, frequência cardíaca -73 bpm, onda Q nas derivações V1 a V4 com supradesnivelamento do segmento ST e inversão da

onda T nas mesmas derivações (Figura 1A). Os exames laboratoriais mostraram leucocitose (13,06 x10⁹/L), fibrinogênio elevado (638 g/L), hipocalemia (3,3 mEq/L), hiperglicemia (250 mg/dL), HbA1c-8,7%, marcadores positivos de dano miocárdico (CPK-411 UI/L, CPK-MB-53 ng/mL e troponina de alta sensibilidade-6,1 ng/dL), hipercolesterolemia (colesterol total-256 mg/dL, c-HDL-35 mg/dL e c-LDL-186 mg/dL) e hipertrigliceridemia (278 mg/dL). O ecocardiograma transtorácico (ETT) bidimensional mostrou volume ventricular e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normais de 67%, disfunção diastólica tipo II e imagem hipoecoica no segmento médio do septo interventricular com realce posterior (Figura 1C-D). O cateterismo cardíaco mostrou obstrução de 95% do segmento médio da artéria descendente anterior, sendo necessária angioplastia com balão para obtenção de fluxo TIMI III; surpreendentemente, foram observados inúmeros objetos esféricos compatíveis com chumbos em todas as regiões cardíacas (Figura 2). A radiografia de tórax pósterio-anterior revelou múltiplos objetos circulares radiopacos com predomínio na região anterior do tórax (Figura 1B). A tomografia computadorizada (TC) de tórax 2D mostrou múltiplos objetos esféricos hiperintensos no mediastino, parede torácica anterior, (Figura 3).

O paciente recebeu alta 3 dias depois, hemodinamicamente estável, sem necessidade de intervenção cirúrgica e optou-se por tratamento conservador devido à ausência de sintomas ou complicações cardiovasculares após 12 anos de trauma cardíaco. Os acompanhamentos foram agendados a cada 3 meses no ambulatório de cardiologia, sendo indicadas mudanças no estilo de vida e tratamento medicamentoso com antiplaquetários, estatinas e hipoglicemiantes orais. Atualmente, 42 meses após o seguimento, o paciente encontra-se em classe funcional I da NYHA.

Discussão

A violência armada é um grave problema de saúde pública, que causa a morte de mais de 250.000 pessoas por ano em todo o mundo. Guenther et al.,⁴ identificaram até 2020, 40 casos notificados de lesões cardíacas causadas por espingarda de chumbo. Destes, 90% eram homens, com idade média de 14 anos; 48% dos pacientes foram relatados hemodinamicamente instáveis. Uma esternotomia foi realizada em 58% dos casos, circulação extracorpórea em 18% e janela pericárdica em 15%. Os principais locais acometidos foram ventrículo direito em 43%, ventrículo esquerdo em 33%, átrio direito em 15% e átrio esquerdo e

Palavras-chave

Chumbo de Caça; Lesão Cardíaca; Arma de Fogo; Infarto Agudo do Miocárdio; Espingarda de Chumbo

Correspondência: Nilda Espinola-Zavaleta •

National Institute of Cardiology Ignacio Chávez – Juan Badiano 1, Colonia, Sección XVI, Tlalpan, 14080

E-mail: niesza2001@hotmail.com

Artigo recebido em 09/10/2021, revisado em 09/03/2022, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210854>

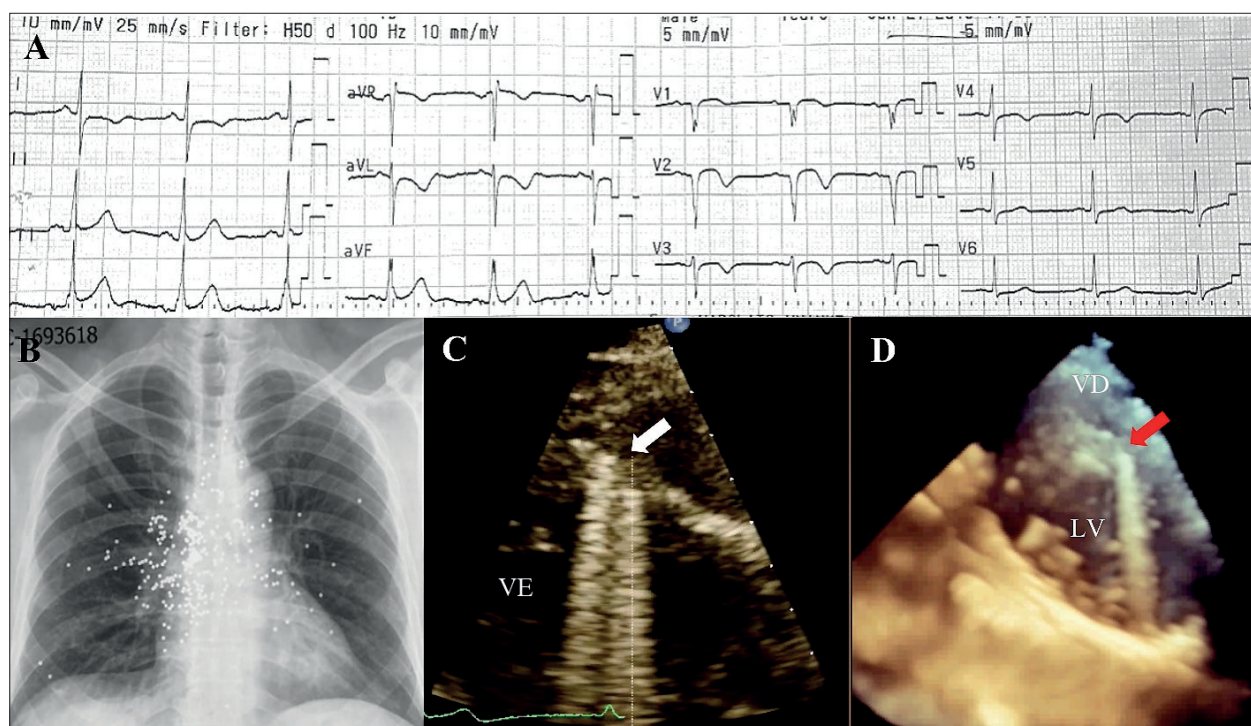


Figura 1 – Diagnóstico por imagem multimodal. (A) Eletrocardiograma de 12 derivações com ritmo sinusal, 73 bpm, onda Q nas derivações V1-V4 com supradesnivelamento do segmento ST e inversão da onda T, sugerindo isquemia da parede ântero-septal. (B) Radiografia de tórax em anteroposterior com inúmeros objetos circulares radiopacos, densidade metálica. (C) 2D-TTE com imagem hipoeicoica no segmento médio do septo interventricular (seta) com realce posterior. (D) 3D-TTE, semelhante aos achados da figura 1C. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

grandes vasos foram acometidos em 6%, respectivamente.⁵ As complicações incluem embolização pela injeção (25%), morte (13%), hemorragia maciça, tamponamento cardíaco, dano direto à parede livre dos ventrículos ou septo interventricular, dissecação de artérias coronárias e lesão do sistema de condução.⁴⁻⁶ O trauma cardíaco é um dos fatores de risco associados ao aparecimento do infarto agudo do miocárdio; entretanto, os casos relatados são isolados.²⁻⁵

A TC e a ecocardiografia são comumente os exames de imagem mais utilizados para diagnosticar lesões cardíacas traumáticas. O ETT bidimensional é o método mais preciso para identificar lesões cardíacas, enquanto a TC é o melhor para localizar corpos estranhos. A detecção de corpos estranhos intracavitários é uma indicação de sua remoção cirúrgica devido ao alto risco de desenvolver eventos trombóticos, enquanto a presença de corpos estranhos completamente intramiocárdicos é mais indicativa de conduta conservadora.^{1,2,4}

Conclusão

A retenção de chumbos intramiocárdicos sem sintomas é uma condição rara no trauma torácico, sendo isolados os casos associados ao infarto agudo do miocárdio. Não existem diretrizes padronizadas para a abordagem diagnóstica e de manejo desse tipo de lesão, provavelmente devido ao baixo número de casos notificados. Além disso, destacamos o uso da imagem multimodal como ferramenta inestimável para o diagnóstico preciso desse tipo de lesão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandez-Badillo V, Espinola-Zavaleta N; Obtenção de dados: Fernandez-Badillo V, Armendariz-Ferrari JC, Espinola-Zavaleta N; Análise e interpretação dos dados: Garcia-Cardenas M, Oliva-Cavero D; Análise estatística: Oliva-Cavero D; Redação do manuscrito: Fernandez-Badillo V, Garcia-Cardenas M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Garcia-Cardenas M, Oliva-Cavero D, Armendariz-Ferrari JC, Alexanderson-Rosas E, Espinola-Zavaleta N.

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.

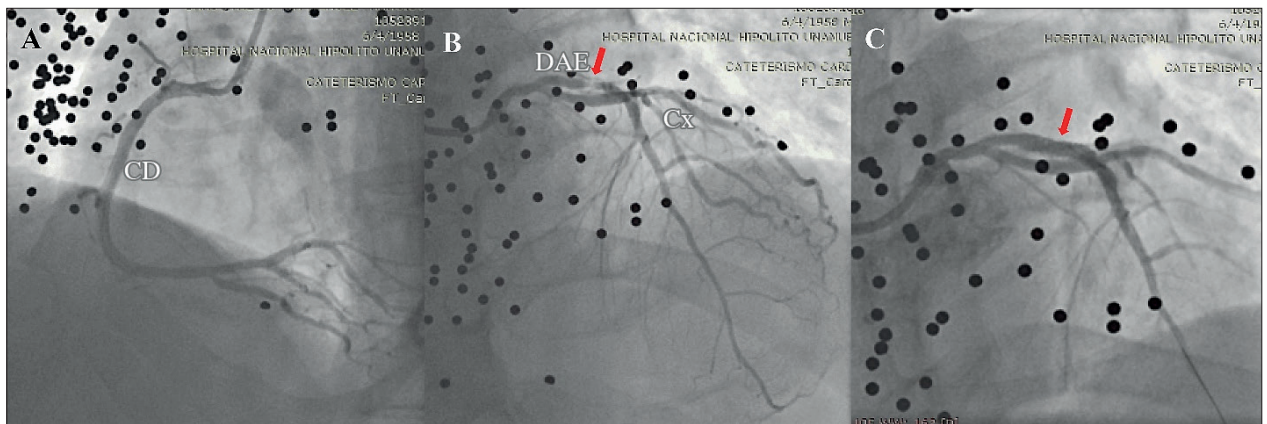


Figura 2 – Cateterismo cardíaco. Presença de inúmeros objetos circulares compatíveis com chumbos. (A) Artéria coronária direita normal. (B) Artéria descendente anterior esquerda com obstrução de 95% no segmento médio (seta). (C) Implante de stent da artéria coronária descendente anterior esquerda (seta), fluxo TIMI III com sucesso. Cx: circunflexo; DAE: descendente anterior esquerda; CD: coronária direita.

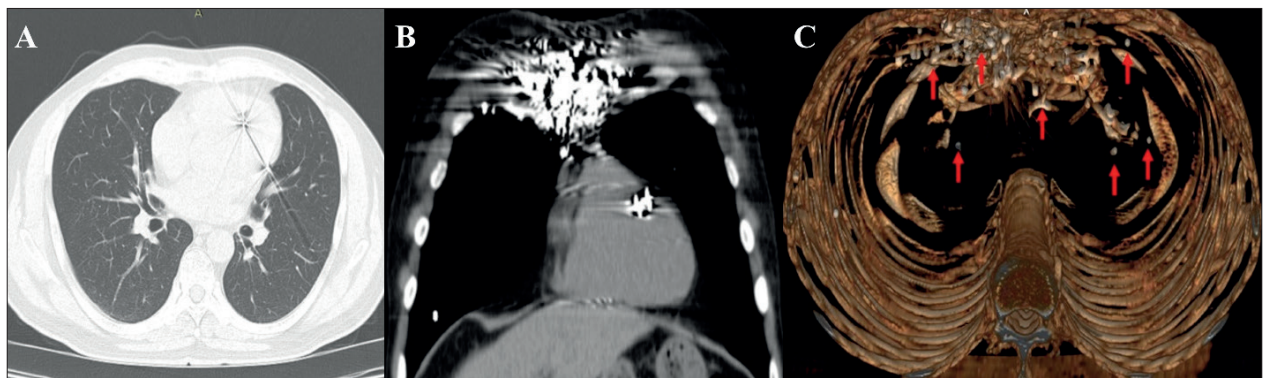


Figura 3 – Tomografia computadorizada de tórax. (A,B). 2D-TC com objetos esféricos hiperintensos no mediastino, parede torácica anterior e coração, aparentemente no átrio esquerdo. (C) reconstrução 3D, chumbos no mediastino e intramiocárdico (setas).

Referências

1. Mills EE, Birnbaum PL, Davis JW. Asymptomatic gunshot wound to the heart with retained intracardiac pellet. *Ann Thorac Surg.* 2014 Jan;97(1):e15-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.023.
2. Ünal S, Yılmaz S, Gül M, Çelik E, Aydoğdu S. Acute myocardial infarction after a gunshot wound. *Herz.* 2015 May;40(3):552-3. doi: 10.1007/s00059-013-4033-6
3. Leite L, Gonçalves L, Nuno Vieira D. Cardiac injuries caused by trauma: Review and case reports. *J Forensic Leg Med.* 2017 Nov;52:30-4. doi: 10.1016/j.jflm.2017.08.013.
4. Guenther T, Chen S, Wozniak C, Leshikar D. Fatal cardiac injury sustained from an air gun: Case report with review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2020;70:133-6. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.04.039.
5. Kumar S, Moorthy N, Kapoor A, Sinha N. Gunshot wounds: causing myocardial infarction, delayed ventricular septal defect, and congestive heart failure. *Tex Heart Inst J.* 2012;39(1):129-32. PMCID: PMC3298914
6. Marelli D, Pisano O, Calafell L, Herrera F. Herida cardíaca por arma de fuego. Presentación clínica y conducta terapéutica. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2013;43(1):45-8.



Apresentação Rara de Tumor de Saco Vitelino com Envolvimento Cardíaco: Características Detectadas pela Ressonância Magnética

Rare Presentation of Yolk Sac Tumor with Cardiac Involvement: Characteristics Detected by MRI

Cristhian Espinoza Romero,¹ Williams Roberto Lata Guacho,¹ Kevin Rafael de Paula,¹ Robert Paladines Jimenez,¹ Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca¹

Universidade de São Paulo – Instituto do Coração,¹ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

Os tumores cardíacos primários são extremadamente raros, com uma incidência variável entre 0,0017 e 0,28%, dentro desses encontra-se o tumor de células germinativas de tipo saco vitelino (TSV) de caráter maligno.¹

Embora o ecocardiograma transtorácico (ETT) muitas vezes seja a primeira linha na avaliação de tumores cardíacos, atualmente, em virtude de sua boa resolução espacial e a caracterização tecidual, a ressonância magnética cardíaca (RMC) é a técnica de eleição na avaliação desses tumores.^{2,3} O TSV de localização intracardiaca é rara, sendo poucos os casos relatados.⁴⁻⁷

Relato de caso

Uma paciente do sexo feminino, de 1 ano de idade, apresentou-se com episódios de cianose ao chorar. Ao exame físico apresentava frequência cardíaca de 132 bpm, sopro sistólico 2+/6+, desdobramento fixo de segunda bulha cardíaca, perfusão adequada, com pulsos amplos. Pelos sinais de insuficiência cardíaca, foi realizado um ETT evidenciando uma massa heterogênea e multilobulada no ventrículo direito (VD), junto ao septo interventricular, com área estimada de 7,8cm², algumas áreas císticas e sinais de calcificação com sinais de obstrução na via de saída do ventrículo direito (VSVD) (Figura 1).

Foi feita RMC (Figuras 2 e 3) que demonstrou formação expansiva com ampla base de inserção no septo interventricular, sem plano de clivagem com o miocárdio adjacente, de contornos lobulados, estendendo-se para a cavidade do VD, medindo aproximadamente 38 x 35 x 43 mm. Essa lesão apresentava áreas císticas de permeio, exibindo baixo sinal heterogêneo em T1 e discreto alto sinal igualmente heterogêneo em T2, além de impregnação heterogênea pelo

gadolínio na sequência de realce tardio (RTG) e captação do contraste na sequência de perfusão. Foi realizada biópsia de lesão pulmonar descrita como neoplasia maligna epiteloide com extensa necrose, com índice mitótico de 10 mitoses x campo e imuno-histoquímico positivo para SALL4, alfa-fetoproteína e PLAP nas células de interesse, sendo consistente para neoplasia de células germinativas, compatível com tumor de saco vitelino.

A paciente foi submetida a quimioterapia com cisplatino, porém em controles evolutivos não houve alterações significativas dos achados no ETT. Atualmente, programa-se abordagem cirúrgica devido à refratariedade à quimioterapia.

Discussão

As características dos tumores cardíacos malignos, dentro os quais estão os germinativos, tem sido estudada em algumas revisões. Considera-se a RMC o método de escolha para sua avaliação, visto que tem uma alta acurácia em discriminar lesões benignas de malignas, por avaliar a localização, tamanho e contornos da lesão. Além disso, a RMC tem um valor diagnóstico significativo para as características do sinal dos componentes do tecido dentro dos tumores, incluindo calcificação, gordura, fibrose, hemorragia, e mudanças císticas.⁸ Dos tumores de células germinativas as principais características visualizadas por RMC são o realce tardio com gadolínio heterogêneo e na cine-ressonância e nas sequências ponderadas em T1 e T2, também uma intensidade heterogênea.⁸

Das principais características que sugerem malignidade temos as dimensões >5cm, contornos irregulares, lesões múltiplas, envolvimento pleural ou pericárdico, invasão direta dos planos dos tecidos, localização no coração direito, e características teciduais tais como a heterogeneidade de sinal nas sequências ponderadas em T1 e T2 e presença de realce com contraste na primeira passagem sugerindo vascularização da lesão.^{9,10}

Assim, destacamos a grande utilidade da RMC, neste caso, como auxiliar no diagnóstico e suspeita de um tumor de etiologia maligna, por meio de algumas das características já descritas, como a localização no VD, contornos mais irregulares, sinais heterogêneos nas sequências T1 e T2 e RTG, além de captação de contraste na sequência de perfusão, que foram descritas em nosso paciente.

O tratamento padrão dos tumores primários não seminomatosos, tal qual o TSV, é uma combinação de quimioterapia sistêmica neoadjuvante com bleomicina ou cisplatina, com tentativa de ressecção cirúrgica.¹¹

Palavras-chave

Tumores Cardíacos; Insuficiência Cardíaca; Neoplasias Embrionárias de Células Germinativas; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia Transtorácica/métodos; Espectroscopia de Ressonância Magnética/métodos; Tratamento Farmacológico

Correspondência: Williams Roberto Lata Guacho •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dr.williamsrata@gmail.com

Artigo recebido em 14/04/2021, revisado em 10/11/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210335>

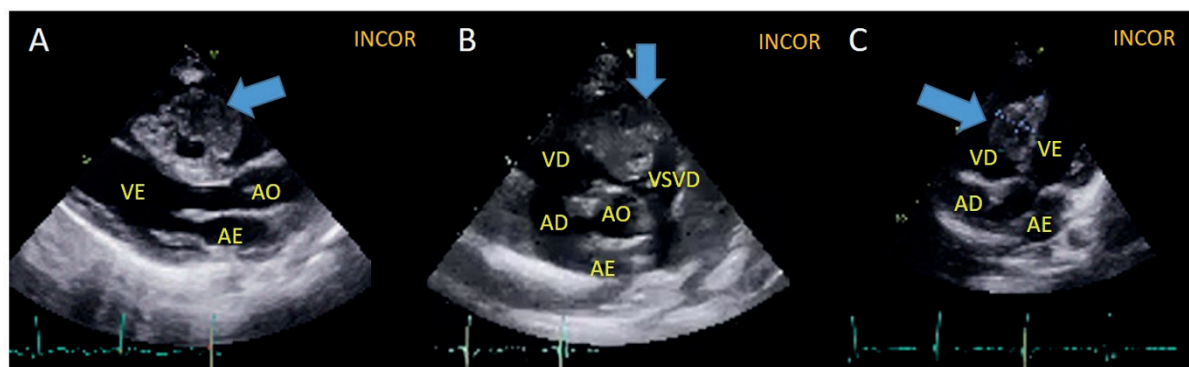


Figura 1 – Ecocardiograma transtorácico. (A) Plano longitudinal 3 câmaras em diástole mostrando massa heterogênea no VD (seta). (B) Eixo curto com sinais de obstrução da VSVD (seta). (C) Plano coronal 4 câmaras imagem lobulada com projeção para o VD (seta). VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; AD: átrio direito; VSVD: via de saída do ventrículo direito.

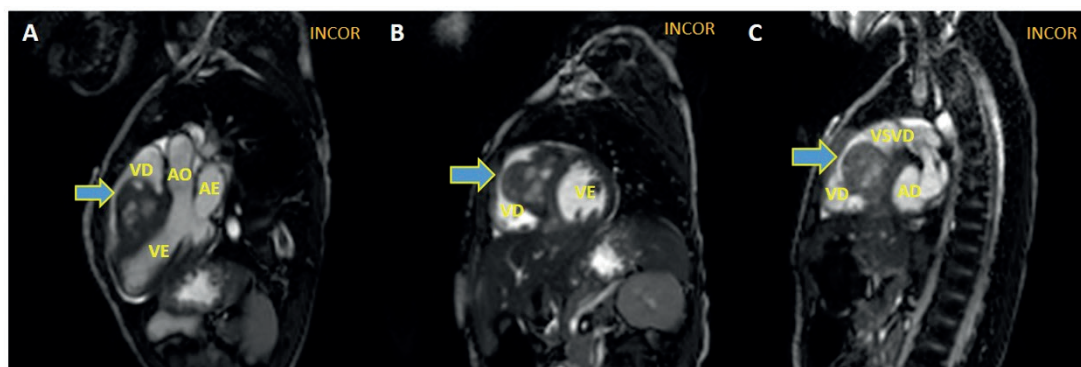


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca com sequência de pulso “steady-state free precession”. (A) Plano longitudinal 3 câmaras em sístole mostrando massa expansiva localizada no septo intraventricular (seta). (B) Plano axial eixo curto exibe massa com extensão para VD (seta). (C) Plano axial eixo curto, observa-se obstrução do tumor na VSVD (seta). VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; AD: átrio direito; VSVD: via de saída do ventrículo direito.

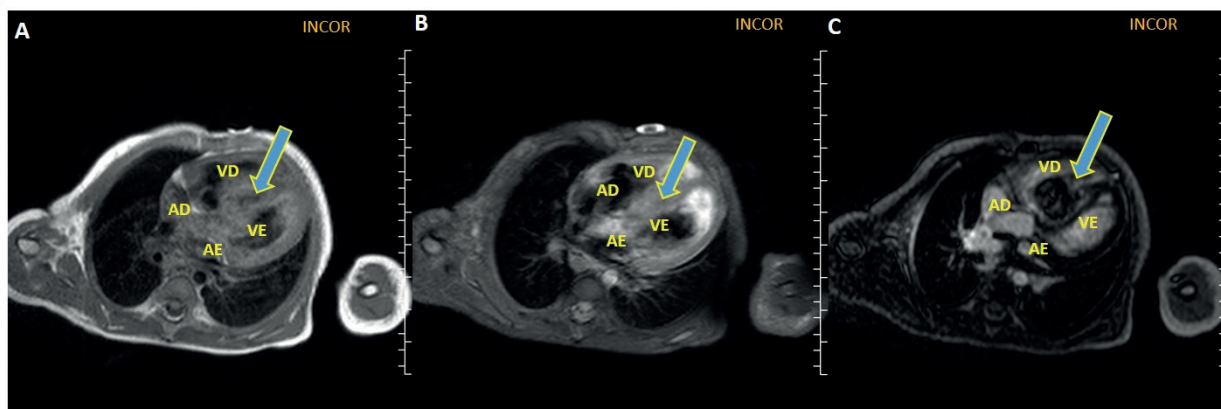


Figura 3 – Ressonância magnética cardíaca. Características teciduais (A) Sequência sem contraste FSE com saturação de gordura, plano coronal 4 câmaras, mostra hiposinal heterogêneo do septo (seta). (B) Sequência sem contraste FSE ponderada em T2 com tripla inversão-recuperação, plano axial 4 câmaras, mostra mínimo aumento de sinal heterogêneo do septo (seta). (C) Sequência de realce tardio, plano coronal 4 câmaras presença de realce tardio heterogêneo do septo (seta). VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito.

Foi relatado um caso muito infrequente de tumor cardíaco primário de saco vitelino com características malignas confirmado por biopsia sem adequada resposta à quimioterapia. A RMC da paciente apresentou algumas das características que acrescentaram a possibilidade de malignidade como o tamanho e o RTG heterogêneo. Atualmente as técnicas de imagem como a RMC são de grande ajuda, e em alguns casos são os métodos de escolha para um adequado diagnóstico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: de Paula KR; Obtenção de dados: Espinoza C, Lata WR; Redação do manuscrito: Espinoza C, Jimenez RP, Fonseca EKUN; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jimenez RP, Fonseca EKUN.

Referências

1. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr Cardiol.* May-Jun 2004;25(3):252-73. doi: 10.1007/s00246-003-0590-4.
2. Sánchez A, Insa A, Carrasco Moreno J, Cano Sánchez A, Moya Bonora A, Sáez Palacios JM. Tumores cardíacos primarios en la infancia. *Anal Pediatr* Jul2008;69(1): 15-22. doi: 10.1157/13124213.
3. Tumma R, Dong W, Wang J, Litt H, Han Y. Evaluation of cardiac masses by CMR-strengths and pitfalls: a tertiary center experience. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016 Jun;32(6):913-20. doi: 10.1007/s10554-016-0845-9.
4. Luryann S, Sasaki V, Carvalho Collarile Y, Azevedo Nicodemos I, Queen Joana A. Yolk sac primary tumor of mediastino: a rare case in a young adult. *Einstein (SP)* 2017 Dec;15(4):496-9. Epub Sep 21, 2017. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082017rc4008>.
5. Chintala K, Bloom DA, Walters HL, Pettersen MD. Images in cardiology: pericardial yolk sac tumor presenting as cardiac tamponade in a 21-month-old child. *Clin Cardiol* 2004;27(7):411. doi: 10.1002/clc.4960270709.
6. Morin MJ, Hopkins RA, Ferguson WS, Ziegler JW. Intracardiac yolk sac tumor and dysrhythmia as an etiology of pediatric syncope. *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4):e374-6. doi: 10.1542/peds.113.4.e374.
7. Isom N, Rali AS, Damjanov I, Hubbard K, Grigsby J, Gupta K. Right Ventricular Heart Failure from a Cardiac Yolk Sac Tumor. *Am J Case Rep.* 2018 Mar 2;19:229-33. doi: 10.12659/ajcr.907639
8. Li X, Chen Y, Liu J, Xu L, Li Y, Liu D, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of primary cardiac tumors. *Quant Imaging Med Surg.* 2020 Jan;10(1):294-313. doi: 10.21037/qims.2019.11.13.
9. Randhawa K, Ganeshan A, Hoey ET. Magnetic resonance imaging of cardiac tumors: part 2, malignant tumors and tumor-like conditions. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2011 Jul-Aug;40(4):169-79. doi: 10.1067/j.cpradiol.2010.07.002.
10. Motwani M, Kidambi A, Herzog BA, Uddin A, Greenwood JP, Plein S, et al. MR Imaging of Cardiac Tumors and Masses: A Review of Methods and Clinical Applications. *Radiology.* 2013 Jul 1 jul;268(1):26-43. doi: 10.1148/radiol.13121239.
11. Couto WJ, Gross JL, Deheinzeln D, Younes RN, Riad N. Tumores de células germinativas primários do mediastino. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(3):182-6. doi: 10.1590/s0104-42302006000300020.

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.



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

Carta ao Editor Referente às Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020

Letter to the Editor Regarding the Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020

Leticia Costa Rebello,¹ Marcos Christiano Lange,² Rodrigo Bazan,³ Maramelia Miranda Alves,⁴ Gisele Sampaio Silva,⁴ Octavio Pontes-Neto⁵

Hospital de Base do Distrito Federal,¹ Brasília, DF – Brasil

Universidade Federal do Paraná,² Curitiba, PR – Brasil

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Faculdade de Medicina Campus de Botucatu,³ Botucatu, SP – Brasil

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,⁵ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Prezado editor,

Inicialmente, a Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV) parabeniza o Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a Sociedade Brasileira de Hipertensão e a Sociedade Brasileira de Nefrologia pela realização das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020.¹ Gostaríamos, no entanto, de tecer algumas considerações relacionadas ao cuidado dirigido ao paciente com acidente vascular cerebral (AVC) agudo. O texto atribui corretamente a Hipertensão Arterial como principal causa de AVC isquêmico (AVCi) e AVC hemorrágico (AVCh). Apontaremos, a seguir, algumas considerações quanto ao manejo da pressão arterial (PA) nesses pacientes.

Em relação ao controle da PA do paciente com AVCh, foi mencionado na diretriz, no item 10.6.1, que “estudos robustos sugerem que reduzir a PA (dentro de 6h) para valores <140/90mmHg não diminui eventos primários importantes, inclusive mortalidade”, com referência ao estudo INTERACT-2.² A elevação da PA na fase aguda, resposta fisiológica ao quadro de AVCh, correlaciona-se a um pior prognóstico e expansão do hematoma, dado demonstrado no estudo INTERACT-1.³ Posteriormente, o estudo de fase 3 INTERACT-2 avaliou o controle intensivo de PA nestes pacientes, com meta Pressão Arterial Sistólica (PAS) <140mmHg versus controle de diretrizes da época (meta de PAS <180mmHg). Analisando o desfecho primário de morte ou dependência funcional (*modified Rankin Scale* – mRS: 0-3 versus 4-6), não foi alcançada significância estatística em relação à redução de PA na fase aguda para esse desfecho (55.6% no tratamento convencional versus 52% com tratamento agressivo da PA, $p=0,06$).²

Palavras-chave

Hipertensão; Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico; Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; Fatores de Risco; Mortalidade; Tratamento; Pressão Arterial.

Correspondência: Leticia Costa Rebello •

Hospital de Base do Distrito Federal - SMHS - Área Especial, Q. 101.

CEP 70330-150, Asa Sul, Brasília, DF – Brasil

E-mail: letirebello@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210873>

O desfecho secundário analisado, padrão de distribuição *shift* na mRS, também não teve resultados estatisticamente significativos. Entretanto, quando avaliado em análise ordinal, houve menor incapacidade (mRS 0-2) no grupo com tratamento intensivo da PA, com *odds ratio* 0.87 (IC 95%, 0,77-1,00; $p=0,04$), além de melhor qualidade física e mental, medidos pela escala EQ-5D, no grupo tratado com o controle intensivo da PA.² Ao contrário do que a atual Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial recomenda, e baseada nos resultados dessa análise ordinal, a recomendação atual da *American Heart* e *American Stroke Association*,⁴ endossada pela SBDCV, é a redução aguda da PAS em pacientes com AVCh que se apresentem com PAS elevada entre 150-220mmHg e que não tenham contraindicações ao controle intensivo da PA, com alvo PAS <140mmHg, medida que pode ser efetiva na melhora do desfecho clínico funcional. Ainda não há dados suficientes para sustentar de maneira sistemática a segurança e a efetividade do manejo agudo de PA em pacientes com PAS >220mmHg, porém considera-se razoável a redução agressiva da PA nesse perfil de pacientes, com infusão de medicamentos endovenosos com titulação de dose e controle rigoroso da PA na fase aguda.⁴ Com base nos dados do INTERACT-2 e na recomendação das sociedades supracitadas, gostaríamos de sugerir a correção dos itens 10.6.1 e 13.7.2 na diretriz em questão, quando se aponta ausência de benefício em redução de incapacidade grave com o controle intensivo da PA.¹ Reforçamos ainda que, ao contrário do exposto no texto, já foi também demonstrado em estudos clínicos que a redução proposta da PA é segura.²⁻⁴ A SBDCV não recomenda o alvo proposto de PAS <180mmHg para o AVCh apontado na diretriz.

Em relação ao manejo de PA no AVCi agudo, tópico 10.6.2, reforçamos que a redução da PA em pacientes candidatos a trombolise deverá ser feita quando os valores estiverem >185/110mmHg na primeira hora. Após o término da trombolise, de fato, o valor de PA recomendado é <180/105mmHg nas primeiras 24 horas, como apontado na diretriz de Hipertensão.¹

Em relação ao tópico 13.7.1, a PA recomendada para indicação de tratamento trombolítico é <185/110mmHg, devendo ser iniciado medicamento anti-hipertensivo endovenoso imediatamente, para tentativa de correção,

Carta ao Editor

caso a medida inicial de PA esteja acima desse patamar. A contraindicação à trombólise ocorre somente se houver PA refratariamente elevada em três medidas consecutivas, com intervalo de 5 minutos entre elas, a despeito de tratamento otimizado.

Também desconhecemos a referência que sugere redução imediata da pressão arterial em pacientes com ataque isquêmico transitório, conforme sugerido no quadro 10.2.¹ Ao contrário, o AIT é considerado um evento equivalente ao AVCi agudo, e deve ser manejado com os mesmos parâmetros do AVCi não trombolisado ou não tratado com tromboectomia mecânica, ou seja, tolerabilidade de PA até 220/120mmHg, usualmente com a suspensão de drogas antihipertensivas por via oral na fase hiperaguda do atendimento, e desde que não existam outras condições cardiovasculares impeditivas para permitir estes níveis pressóricos (por exemplo, infarto agudo do miocárdio, aneurisma ou dissecação de aorta).⁵ Assim, cabe também uma revisão do tópico e quadro sobre as recomendações de redução imediata da PA no AIT, e de não redução da PA em AVCi de uma forma geral (quadro 10.2).

É sabido que a denominação do AVC no nosso país é bastante diversa, até mesmo entre médicos, a depender do estado ou região do país (uso de termos “AVC - Acidente Vascular Cerebral” e “AVE - Acidente Vascular Encefálico”),

fato demonstrado inclusive em estudo brasileiro sobre este tema.⁶ Por este motivo, nos últimos anos, a grande maioria dos especialistas em Neurologia Vascular e organizações de pacientes, em conjunto com a SBDCV e o Departamento Científico de Doenças Cerebrovasculares da Academia Brasileira de Neurologia, têm recomendado e disseminado, tanto no meio acadêmico quanto em materiais e campanhas educativas junto à população, comunicados, entrevistas na mídia e redes sociais, a unificação do termo ideal na nossa língua como sendo a sigla “AVC”, visando uma maior educação da população quanto à doença, e evitando-se o uso de outros termos, fator que pode confundir e dificultar o seu reconhecimento rápido, primordial ao adequado tratamento e melhor prognóstico. Assim, sugerimos, em documento futuro da Diretriz de Hipertensão, rever a utilização do termo “AVE”, preferindo-se denominar a doença como temos denominado e advogado nos últimos anos: Acidente Vascular Cerebral – AVC.

Por fim, agradecemos a oportunidade desta manifestação, e em nome da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e do Departamento Científico de Doenças Cerebrovasculares da Academia Brasileira de Neurologia, nos colocamos à disposição para futuras colaborações e discussões de tópicos que envolvam o manejo de pacientes com AVC.

Referências

1. Barroso WKS, Rodrigues CI, Bortolotto LA, Gomes MAM, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq. Bras. Cardiol. 2021 Mar;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
2. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med. 2013;368(25):2355-65. doi: 10.1056/NEJMoa1214609
3. Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, et al. Effects of Early Intensive Blood Pressure-Lowering Treatment on the Growth of Hematoma and Perihematomal Edema in Acute Intracerebral Hemorrhage: The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). Stroke. 2010;41(2):307-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561795
4. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
6. Pontes-Neto OM, Silva GS, Feitosa MR, de Figueiredo NL, Fiorot JA, Rocha TN, et al. Stroke Awareness in Brazil: Alarming Results in a Community-Based Study. Stroke. 2008;39(2):292-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.493908

Carta-resposta

Carta resposta à Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e ao Departamento Científico de Doenças Cerebrovasculares da Academia Brasileira de Neurologia.

Inicialmente manifestamos nosso respeito e agradecimentos pela leitura atenta às Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020 (DBHA2020),¹ e pelos comentários que permeiam o conteúdo exposto no capítulo 10, mais especificamente ao tópico 10.6 que trata da temática referente à hipertensão arterial (HA) e acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico e isquêmico.

Importante salientar que a DBHA2020¹ contou com a participação intelectual coletiva da Sociedade Brasileira de Cardiologia por meio do seu Departamento de Hipertensão Arterial, da Sociedade Brasileira de Hipertensão e da Sociedade Brasileira de Nefrologia, representadas por 97 especialistas nomeados por critérios científicos. Durante todo o ano de 2020, esses profissionais trabalharam com o objetivo comum de construir esse documento, elaborado a partir de reuniões semanais do comitê diretivo, duas reuniões com os 18 coordenadores de capítulo, e duas reuniões plenárias com os integrantes da DBHA2020. O texto final representa a opinião da maioria desse colegiado.

Passamos agora a discutir sobre os pontos questionados pelos subscritores da carta ao editor e, para isso, gostaríamos de tecer as seguintes reflexões:

A questão da meta de tratamento da HA, quando iniciar e quais medicamentos utilizar em eventos cerebrovasculares é certamente matéria de grande complexidade e um desafio, mesmo para especialistas.

Em janeiro de 2021, uma revisão narrativa compilou os principais estudos em AVE isquêmicos e hemorrágicos, apontando para um conservadorismo em relação à fase aguda desses eventos, e limitações, intransponíveis até o presente momento, mesmo quando se utilizam estratégias de revisões sistemáticas e metanálises.²

Sobre o Item 10.6.1 da DBHA2020,¹ que apresenta a seguinte redação sobre o tratamento da HA na fase aguda do AVE hemorrágico: *“Se houver aumento da pressão arterial, podem ocorrer maior probabilidade de expansão do hematoma, aumento do risco de morte e pior prognóstico. Estudos robustos sugerem que reduzir a pressão arterial (dentro de 6 h) para valores <140/90 mmHg não diminuiu eventos primários importantes, inclusive mortalidade. Assim, não deve ser recomendada imediata redução da pressão arterial nos casos de AVE hemorrágico, a menos que o valor da pressão arterial sistólica esteja > 220 mmHg”*. Reforçamos que o texto afirma não haver evidência de redução de eventos primários, o que está em acordo com a carta encaminhada ao editor pela Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e pelo Departamento Científico de Doenças Cerebrovasculares da Academia Brasileira de Neurologia onde está escrito: *“o estudo de fase 3 INTERACT-2 avaliou o controle intensivo de pressão arterial nestes pacientes, com meta pressão arterial sistólica <140mmHg versus controle de diretrizes da época (meta de pressão arterial sistólica <180mmHg). Analisando o desfecho primário de morte ou dependência funcional (modified Rankin Scale – mRS: 0-3), não foi alcançada significância estatística em relação à redução de pressão arterial na fase aguda para esse desfecho.”*

A nosso ver, assumir recomendação de diretrizes com base em resultados delineados como objetivos secundários, quando o objetivo primário não foi alcançado, não é a orientação mais adequada. A proposição no Quadro 10.2 para a redução da pressão arterial na fase aguda (dentro de 6 horas) após um acidente vascular encefálico hemorrágico atendeu à decisão da coordenação geral, coordenação do capítulo e da maioria em reunião plenária como a mais alinhada com as evidências científicas atuais.

Quanto à orientação de conduta na fase aguda do AVE isquêmico (item 10.6.2), a recomendação da DBHA2020 é para a redução da pressão arterial sistólica a valores menores que 180 mmHg, e da diastólica a valores inferiores a 105 mmHg apenas nos pacientes candidatos à trombólise, sem evidência de benefício clínico nos demais pacientes (Quadro 10.2). Pela leitura atenta que fizemos da Carta ao Editor, entendemos haver concordância com essa orientação que, coincidentemente, é a mesma do recém-publicado *Guideline da European Stroke Organization (ESO)*,³ e da *American Heart Association e American Stroke Association*.⁴

Em relação ao comentário sobre a conduta na fase aguda após acidente isquêmico transitório, estamos alinhados com as recomendações de outras sociedades científicas como, por exemplo, a última diretriz europeia de hipertensão arterial publicada em 2018 que cita na página 3086 a mesma orientação.⁵

No *guideline* da ESO,³ cujos 11 autores são da área de neurologia, a primeira frase expressa exatamente a possibilidade construtiva de divergências: *“The optimal blood pressure (BP) management in acute ischaemic stroke (AIS) and acute intracerebral haemorrhage (ICH) remains controversial.”* Conclui o documento apontando para a necessidade de estudos randomizados e controlados que possam corroborar metas, tempo e estratégias para diminuição da pressão arterial na fase aguda em diferentes subgrupos de pacientes com AVE.

Finalmente, sobre a opção de nomenclatura utilizada nas DBH2020¹ – AVE –, essa foi a opinião da maioria dos integrantes como sendo o mais adequado a ser empregado no documento atual. Entendemos tratar-se de uma questão semântica e não anatômica propriamente dita e que a doença cerebrovascular pode envolver qualquer estrutura encefálica. É curioso que o descritor acidente vascular cerebral tenha 17 (dezessete) alternativas de sinonímia reconhecidas na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), entre elas, acidente vascular encefálico e sua correspondente abreviatura, AVE.⁶ No entanto, essa sugestão será considerada na edição de uma nova atualização das diretrizes, tendo em vista os argumentos apresentados e a familiaridade existente na classe médica em geral com o termo AVC.

Uma vez mais, agradecemos a oportunidade de debate técnico e intelectual, e esperamos ter justificado os questionamentos encaminhados.

Comitê Diretivo do DBHA2020:

Weimar K Sebba Barroso

Cibele Isaac Saad Rodrigues

Luiz Aparecido Bortolotto

Marco Antônio Mota-Gomes

Carta ao Editor

Referências

1. 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):516-58. doi: 10.36660/abc.20201238.
2. Cantone M, Lanza G, Puglisi V, Vinciguerra L, Mandelli J, Fisicaro F, et al. Hypertensive Crisis in Acute Cerebrovascular Diseases Presenting at the Emergency Department: A Narrative Review. *Brain Sci.* 2021;11(1):70. doi: 10.3390/brainsci11010070.
3. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gøsecki D, et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on Blood Pressure Management in Acute Ischaemic Stroke and Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2021;6(2):II. doi: 10.1177/23969873211026998.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Health Sciences Descriptors: DeCS [Internet]. São Paulo (SP): BIREME/PAHO/WHO; 2017 – Stroke; [cited 2021 Dec 4]. Available from: https://decs.bvsalud.org/ths?filter=ths_termall&q=stroke



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

Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2022

Brazilian Society of Cardiology Guideline on Myocarditis – 2022

Realização: Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC-SBC)

Autores da Diretriz: Marcelo Westerlund Montera,¹ Fabiana G. Marcondes-Braga,² Marcus Vinícius Simões,³ Lídia Ana Zytynski Moura,⁴ Fabio Fernandes,² Sandrigo Mangine,² Amarino Carvalho de Oliveira Júnior,¹ Aurea Lucia Alves de Azevedo Grippa de Souza,⁵ Bárbara Maria Ianni,² Carlos Eduardo Rochitte,^{6,7} Claudio Tinoco Mesquita,^{1,5,8} Clerio F. de Azevedo Filho,⁹ Dhayn Cassi de Almeida Freitas,¹⁰ Dirceu Thiago Pessoa de Melo,¹¹ Edimar Alcides Bocchi,² Estela Suzana Kleiman Horowitz,¹² Evandro Tinoco Mesquita,^{5,13} Guilherme H. Oliveira,¹⁴ Humberto Villacorta,⁵ João Manoel Rossi Neto,¹⁵ João Marcos Bemfica Barbosa,¹⁶ José Albuquerque de Figueiredo Neto,¹⁷ Louise Freire Luiz,¹ Ludhmila Abrahão Hajjar,^{2,18} Luis Beck-da-Silva,^{19,20} Luiz Antonio de Almeida Campos,¹ Luiz Cláudio Danzmann,²¹ Marcelo Imbroise Bittencourt,^{22,23} Marcelo Iorio Garcia,²⁴ Monica Samuel Avila,² Nadine Oliveira Clausell,¹⁹ Nilson Araujo de Oliveira Jr.,²⁵ Odilson Marcos Silvestre,¹ Olga Ferreira de Souza,²⁵ Ricardo Mourilhe-Rocha,²² Roberto Kalil Filho,²⁶ Sadeer G. Al-Kindi,²⁷ Salvador Rassi,²⁸ Silvia Marinho Martins Alves,^{29,30} Silvia Moreira Ayub Ferreira,² Stéphanie Itala Rizk,^{18,26} Tiago Azevedo Costa Mattos,¹ Vitor Barzilai,³¹ Wolney de Andrade Martins,^{5,32} Heinz-Peter Schultheiss³³

Hospital Pró-Cardíaco,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),² São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Curitiba,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Federal Fluminense,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração (InCor) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCOR),⁷ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Vitória,⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Duke University,⁹ Durham – EUA

Universidade Federal do Acre,¹⁰ Rio Branco, AC – Brasil

Hospital do Coração de Campinas,¹¹ Campinas, SP – Brasil

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia,¹² Porto Alegre, RS – Brasil

Centro de Ensino e Treinamento Edson de Godoy Bueno / UHG,¹³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

University Hospitals Cleveland Medical Center,¹⁴ Cleveland, Ohio – EUA

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹⁵ São Paulo, SP – Brasil

Universidade do Estado do Amazonas,¹⁶ Boca do Acre, AM – Brasil

Universidade Federal do Maranhão,¹⁷ São Luís, MA – Brasil

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹⁸ São Paulo, SP – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹⁹ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),²⁰ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Luterana do Brasil,²¹ Canoas, RS – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,²² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Universitário Pedro Ernesto,²³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),²⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Rede Dor São Luiz de Hospitais,²⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Sírio Libanês,²⁶ São Paulo, SP – Brasil

Harrington Heart and Vascular Institute, University Hospitals and Case Western Reserve University,²⁷ Cleveland, Ohio – EUA

Universidade Federal de Goiás,²⁸ Goiânia, GO – Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE),²⁹ Recife, PE – Brasil

Universidade de Pernambuco (UPE),³⁰ Recife, PE – Brasil

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal,³¹ Brasília, DF – Brasil

DASA Complexo Hospitalar de Niterói,³² Niterói, RJ – Brasil

Institute of Cardiac Diagnostics and Therapy (IKDT),³³ Berlim – Alemanha

Diretrizes

Esta diretriz deverá ser citada como: Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2022. Arq Bras Cardiol. 2022; 119(1):143-211.

Nota: Estas diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2022

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2021.

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Amarino Carvalho de Oliveira Júnior	Nada a ser declarado
Aurea Lucia Alves de Azevedo Grippa de Souza	Outros relacionamentos Participação societária de qualquer natureza e qualquer valor economicamente apreciável de empresas na área de saúde, de ensino ou em empresas concorrentes ou fornecedoras da SBC: – Cardiologia: Curso PROKIDS Assistência Multidisciplinar LTDA
Bárbara Maria Ianni	Nada a ser declarado
Carlos Eduardo Rochitte	Nada a ser declarado
Claudio Tinoco Mesquita	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: – Servier: Vastarel. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: – Alynlan: Onpatro.
Clerio F. Azevedo	Nada a ser declarado
Dhayn Cassi de Almeida Freitas	Nada a ser declarado
Dirceu Thiago Pessoa de Melo	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: – Daiichi Sankyo. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: – Pfizer.
Edimar Alcides Bocchi	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: – AstraZeneca: ISGLT2; Bayer: ISGLT2, Vericiguat; Boehringer: ISGLT2.
Estela Suzana Kleiman Horowitz	Declaração financeira B - financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: – Jansen: Rivaroxabana. C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: – Jansen: Rivaroxabana.
Evandro Tinoco Mesquita	Outros relacionamentos Vínculo empregatício com a indústria farmacêutica, de órteses, próteses, Equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras, assim como se tem relação vínculo empregatício com operadoras de planos de saúde ou em auditorias médicas (incluindo meio período) durante o ano para o qual você está declarando: – UnitedHealth Group.
Fabiana G. Marcondes Braga	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: – Novartis: Palestras; AstraZeneca: Palestras e Conselho Consultivo; Boehringer: Conselho Consultivo.

Diretrizes

Fabio Fernandes	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer: Tafamidis; Alnylan: Patisiran.
Guilherme H. Oliveira	Nada a ser declarado
Heinz-Peter Schultheiss	Nada a ser declarado
Humberto Villacorta	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Insuficiência Cardíaca; Roche: Biomarcadores; Servier: Insuficiência Cardíaca C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Roche: GDF-15.
João Manoel Rossi Neto	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Aulas; AstraZeneca: Aulas.
João Marcos Bemfica Barbosa	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto.
José Albuquerque de Figueiredo Neto	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Insuficiência Cardíaca.
Lidia Ana Zytynski Moura	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; AstraZeneca: Forxiga. B - financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Forxiga.
Louise Freire Luiz	Nada a ser declarado
Ludhmila Abrahão Hajjar	Nada a ser declarado

Luis Beck-da-Silva	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Insuficiência Cardíaca; AstraZeneca: Insuficiência Cardíaca. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Insuficiência Cardíaca.
Luiz Antonio de Almeida Campos	Nada a ser declarado
Luiz Cláudio Danzmann	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; AstraZeneca: Forxiga; Servier: Procoralan.
Marcelo Imbroise Bittencourt	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - GENEONE - DASA: Testes genéticos; Sanofi: Terapia de reposição enzimática; AstraZeneca: Forxiga.
Marcelo Iorio Garcia	Nada a ser declarado
Marcelo Westerlund Montera	Nada a ser declarado
Marcus Vinicius Simões	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; AstraZeneca: Dapagliflozina. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Omecantiv/Mecarbil; Beringher Ingelheim: Empagliflozina.
Monica Samuel Avila	Nada a ser declarado
Nadine Oliveira Clausell	Nada a ser declarado
Nilson Araujo de Oliveira Jr.	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Johnson e Johnson: Cateteres para eletrofisiologia invasiva. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Biotronik: Dispositivos de estimulação cardíaca. Outros lacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Johnson e Johnson: Cateteres para eletrofisiologia.
Odilson Marcos Silvestre	Nada a ser declarado
Olga Ferreira de Souza	Nada a ser declarado

Diretrizes

Ricardo Mourilhe-Rocha	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Dapagliflozina; Boehringer: Empagliflozina; Novartis: Sacubitril/ Valsartana. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - PROADI/SUS: Telemedicina; Boehringer: Empagliflozina.
Roberto Kalil Filho	Nada a ser declarado
Sadeer G. Al-Kindi	Nada a ser declarado
Salvador Rassi	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; Servier: Procoralan B - financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; Servier: Procoralan; Boehringer Ingelheim: Jardiance. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; Servier: Procoralan.
Sandriço Mangine	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Sacubitril/Valsartan; Pfizer: Doenças raras. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer: Doenças raras.
Silvia Marinho Martins Alves	Nada a ser declarado
Silvia Moreira Ayub Ferreira	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Abbott: Mitraclip; Novartis: Entresto. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Abbott: Heartmate II e HeartMate 3.
Stéphanie Itala Rizk	Nada a ser declarado
Tiago Azevedo Costa Mattos	Nada a ser declarado
Vitor Barzilai	Nada a ser declarado
Wolney de Andrade Martins	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Cardio-oncologia.

Sumário

1. Epidemiologia	149
2. Definição e Etiologia	150
2.1. Fator Genético na Etiopatogenia das Miocardites.....	151
3. Fisiopatogenia	151
4. Avaliação Diagnóstica	152
4.1. Critérios Diagnósticos de Suspeita de Miocardite.....	152
4.1.1. Fluxograma de Avaliação Diagnóstica.....	152
4.2. Avaliação Clínica: Situações Clínicas de Suspeição.....	152
4.3. Biomarcadores.....	154
4.3.1. Marcadores Laboratoriais de Agressão Inflamatória.....	154
4.3.2. Marcadores Laboratoriais de Pesquisa Etiopatogênica.....	155
4.4. Eletrocardiograma.....	155
4.4.1. Critério de diagnóstico por eletrocardiograma/ Holter/testes de estresse.....	156
4.4.2. Prognóstico.....	157
4.5. Eletrocardiograma.....	157
4.6. Ressonância Magnética Cardíaca.....	157
4.7. Medicina Nuclear.....	158
4.7.1. Radiotraçadores para Cintilografia por Emissão de Fóton Único (SPECT).....	159
4.7.2. Radiotraçadores para Tomografia por Emissão de Pósitrons (SPECT).....	160
4.7.3. Perspectivas Adicionais.....	161
4.8. Angiotomografia de Coronárias e Coronariografia.....	161
4.9. Biópsia Endomiocárdica: Indicações, Técnica e Complicações.....	162
4.9.1. Ponderações para Indicação.....	162
4.9.2. Prognóstico.....	163
4.9.3. Técnica.....	163
4.9.4. Complicações.....	164
4.10. Análise Histológica e Pesquisa Viral – Biologia Molecular e Genoma.....	164
4.10.1. Análise Histológica.....	164
4.10.2. Análise Imuno-histoquímica.....	164
4.10.3. Análise do Perfil Genético.....	165
4.10.4. Virologia.....	164
5. Tratamento	164
5.1. Fluxogramas Terapêuticos.....	164
5.2. Imunossupressão: Indicações e Tipos.....	164
5.3. Antivirais: Indicações e Tipos.....	168
5.4. Imunomodulação (Imunoglobulina – Imunoadsorção): Indicações e Tipos de Imunoglobulinas.....	169
5.4.1. Imunoadsorção.....	169
5.5. Terapêutica Cardioprotetora Convencional.....	169
5.5.1. Sem Disfunção Ventricular.....	169
5.5.2. Com Disfunção Ventricular Hemodinâmica Estável.....	170
5.5.3. Paciente com Disfunção Ventricular e Hemodinâmica Instável: Abordagem Terapêutica.....	170
5.6. Cuidados Gerais: Atividade Física e Vacinação.....	170
6. Situações Especiais	171
6.1. Miocardite Fulminante.....	171
6.1.1. Avaliação Diagnóstica.....	172
6.1.2. Abordagem Terapêutica.....	173
6.2. Sarcoidose.....	173
6.2.1. Diagnóstico.....	173
6.2.2. Tratamento e Prognóstico.....	175
6.2.3. Prognóstico.....	175
6.3. Células Igantes.....	176
6.3.1. Tratamento.....	176
6.3.2. Manifestação Clínica e Diagnóstico.....	178
6.4. Miocardite chagásica aguda e reagudização	179
6.4.1. Manifestações Clínicas e meios de Infecção, Reagudização nos Pacientes Imunossuprimidos.....	179
6.4.2. Diagnóstico.....	179
6.4.3. Tratamento.....	179
6.5. Miocardite por Doenças Tropicais	180
6.6. Miocardite por Covid-19	181
6.6.1. Possível Fisiopatologia da Miocardite Relacionada ao SARS-CoV-2.....	181
6.6.2. Lesão Miocárdica Viral Direta.....	181
6.6.3. Diagnóstico de Miocardite Relacionada à Covid-19.....	182
6.6.4. Laboratório.....	183
6.6.5. Eletrocardiograma.....	183
6.6.6. Imagem.....	184
6.6.7. Biópsia Endomiocárdica.....	184
6.7. Cardiotoxicidade Aguda por Terapêutica Antineoplásica	185
6.7.1. Agentes Antineoplásicos Indutores de Cardiotoxicidade Aguda.....	185
6.7.2. Diagnóstico da Cardiotoxicidade Aguda.....	186
6.7.3. Tratamento da Cardiotoxicidade Aguda.....	186
6.7.4. Prognóstico.....	188
6.7.5. Prevenção.....	188
6.8. Miocardite em Crianças e Adolescentes	189
6.8.1. Fatores Causais.....	189
6.8.2. Prognóstico.....	190
6.9. Miocardites com Envolvimento Pericárdico	192
6.9.1. Diagnóstico e Tratamento.....	192
6.10. Miocardite Simulando Infarto Agudo do Miocárdio	192
7. Cardite Reumática	193
8. Miocardites por Doenças Autoimunes	195
9. Manejo das Arritmias Cardíacas na Miocardite	196
9.1. Avaliação Não Invasiva e Invasiva das Arritmias na Fase Aguda e Crônica das Diversas Causas das Miocardites.....	196
9.2. Tratamento de Arritmias e Prevenção da Morte Súbita na Fase Aguda e Subaguda.....	197
10. Avaliação Prognóstica e Seguimento	198
10.1. Marcadores de Prognóstico e Evolução.....	198
10.2. Seguimento Ambulatorial nas Avaliações dos Métodos Complementares.....	198
Referências	199

1. Epidemiologia

A real incidência de miocardite é difícil de ser determinada, uma vez que as apresentações clínicas são muito heterogêneas e grande parcela dos casos cursa de forma subclínica, além de haver uma frequência muito baixa de emprego da biópsia endomiocárdica (BEM), o padrão-ouro para o diagnóstico.¹

Levantamento de diferentes séries de estudos necroscópicos em indivíduos jovens vítimas de morte súbita inexplicada mostrou incidência muito variável de miocardite, podendo corresponder por até 42% dos casos.² O Global Burden of Disease Study 2013 usou os códigos da Classificação Internacional de Doenças em análises estatísticas regionais e globais de 187 países, estimando a incidência anual de miocardite em torno de 22 casos para cada 100.000 pacientes atendidos.³ Em coortes de pacientes com apresentação clínica de miocardiopatia dilatada de etiologia não definida, miocardite comprovada por BEM pode ser detectada em até 16% dos pacientes adultos,⁴ e em até 46% de pacientes pediátricos.⁵

Muitos estudos indicam maior prevalência da miocardite aguda em homens do que em mulheres^{6,7}. Alguns estudos sugerem que, em adultos, a manifestação clínica mais comum seja a miocardite linfocítica, com mediana de idade de 42 anos, enquanto pacientes com miocardite de células gigantes têm mediana de 43 anos de idade.⁸ Entretanto, recém-nascidos e crianças exibem mais tipicamente apresentação de miocardite fulminante e são mais suscetíveis à patogenicidade induzida por vírus do que adultos.^{9,10}

A miocardite engloba um amplo espectro de prognósticos, dependendo da gravidade do quadro clínico inicial e da sua etiologia. Pacientes com sintomas leves e sem disfunção ventricular exibem com grande frequência resolução espontânea e excelente prognóstico.¹¹ No entanto, estima-se que cerca de 30% dos casos de miocardite mais graves, documentados com BEM e cursando com disfunção ventricular evoluam para miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca (IC) com prognóstico reservado. Em pacientes pediátricos, o prognóstico parece ser pior, com relatos de sobrevida em 10 anos livre de transplante cardíaco de apenas 60%.⁵

2. Definição e Etiologia

A miocardite pode ser definida como doença inflamatória do miocárdio, diagnosticada por critérios histológicos, imunológicos e imuno-histoquímicos. Os critérios histológicos incluem evidência de infiltrado inflamatório envolvendo o miocárdio associado com degeneração e necrose de cardiomiócitos e de origem não isquêmica. Os critérios imuno-histoquímicos quantitativos para identificar um infiltrado inflamatório anormal, indicativos de miocardite ativa, são: contagem de leucócitos ≥ 14 células/mm², incluindo até 4 monócitos/mm², com a presença de linfócitos-T CD3 positivos ≥ 7 células/mm².¹²

Adicionalmente, conforme o tipo celular, o tipo de infiltrado inflamatório observado no diagnóstico histológico pode classificar a miocardite em linfocítica, eosinofílica, polimórfica, miocardite de células gigantes e sarcoidose cardíaca.¹³

Miocardite pode ser causada por uma grande variedade de agentes infecciosos, incluindo vírus, protozoários, bactérias, clamídias, rickettsias, fungos e espiroquetas (Tabela 1),

Tabela 1 – Etiologia da miocardite aguda*

1 – Miocardite infecciosa	
Viral	
Vírus RNA	Vírus Coxsackie A e B, echo-vírus, poliovírus, vírus da influenza A e B, vírus sincicial respiratório, vírus da caxumba, vírus do sarampo, vírus da rubéola, vírus da hepatite C, vírus da dengue, vírus da febre amarela, vírus da Chikungunya, vírus Junin, vírus da febre de Lassa, <i>Rabies virus</i> , vírus da imunodeficiência humana-1
Vírus DNA	Adenovírus, parvovírus B19, citomegalovírus, herpes-vírus humano-6, vírus Epstein-Barr, vírus varicela-zóster, herpes-vírus simples, vírus da varíola, vírus vaccinia
Bactérias	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pneumococcus</i> , <i>Meningococcus</i> , <i>Gonococcus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycobacterium</i> (tuberculose), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Brucella</i>
Espiroquetas	<i>Borrelia</i> (doença de Lyme), <i>Leptospira</i> (doença de Weil)
Fungos	<i>Aspergillus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Candida</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Mucormycoses</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Sporothrix</i>
Protozoários	<i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Entamoeba</i> , <i>Leishmania</i>
Parasitas	<i>Trichinella spiralis</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Taenia solium</i>
Rickettsias	<i>Coxiella burnetii</i> (Febre Q), <i>R. Rickettsii</i> (febre maculosa das Montanhas Rochosas), <i>R. tsutsugamushi</i>
2 – Miocardite imunomediada	
Alérgenos	Toxoide tetânico, vacinas, doença do soro Drogas: penicilina, cefaclor, conchicina, furosemida, isoniazida, lidocaína, tetraciclina, sulfonamidas, fenitoína, fenilbutazona, metildopa, diuréticos tiazídicos, amitriptilina
Aloantígenos	Rejeição do coração transplantado
Autoantígenos	Miocardite linfocítica infecção-negativa, miocardite de células gigantes infecção-negativa associadas a distúrbios autoimunes: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Churg-Strauss, doença de Kawasaki, doença inflamatória intestinal, esclerodermia, polimiosite, miastenia grave, diabetes melito dependente de insulina, sarcoidose, granulomatose de Wegener, febre reumática, imunoterapia oncológica (inibidores de check-point imunológico)
3 – Miocardite tóxica	
Drogas	Anfetaminas, antraciclina, cocaína, ciclofosfamida, etanol, fluouracil, lítio, catecolaminas, hemetina, trastuzumab, clozapina, interleucina-2, inibidores de check-point imunológico
Metais pesados	Cobre, ferro, chumbo
Miscelânea	Picada de escorpião, picada de cobra, picada de aranha, picada de abelha e vespa, monóxido de carbono, inalantes, fósforo, arsênico, azida de sódio
Hormônios	Feocromocitoma
Agentes físicos	Radiação, choque elétrico

Fonte: *Adaptada de Caforio et al.⁵

bem como pode ser desencadeada por mecanismos não infecciosos como a miocardite tóxica (drogas, metais pesados, radiação), miocardite por mecanismos autoimunes e de hipersensibilidade (miocardite eosinofílica, colagenoses, induzida por vírus, rejeição do coração transplantado).^{14,15}

Dentre todos esses desencadeantes de miocardite, a infecção viral é a mais prevalente, particularmente em crianças. Os vírus cardiotrópicos mais prevalentes são: enterovírus, parvovírus B19 (PVB19), adenovírus, vírus influenza A, herpes-vírus humano (HHV), vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da hepatite C e vírus do HIV. Algumas evidências sugerem que possa haver diferenças regionais em relação à prevalência dos diferentes agentes virais, com predomínio de adenovírus, parvovírus e herpes na população europeia¹⁶ e preponderância de enterovírus na população americana.¹⁷ Entretanto, parte dessas diferenças epidemiológicas pode ser decorrente de surtos de infecções virais específicas ocorrendo ao longo dos anos nas diversas regiões do mundo, bem como a diferenças nas técnicas de detecção viral, permanecendo o debate acerca da real influência da distribuição geográfica quanto às infecções virais cardiotrópicas.¹⁸

Na América do Sul e, especialmente, em algumas regiões do Brasil, a miocardite chagásica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* é uma das causas mais prevalentes de miocardite aguda, particularmente frente ao registro recente de surtos de casos associados à transmissão oral na Amazônia brasileira.¹⁹ Doenças sistêmicas autoimunes como a síndrome de Churg-Strauss e a síndrome hipereosinofílica estão associadas à miocardite eosinofílica. A miocardite de células gigantes e a sarcoidose, embora raras, revestem-se de especial importância clínica, uma vez que, se diagnosticadas precocemente, têm tratamento específico, o que pode garantir melhora do prognóstico.^{20,21}

Miocardite autoimune pode ocorrer como acometimento orgânico isolado ou manifestar-se no contexto de doenças autoimunes com manifestações sistêmicas, sendo as mais frequentes: sarcoidose, síndrome hipereosinofílica, esclerodermia e lúpus eritematoso sistêmico.

Novos imunoterápicos para tratamento do câncer podem estar associados ao risco de miocardite, sendo mais recentemente reconhecidos os casos vinculados ao uso dos inibidores de *checkpoint* imunológico, como nivolumab e ipilimumab.²²⁻²⁴

2.1. Fator Genético na Etiopatogenia das Miocardites

Nas descrições clássicas da etiopatogenia da miocardite, as evidências de mecanismos envolvendo a atuação de vírus e reações autoimunes são bem documentadas. Pouco se fala a respeito da predisposição genética. Muitos autores acreditam que é provável que fenômenos genéticos possam contribuir para o desenvolvimento de miocardite viral e/ou autoimune.^{12,25}

Dados laboratoriais consistentes com este argumento foram documentados em um estudo com 342 familiares de pacientes com cardiomiopatia dilatada (CMPD), em que se constatou a presença de anticorpos cardíacos com intensidade maior do que foi observado no grupo controle.²⁶

Além disso, também é largamente reconhecida a probabilidade de uma interação complexa entre causas genéticas (predisposição individual) e não genéticas (ligadas ao agente agressor) na evolução final para cardiomiopatia dilatada. O problema é que as evidências científicas que suportam tal argumento são escassas.²⁷

Há evidências de que, em cepas de camundongos suscetíveis, a infecção e a inflamação desencadeiam reações autoimunes no coração, geralmente como resultado da necrose dos miócitos e subsequente liberação de autoantígenos anteriormente ocultos no sistema imunológico. As mesmas linhagens de animais geneticamente predispostas desenvolvem miocardite linfocítica ou de célula gigante autoimune e depois cardiomiopatia dilatada após imunização com autoantígenos cardíacos (p. ex., miosina cardíaca).²⁸

Além disso, há a evidência de que a miocardite pode estar presente em cardiomiopatias específicas (p. ex., cardiomiopatia arritmogênica), levando a alterações no fenótipo e progressão abrupta da doença. Nesse contexto, algumas mutações podem aumentar a suscetibilidade à miocardite.²⁹

Entretanto, no geral, a miocardite segue classificada como um distúrbio adquirido não familiar, com evidências de estudos experimentais que indicam que alterações genéticas possam proporcionar suscetibilidade maior a esta doença.

3. Fisiopatogenia

De forma simplificada, podemos dividir a fisiopatologia das miocardites em infecciosas e não infecciosas. As infecciosas são as mais comuns e incluem uma enorme gama de vírus, bactérias, protozoários, fungos e outros patógenos mais raros (ver Tabela 1). Os agentes virais são os mais comumente envolvidos e estudados experimentalmente. Do ponto de vista não infeccioso, a autoimunidade está presente, mediante doenças específicas, drogas e autoanticorpos; a predisposição genética exerce papel importante em ambas (ver Tabela 1).

Modelos murinos de miocardite viral sugerem que seu desenvolvimento apresenta três fases: aguda (alguns dias), subaguda (algumas semanas a meses) e crônica (desenvolvimento da miocardiopatia dilatada);³⁰ além disso, dois mecanismos patogênicos são descritos: lesão citopática direta induzida pelos microrganismos e resposta imune anticardíaca induzida pelos microrganismos.

A fase 1 corresponde à infecção inicial, que pode curar até mesmo sem sequelas ou levar à IC ou morte, ou progredir para as fases 2/3.³¹ Na maioria dos pacientes com miocardite viral, o patógeno é eliminado e o sistema imune reduz sua atividade sem outras complicações adicionais. Entretanto, em uma minoria de pacientes, o vírus não é eliminado, resultando em lesão miocárdica persistente e inflamação secundária à produção de anticorpos.¹⁷ Assim, a miocardite viral poderia ser considerada um dos precursores para o desenvolvimento da miocardiopatia dilatada, sendo observada essa evolução em 21% dos casos de miocardite ao final de 3 anos.³²

Os enterovírus, em especial o Coxsackie B3 (CVB3), iniciam a miocardite por meio do acoplamento ao receptor CAR (Coxsackie vírus e adenovírus receptor) e DAF (do inglês, *decay accelerating factor*), culminando em morte celular através de apoptose³³ ou necroptose.³⁴ Cardiomiócitos infectados tornam-se lisados, o que resulta em liberação citosólica de proteínas e produtos virais. Após a fase aguda, o curso da doença depende da base genética, podendo evoluir para miocardiopatia dilatada ou haver resolução.³⁵⁻³⁹ Infecção por Coxsackie ativa respostas imunes inatas e adaptativas, incluindo, em primeiro momento, a produção de interferon e ativação de receptores *toll-like* (TLR).⁴⁰ Na resposta

adaptativa, a deficiência de células T e B leva à persistência viral e piora evolutiva.^{41,42}

Outro aspecto importante é a produção de autoanticorpos específicos contra os cardiomiócitos, que ocorre por meio da liberação de peptídeos cardíacos, havendo mimetismo molecular entre as proteínas cardíacas e os agentes virais. Na presença de citocinas coestimuladoras como TNF e IL1, esses anticorpos promovem resposta efetora de linfócitos T.⁴³

Outros vírus como o parvovírus B19 e o herpes-vírus-6 têm sido cada vez mais descritos em biópsias cardíacas, havendo uma tendência de redução de identificação de enterovírus e adenovírus.⁴⁴ No entanto, a presença desses microrganismos também tem sido observada em corações sem miocardite ou miocardiopatias de outras etiologias, tornando complexa a interpretação da associação entre a presença de agentes infecciosos no tecido cardíaco e o desenvolvimento de miocardite, bem como a influência da persistência desses agentes na evolução clínica.⁴⁵

Em relação às miocardites não infecciosas, modelos animais de miocardite autoimune envolvem linhagens suscetíveis geneticamente que demonstram a presença de linfócitos T CD4+ reativos a autoantígenos, como a cadeia pesada da miosina, na ausência de agentes infecciosos.⁴⁶ Além da resposta autoimune linfocitária, podemos observar respostas envolvendo macrófagos, como nas miocardites granulomatosas e eosinófilas nas situações de hipersensibilidade.

A miocardite de células gigantes é uma forma autoimune de agressão miocárdica e caracteriza-se histologicamente por um infiltrado de células gigantes multinucleadas, além de infiltrado inflamatório de células T, eosinófilos e histiócitos. A presença marcante de células CD8 (citotóxicas), liberação de citocinas inflamatórias e mediadores do estresse oxidativo leva a uma intensa agressão às células miocíticas e reposição por fibrose, culminando em rápida perda da função ventricular e evolução clínica desfavorável. Em 20% dos casos, existe associação com doenças autoimunes como tireoidite de Hashimoto, artrite reumatoide, miastenia grave, arterite de Takayasu, entre outras.⁴⁷ A sarcoidose tem caráter multissistêmico, envolvendo o pulmão em 90% dos casos, associada a acúmulo de linfócitos T, fagócitos mononucleares e granulomas não caseosos nos tecidos envolvidos.^{48,49}

Na miocardite induzida por drogas, a resposta de sensibilidade pode variar de horas a meses. Parte da justificativa da hipersensibilidade se dá em resposta a componentes quimicamente reativos que se ligam a proteínas promovendo modificações estruturais. Essas partículas são fagocitadas pelas células de defesa, por vezes macrófagos, os quais as apresentam na superfície dessas células aos linfócitos T. Como uma resposta de hipersensibilidade retardada, são liberadas citocinas como interleucina 5, estimulante de eosinófilos. Esse acúmulo de interleucina 5 promove um grande infiltrado eosinofílico com aumento da resposta de hipersensibilidade e maior lesão miocárdica. A predisposição genética parece favorecer esse padrão de resposta.⁵⁰

A síndrome hipereosinofílica pode ocorrer em associação a diversas doenças com manifestação sistêmica, como síndrome de Churg-Strauss, câncer, infecções parasitárias e helmínticas, ou estar relacionada a vacinações. Estas podem promover uma resposta inflamatória intensa no miocárdio, levando à lesão celular com disfunção e IC.^{51,52} Do ponto de vista fisiopatológico, assim como em outros órgãos, ocorre um intenso infiltrado eosinofílico

no miocárdio, infiltrado este que promove a liberação de mediadores altamente agressivos ao miócito, levando a necrose e perda da estrutura miocárdica. Entre os fatores agressores, estão a neurotoxina, derivada dos eosinófilos, a proteína catiônica do eosinófilo e a protease eosinofílica. Além desses fatores, a produção de citocinas inflamatórias como IL 1, TNF-alfa, IL 6, IL 8, IL 3, IL 5 e proteínas inflamatórias do macrófago promove a lesão e perda de miócitos, com evolução para disfunção miocárdica.⁵³

Mais recentemente, o nivolumab, droga antitumoral que atua como inibidor de *checkpoint*, tem sido considerado como causa de miocardite linfocitária. Possível mecanismo fisiopatológico sugere que as células miocárdicas poderiam compartilhar antígenos com as células tumorais, sendo, consequentemente, alvos de células T ativadas, resultando em infiltrado inflamatório e desenvolvimento de IC e distúrbios de condução.⁵⁴

4. Avaliação Diagnóstica

4.1. Critérios Diagnósticos de Suspeita de Miocardite

A suspeita clínica do diagnóstico de miocardite pelo consenso do grupo de doenças do miocárdio e pericárdio da sociedade europeia de cardiologia baseia-se na associação da apresentação clínica com exames complementares alterados sugestivos de lesão inflamatória miocárdica.^{12,55}

Por meio de análise das apresentações clínicas mais frequentes da miocardite e na acurácia diagnóstica dos métodos de avaliação complementar em prognosticar a presença de agressão inflamatória miocárdica, propõe-se estratificar a suspeita clínica diagnóstica de miocardite em três níveis: baixa, intermediária e alta suspeição diagnóstica (Figura 1).^{32,56-63} Esses critérios de suspeição foram estabelecidos por consenso de especialistas, e necessitam de validação futura por registros clínicos ou estudos multicêntricos.

4.1.1. Fluxograma de Avaliação Diagnóstica

O fluxograma de avaliação diagnóstica da miocardite se baseia no grau de suspeita clínica e prognóstica do paciente (ver Figura 1). Os pacientes com baixa suspeita clínica apresentam um prognóstico favorável, sendo seguidos em acompanhamento clínico e avaliados quanto à necessidade de extratificação não invasiva de doença arterial coronariana (DAC). Os pacientes com suspeita intermediária com evolução clínica favorável têm a mesma linha de seguimento clínico e de investigação diagnóstica que os pacientes de baixo risco. Os pacientes que evoluem com manutenção ou piora clínica, função ventricular, arritmias ou bloqueio AV devem ser submetidos a coronariografia (CAT) e BEM. Os pacientes com alta suspeita diagnóstica, em geral, apresentam um pior prognóstico, devem ser submetidos a CAT e BEM, para definição etiológica, com objetivo de definir um tratamento específico para melhora do prognóstico.^{32,56,64,65}

4.2. Avaliação Clínica: Situações Clínicas de Suspeição

A miocardite pode se manifestar de diferentes formas, variando desde quadro leve e oligossintomático até quadro grave, associado a arritmias ventriculares, instabilidade hemodinâmica e choque cardiogênico. Raramente, pode se

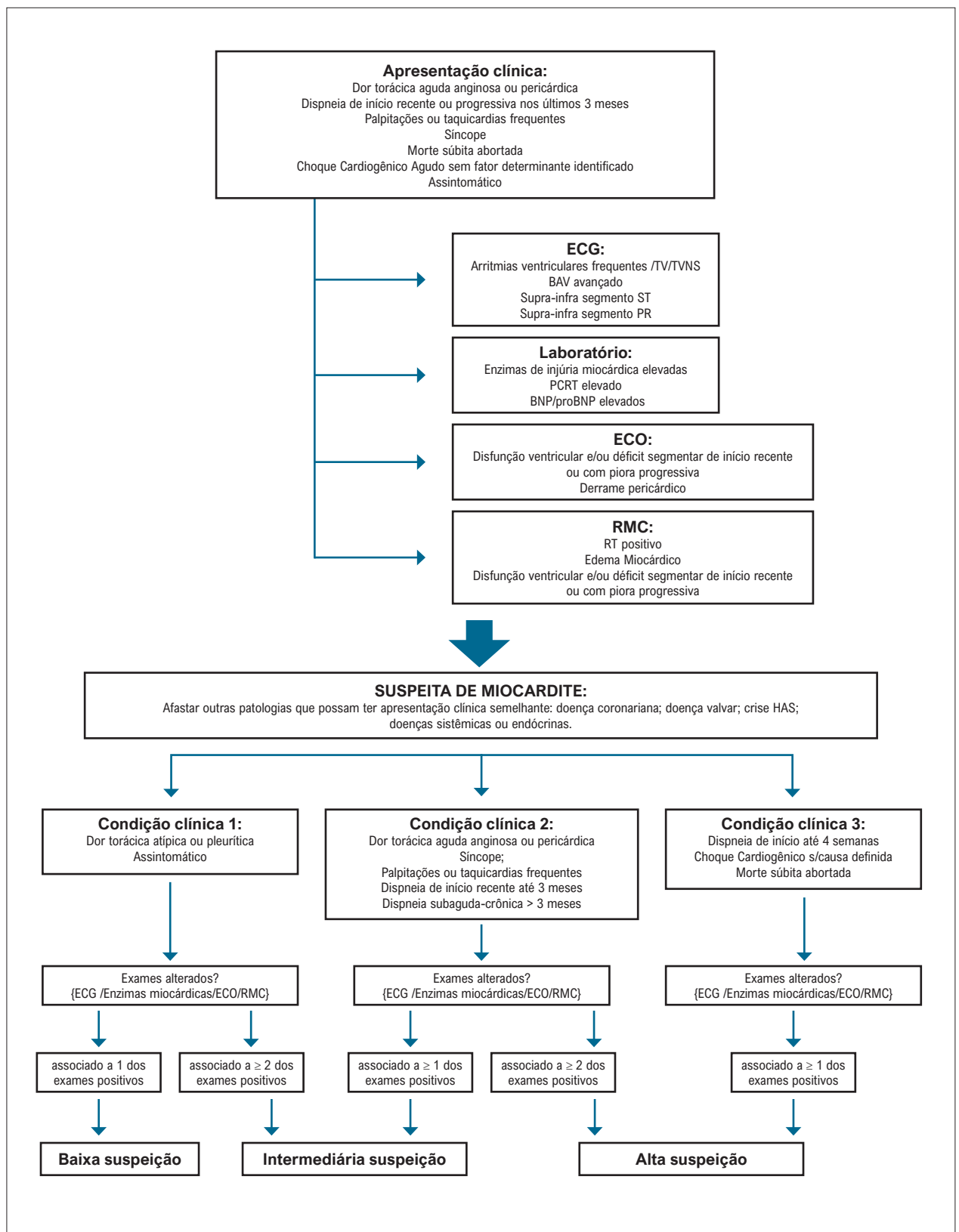


Figura 1 – Algoritmo de estratificação de suspeita clínica diagnóstica de miocardite.

BAV: bloqueio atrioventricular; BNP: peptídeo natriurético B; BNP: peptídeo natriurético tipo B; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma transtorácico; HAS: hipertensão arterial; PCRT: proteína C reativa titulada; PR: segmento PR; RMC: ressonância magnética cardíaca; RT: realce tardio; ST: segmento ST; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada.

apresentar como morte súbita (variando de 8,6% a 12%), principalmente na infância ou em adultos jovens.^{66,67}

O quadro mais comum ocorre em pacientes jovens com dor torácica sugestiva de infarto agudo do miocárdio (IAM) com coronárias normais após infecção viral respiratória ou intestinal, embora os sintomas virais nem sempre precedam os quadros de miocardite (pode variar de 10% a 80% dos casos).⁶⁸⁻⁷⁰ Apesar de ocorrer predominantemente em pacientes jovens, a síndrome pode surgir em qualquer idade. Pode ocorrer também quadro de miocardite subclínica, elevação transitória de troponina ou alterações eletrocardiográficas após quadro viral agudo, o qual se manifesta com sintomas inespecíficos como febre, mialgia, sintomas respiratórios ou gastrointestinais.^{68,71}

Há diferentes formas de apresentação dessa doença:^{12,71,72}

- Quadro clínico semelhante à síndrome coronariana aguda (dor torácica, alterações eletrocardiográficas sugestiva de isquemia; elevação de marcadores de necrose miocárdica com coronárias normais).
- Sintomas novos agudos de IC (entre 3 dias e 3 meses) na ausência de doença coronariana ou causa conhecida para os sintomas.
- Sintomas de IC de início recente nos últimos meses (> 3 meses) na ausência de doença coronariana ou causa conhecida para os sintomas.
- Condições ameaçadoras da vida: arritmias ventriculares inexplicadas e/ou síncope e/ou morte súbita abortada; choque cardiogênico sem doença coronariana associada.

A) Manifestação como dor torácica

Pacientes que se apresentam com dor torácica podem ter alterações eletrocardiográficas variáveis: supra ou infradesnívelamento do segmento ST; inversão de onda T ou ondas Q patológicas. Alterações segmentares ao ecodopplercardiograma e elevação de marcadores de necrose miocárdica, especialmente troponina, em pacientes com coronárias normais sugerem a hipótese de miocardite.^{68,73} Na maioria dos estudos, esses pacientes têm bom prognóstico em curto prazo, sendo o grau de comprometimento ventricular preditor de risco de morte.^{71,74} Uma minoria desenvolve miopericardite persistente e recorrente com função de ventrículo esquerdo (VE) normal que podem responder à colchicina.⁷⁵

B) Manifestação como insuficiência cardíaca aguda

A forma de apresentação pode ser aguda, associada ao aparecimento dos sintomas de IC em dias, mas também subagudo/crônico, cardiomiopatia de início recente em paciente sem causa aparente para a alteração de função miocárdica.

A apresentação da miocardite por sintomas de IC (dispneia, fadiga, intolerância ao exercício) pode ocorrer associada a leve comprometimento da função ventricular (fração de ejeção de ventrículo esquerdo [FEVE] entre 40% e 50%) que melhora em semanas a meses. Contudo, número menor de pacientes pode apresentar disfunção ventricular importante (FEVE <35%) e, destes, 50% desenvolvem disfunção de VE crônica; cerca de 25% necessitarão de transplante cardíaco ou dispositivo de assistência ventricular, enquanto os outros 25% terão melhora

da função ventricular ao longo do seguimento; uma minoria dos casos pode evoluir com quadro de choque cardiogênico e necessidade de suporte circulatório mecânico.^{68,76-79} O risco de morte ou necessidade de transplante está fortemente associado ao grau de comprometimento hemodinâmico e da função ventricular esquerda e direita, que podem responder ao tratamento medicamentoso padrão para IC.⁸⁰

A apresentação da doença na forma fulminante caracteriza-se pelo aparecimento abrupto (dias) dos sintomas de IC avançada. Esses pacientes, em geral, têm grave disfunção ventricular com pouca alteração dos diâmetros ventriculares. Trata-se de apresentação dramática que necessita de intervenção precoce.^{68,81} Quando o quadro fulminante está associado à taquicardia ventricular persistente ou não há resposta à terapêutica padrão, o prognóstico é pior, e formas mais graves de miocardite, como miocardite de células gigantes, devem ser consideradas e investigadas.⁸

C) Manifestação como insuficiência cardíaca crônica ou progressiva

Miocardite confirmada por critério imuno-hitopatológico está presente em até 40% dos pacientes com cardiomiopatia crônica que persistem sintomáticos a despeito do tratamento medicamentoso. A presença de inflamação acessada por histologia está associada a pior prognóstico.⁷¹

D) Manifestação como condição ameaçadora da vida

• Arritmias ou distúrbios de condução

Pacientes com miocardite podem, ainda, apresentar distúrbios do sistema de condução, tais como bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º ou 3º grau ou total, principalmente aqueles que apresentam sinais ecocardiográficos de hipertrofia por edema intersticial.⁸² A presença de bloqueio cardíaco ou arritmias ventriculares sintomáticas ou sustentadas em pacientes com cardiomiopatia deve levantar a suspeita de miocardite com causa definida (doença de Lyme; sarcoidose; displasia arritmogênica de ventrículo direito ou Chagas em áreas endêmicas).⁷¹

• Choque cardiogênico

Subgrupo pequeno de pacientes que se apresentam com quadro súbito de IC dentro de 2 semanas de quadro viral pode precisar de suporte inotrópico e/ou suporte circulatório mecânico. Em geral, ocorre recuperação da função ventricular quando sobrevivem ao quadro inicial, porém necessitam de instituição da terapêutica adequada o mais precoce possível.^{71,81}

A Tabela 2 resume as principais síndromes clínicas de suspeição de miocardite e sugere possíveis agentes responsáveis por cada forma de apresentação da doença.⁸³

4.3. Biomarcadores

4.3.1. Marcadores Laboratoriais de Agressão Inflamatória

Nenhum biomarcador, isoladamente, é suficiente para diagnosticar miocardite; contudo, alguns biomarcadores podem ser úteis como marcadores prognósticos. A seguir, comentaremos acerca dos principais biomarcadores usados nessa avaliação.

- a) **Marcadores inflamatórios.** Contagem de leucócitos, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PC-R) podem estar elevadas em pacientes com miocardite. No entanto, não apresentam valor diagnóstico, pois são inespecíficos.
- b) **Troponinas.** As troponinas são mais específicas que CPK e CKMB para lesões miocárdicas e estão frequentemente elevadas em pacientes com miocardite.⁸⁴ No entanto, troponinas normais não excluem o diagnóstico. Embora não sejam suficientes para estabelecer o diagnóstico de miocardite, podem sugerir o diagnóstico, desde que excluídas causas óbvias como IAM e IC aguda. Em um estudo pequeno, em que vários biomarcadores foram avaliados, troponinas foram preditores do diagnóstico de miocardite confirmada por biópsia, com área sob a curva de 0,87, sensibilidade de 83% e especificidade de 80%.⁸⁵ Troponina é útil para o diagnóstico de miocardite em pacientes com miocardiopatia de instalação aguda.^{12,72}
- c) **Peptídeos natriuréticos.** BNP e NT-proBNP podem estar elevados na miocardite.⁸⁶ No entanto, não são úteis para confirmação diagnóstica, uma vez que se elevam frente a diferentes causas de IC. Contudo, podem ser marcadores prognósticos. Em um estudo com miocardite confirmada por biópsia, entre vários biomarcadores avaliados, somente o NT-proBNP acima do último quartil (>4.245pg/mL) foi preditor de morte ou transplante cardíaco.⁸⁵

4.3.2. Marcadores Laboratoriais de Pesquisa Etiopatogênica

Sorologias virais. São de valor limitado no diagnóstico de miocardite, uma vez que anticorpos IgG de vírus cardiotrópicos são muito prevalentes na população geral na ausência de doença cardíaca viral. Em um estudo, não se observou correlação entre sorologia viral e achados da biópsia.⁸⁷ Em situações específicas, podem ser úteis a sorologia para hepatite C, pesquisa de vírus HIV em indivíduos de alto risco e doença de Lyme em áreas endêmicas. A pesquisa de marcadores sorológicos deve ser ditada pela elevada suspeição clínica para aquela doença (Tabela 3).

Marcadores imuno-histoquímicos e análise de genoma viral. São superiores aos critérios de Dallas e, portanto, úteis no diagnóstico etiológico. A taxa de complicações com a BEM é baixa (Tabela 3).⁸⁸⁻⁹⁰

4.4. Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é comumente solicitado para triagem de miocardite, mas com especificidade limitada, embora os pacientes frequentemente apresentem alguma alteração no ECG.¹² Taquicardia sinusal pode ser a forma mais comum de apresentação do ECG.¹⁴ Algumas alterações no ECG são mais sugestivas de miocardite do que outras. Por exemplo, a elevação do segmento ST-T na miocardite é tipicamente côncava (em vez de convexa na isquemia miocárdica), difusa sem alterações recíprocas, transitória e reversível na evolução (Figura 2).⁹¹

Tabela 2 – Descrição do quadro clínico e possível causa das diferentes síndromes clínicas da miocardite

Síndrome clínica	Quadro clínico	Possível causa
Dor torácica aguda	Sintomas de angina; DAC afastada; alteração de segmento ST/T; arritmias; elevação de troponina I/T e NtproBNP intermitentes	Parvovírus B19 ou outros vírus com tropismo pelo coração associado ou não à pericardite
IC aguda	Dispneia; edema; disfunção sistólica e/ou diastólica de VE; alteração de ECG; elevação troponina I/T e NtproBNP intermitentes	Miocardite viral ou não viral ou cardiomiopatia inflamatória
IC crônica	Todos os sintomas de IC por algum tempo; DAC afastada; alterações do ECG como BRE, BRD, BAV; elevação troponina I/T e NtproBNP intermitentes	Miocardite focal viral ou não viral ou cardiomiopatia inflamatória
IC/arritmia ameaçadoras da vida	Choque cardiogênico; IC NYHA III/IV; troponina e NtproBNP elevados; arritmia grave; DAC afastada	Miocardite de células gigantes; miocardite eosinofílica; miocardite tóxica

BAV: bloqueio atrioventricular; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; DAC: doença arterial coronariana; ECG: eletrocardiograma; IC: insuficiência cardíaca; ST/T: segmento ST e onda T; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 3 – Recomendações na avaliação laboratorial inicial da miocardite

Indicações	Classe	Nível de evidência
Uso de marcadores inflamatórios para o diagnóstico de miocardite	I	C
Biomarcadores de lesão miocárdica para auxiliar o diagnóstico de miocardite	I	B
BNP ou NT-ProBNP para auxiliar o diagnóstico e estratificação de prognóstico de miocardite	I	B
Investigação sorológica e/ou detecção de antígenos e/ou RT-PCR para diagnóstico de Covid-19 em casos suspeitos	I	B
Investigação sorológica e/ou detecção de antígenos e/ou RT-PCR para avaliação inicial de pacientes em situações especiais de suspeita de miocardite por etiologias específicas	IIa	C
Sorologias virais na investigação de rotina de todos os casos de miocardite	III	C

BNP: peptídeo natriurético tipo B; RT-PCR: reação em cadeia de polimerase.

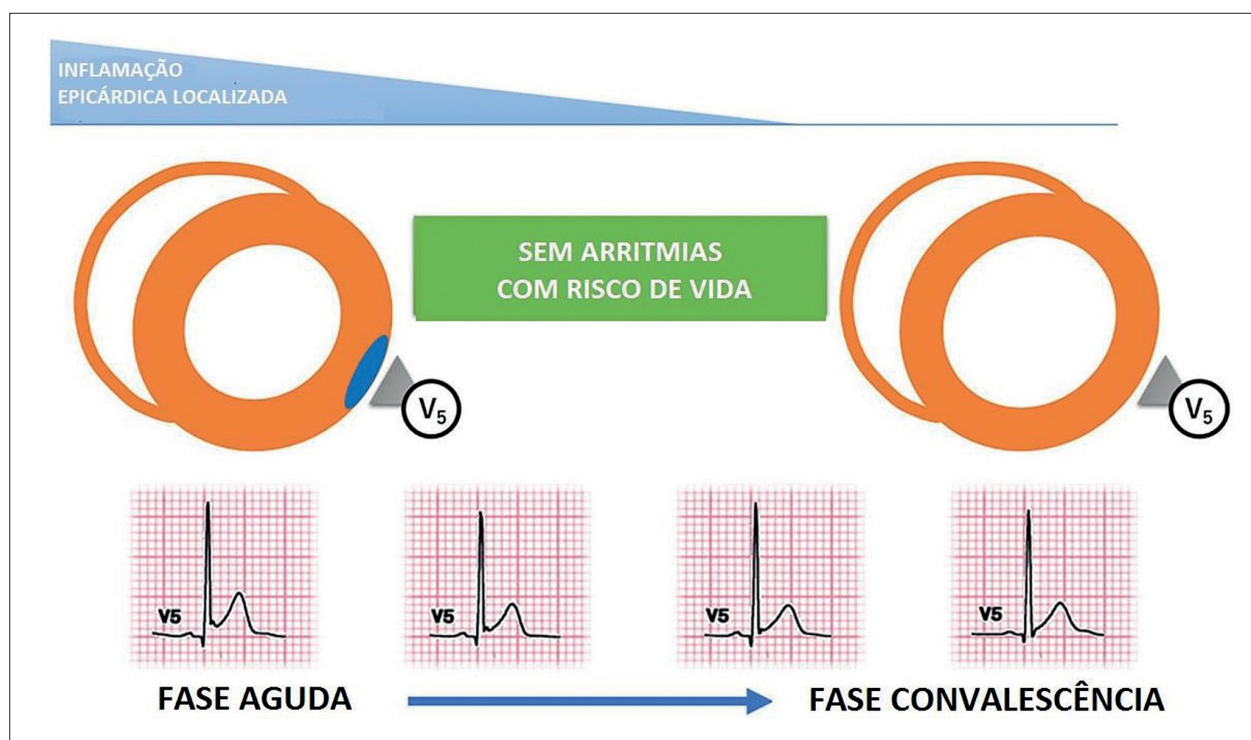


Figura 2 – Curso evolutivo do padrão de repolarização precoce na miocardite aguda. Adaptada de Oka et al.⁹¹

O padrão de repolarização precoce (RP) no ECG de alguns pacientes com miocardite aguda pode ser a evidência de inflamação/edema localizado no epicárdio do VE. Oka et al.⁹¹ mostraram que o padrão de RP no ECG da miocardite aguda foi transitório, reversível e não estava associado a um pior prognóstico.⁹¹

O BAV, na presença de dilatação leve do VE, pode ser devido a várias causas (incluindo laminopatia), mas também pode ser sugestivo de doença de Lyme, sarcoidose cardíaca ou miocardite de células gigantes. Ogunbayo identificou que, em 31.760 pacientes com diagnóstico primário de miocardite, o bloqueio cardíaco foi relatado em 540 (1,7%), sendo 21,6% com BAV de primeiro grau, 11,2% com BAV de segundo grau e 67,2% com BAV de alto grau. O BAV de alto grau apresentou associação independente com o aumento da morbimortalidade.⁹²

Recente metanálise mostrou que o alargamento de QRS esteve presente como característica precoce da miocardite fulminante.⁹³ Em um estudo em que pacientes internados agudamente com miocardite sem IC prévia foram submetidos

à BEM, o alargamento do QRS foi preditor independente de morte cardíaca ou transplante cardíaco.⁹⁴

Uma proporção significativa de pacientes com miocardite aguda apresenta morte súbita cardíaca, presumivelmente por arritmia cardíaca. Estudo recente de Adegbala mostrou um total de 32.107 internações por miocardite aguda entre 2007 e 2014, nos EUA, das quais 10.844 (33,71%) apresentaram arritmias, sendo as mais comuns taquicardia ventricular (22,3%) e fibrilação atrial (26,9%), e a presença dessas arritmias teve impacto na mortalidade.⁹⁵

Resumidamente, o ECG fornece uma ferramenta conveniente para a estratificação de risco e a triagem inicial, mas com valor diagnóstico fraco.¹⁴

4.4.1. Critério de diagnóstico por eletrocardiograma/Holter/testes de estresse¹²

O ECG de 12 derivações é prática usual na investigação diagnóstica e na avaliação prognóstica da miocardite (Tabela 4). As alterações mais frequentemente associadas com a miocardite

Tabela 4 – Recomendações de eletrocardiograma para avaliação de miocardite

Indicações	Classe	Nível de evidência
Eletrocardiograma na suspeita de miocardite	I	C
Eletrocardiograma para avaliar prognóstico na miocardite	I	C

no ECG de 12 derivações e/ou *Holter* e/ou testes de estresse, com qualquer um dos seguintes: bloqueio atrioventricular de I a III graus ou bloqueio de ramo, alteração de ST/T (elevação de ST ou sem elevação do segmento ST, inversão da onda T), parada sinusal, taquicardia ou fibrilação ventriculares e assistolia, fibrilação atrial, redução da altura da onda R, atraso da condução intraventricular (complexo QRS alargado), ondas Q anormais, baixa voltagem, batimentos prematuros frequentes, taquicardia supraventricular.

4.4.2. Prognóstico

Alargamento do QRS, BAV de alto grau, taquicardia ventricular e fibrilação atrial aumentaram a mortalidade.

4.5. Ecocardiograma

O ecocardiograma tem um papel limitado no diagnóstico da miocardite propriamente dita. Trata-se de uma ferramenta muito importante na exclusão de outras patologias, devendo sempre ser realizada quando ocorre a suspeita clínica (Tabela 5).^{96,97} Não existe um achado ecocardiográfico específico, e as alterações encontradas apenas vão espelhar um quadro inflamatório miocárdico. Portanto, podemos evidenciar desde alterações segmentares (diagnóstico diferencial com as cardiopatias isquêmicas) até alterações difusas (hipocinesia global de um ou ambos os ventrículos).^{98,99} Quando o acometimento é agudo e grave, as cavidades ventriculares são pequenas (não dilatadas) e podemos evidenciar a presença de edema miocárdico (aumento da espessura parietal), bem como derrame pericárdico, achados esses comuns na miocardite fulminante. O acometimento do ventrículo direito (VD) geralmente reflete um prognóstico mais reservado.¹⁰⁰

Um papel interessante do ecocardiograma é como adjunto na realização da BEM, visando não só ao sítio ideal para a retirada dos fragmentos, mas também guiando o intervencionista e evitando complicações (Tabela 5).¹⁰¹

4.6. Ressonância Magnética Cardíaca

Na avaliação dos pacientes com miocardite, assim como na avaliação de outras cardiomiopatias não isquêmicas, a ressonância magnética cardíaca (RMC) apresenta grande utilidade na determinação dos parâmetros morfológicos e funcionais ventriculares. De fato, já foi amplamente validada para quantificar os volumes, a massa e a função tanto do VE quanto do VD, e é considerada, atualmente, a modalidade diagnóstica padrão-ouro para essa avaliação. Dada a sua alta resolução espacial e temporal, e devido a sua natureza tridimensional, que a torna independente de premissas geométricas, a RMC apresenta excelente acurácia e reprodutibilidade características especialmente úteis ao acompanhamento longitudinal dos pacientes.¹⁰²

Entretanto, o maior valor da RMC na avaliação dos pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de miocardite consiste na sua capacidade de proporcionar detalhada caracterização tecidual. Dessa maneira, permite identificar tanto a lesão miocárdica inflamatória das fases aguda e subaguda quanto as lesões cicatríciais frequentemente presentes na fase crônica da doença. As principais técnicas de RMC classicamente utilizadas na caracterização da lesão miocárdica dos pacientes com miocardite são as sequências ponderadas em T2 (*"T2 imaging"*) e a técnica do realce tardio.¹⁰³⁻¹⁰⁸

Nas imagens adquiridas pelas sequências ponderadas em T2, quanto maior for o conteúdo líquido de um determinado tecido, maior será sua intensidade de sinal. Portanto, essa técnica permite avaliar o edema miocárdico secundário ao processo inflamatório nos pacientes com miocardite aguda (*"edema imaging"*).¹⁰²⁻¹⁰⁵ A técnica do realce tardio, por sua vez, permite identificar as regiões de necrose no caso das miocardites agudas ou subagudas, e as regiões de fibrose no caso das miocardites crônicas.^{106,108-110} Cabe ressaltar que o padrão de realce tardio da miocardite é muito diferente daquele observado nos casos de IAM. A principal diferença é que, no caso do infarto, o realce tardio sempre acomete o subendocárdio. O acometimento pode até ser transmural, mas a camada subendocárdica sempre está envolvida. No caso da miocardite, o realce tardio é mais frequentemente mesoepicárdico, na maior parte das vezes poupando o endocárdio. Além disso, enquanto, no infarto, as regiões de realce tardio tendem a ser únicas, homogêneas e distribuídas de acordo com os territórios coronarianos, no caso da miocardite, as regiões de realce costumam ser multifocais, heterogêneas e esparsas, não respeitando os territórios coronarianos.

O Consenso de Lake Louise (CLL) original,¹⁰⁵ publicado em 2009, se baseava em três técnicas de RMC. Além da técnica de imagem ponderada em T2 (*"edema imaging"*) e da técnica do realce tardio, ambas mencionadas anteriormente, incluía também a chamada técnica do realce miocárdico precoce. Esta última acabou por ser excluída na atualização dos critérios diagnósticos, após ficar demonstrado que não adicionava valor diagnóstico incremental às demais técnicas. Na prática, o realce miocárdico precoce já não vinha sendo utilizado clinicamente na maior parte dos centros de RMC do mundo.

Recentemente, novas técnicas de RMC capazes de medir os tempos de relaxamento longitudinal (T1) e transversal (T2) do miocárdico foram introduzidas como métodos potencialmente sensíveis e específicos para a detecção de processo inflamatório miocárdico.¹¹¹ Em geral, os valores de T1 ou T2 são medidos *pixel a pixel* e apresentados na forma de mapas paramétricos, os chamados mapas T1 e T2 do miocárdio.

Tabela 5 – Recomendações para realização de ecocardiograma na avaliação inicial da miocardite

Indicações	Classe	Nível de evidência
Ecocardiograma para avaliação de estrutura e função cardíaca	I	C
Ecocardiograma para avaliação e estratificação prognóstica	I	C
Ecocardiograma para guiar a biópsia endomiocárdica	IIa	C

O mapa T1 pode ser adquirido antes do contraste (T1 nativo) e 15 a 20 minutos após contraste (momento de relativo equilíbrio da concentração de gadolínio), permitindo, assim, o cálculo do volume extracelular do miocárdio (VEC ou ECV [do inglês, *extracellular volume*]). O mapa T2 é usualmente adquirido apenas antes da administração do contraste.

A incorporação dos mapas T1 e T2 constituiu a motivação central para a recente atualização do CLL para o diagnóstico de miocardite pela RMC. De acordo com o novo consenso,¹⁰⁴ esse diagnóstico se baseia na presença de dois critérios principais que podem estar ou não associados a critérios de suporte (Tabela 6). O primeiro critério diagnóstico principal tem por objetivo identificar a presença de edema miocárdico e se fundamenta na utilização de técnicas baseadas em T2: (1) técnica de imagem ponderada em T2 (“*edema imaging*”) e/ou (2) técnica de mapeamento T2. O segundo critério diagnóstico principal também permite detectar a presença de edema miocárdico, mas tem por objetivo primordial identificar a presença de necrose, fibrose e extravasamento capilar. Este segundo critério diagnóstico principal se fundamenta na utilização de técnicas baseadas em T1: (1) técnica do realce tardio e/ou (2) técnicas de mapeamento T1 (T1 nativo ou VEC).

Os novos critérios para diagnóstico de miocardite, miopericardite ou perimiocardite e publicados em 2018 estão listados na Tabela 6.¹⁰⁴

A acurácia da RMC na avaliação dos pacientes com suspeita de miocardite no primeiro CLL foi estimada em

78% (sensibilidade de 67% e especificidade de 91%).¹⁰⁵ Essas estimativas foram posteriormente confirmadas em uma metanálise que demonstrou acurácia de 83%, com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 87%.¹¹² De modo similar, outra metanálise ainda mais recente demonstrou sensibilidade de 78% e especificidade de 88%, com uma área sob a curva (AUC) de 83%.¹¹³ Ainda não existem dados consistentes avaliando a acurácia da RMC utilizando os critérios diagnósticos propostos na segunda versão do CLL. Entretanto, um pequeno estudo recente que incluiu apenas 40 pacientes com miocardite aguda demonstrou sensibilidade de 88% e especificidade de 96% da RMC utilizando os novos critérios revisados (ver Tabela 6).¹¹⁴

As recomendações para o uso da RMC na avaliação diagnóstica e prognóstica dos pacientes com suspeita de miocardite aguda estão sumarizadas na Tabela 7.^{57,104,109,114-116}

Com base no conjunto das evidências científicas acumuladas desde a primeira versão desta diretriz da SBC, podemos, hoje, indicar uma posição da RMC mais estruturada na tomada de decisão de pacientes com suspeita de miocardite como proposto na estratificação de risco a seguir, na Tabela 8.^{109,115,117} Tal estratificação deve ser integrada à estratificação de risco ampla que inclui a apresentação clínica e outros exames complementares.

4.7. Medicina Nuclear

A medicina nuclear tem tido um papel crescente na avaliação do paciente com miocardite. Novos

Tabela 6 – Critérios para diagnóstico de miocardite, miopericardite ou perimiocardite

Critério Lake Louise atualizado 1 CRITÉRIO T2 POSITIVO + 1 CRITÉRIO T1 POSITIVO	Alvo diagnóstico
CRITÉRIOS PRINCIPAIS	
Imagem baseada no T2	
Intensidade de sinal aumentada regional do VE (análise visual) ou	E
Intensidade de sinal global aumentada – relação ≥ 2 ou	
Tempos de T2 (mapa T2) aumentados global ou regionalmente	EDEMA
Imagem baseada no T1	
Aumento regional ou global nos tempos de T1 (mapa T1) ou VEC ou	Aumento de T1 = edema (intra ou extracelular), hiperemia, extravasamento capilar, necrose, fibrose Aumento do VEC = edema (extracelular), hiperemia, extravasamento capilar, necrose, fibrose
Áreas com aumento de intensidade de sinal em padrão de distribuição não isquêmico em imagens de realce tardio	Realce Tardio = necrose, fibrose
CRITÉRIOS DE SUPORTE	
Derrame pericárdico nas imagens de cine-RM ou aumento de intensidade de sinal do pericárdio em imagens de realce tardio, mapa T1 ou mapa T2	Inflamação pericárdica
Alteração de contratilidade do VE em imagens de cine-RM	Disfunção do VE

VE: ventrículo esquerdo; RM: ressonância magnética; VEC: volume extracelular.

radiotraçadores e novos equipamentos têm traçado todo um novo espectro de contribuições para o manejo de pacientes com suspeita de doenças inflamatórias do miocárdio.

As alterações fisiopatológicas dos diversos tipos de miocardite vão formar a base para o uso das técnicas de medicina nuclear: o processo inflamatório que leva à lesão do miocárdio é caracterizado por infiltração de linfócitos e macrófagos no miocárdio, pelo aumento da permeabilidade vascular e pelo consumo aumentado de glicose no sítio de inflamação e pela necrose celular com redução da perfusão tecidual em comparação com o miocárdio íntegro. Essas características vão se traduzir pela maior captação de citrato de Gálio-67 no miocárdio (especialmente útil nos casos de sarcoidose), pelo aumento do acúmulo de glicose marcada

com flúor radioativo (^{18}F -FDG) e pela redução da perfusão miocárdica vista com traçadores com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi ou 201 Tálzio. A Tabela 9 lista os principais radiotraçadores utilizados na miocardite.

4.7.1. Radiotraçadores para Cintilografia por Emissão de Fóton Único (SPECT)

O citrato de Gálio-67 é um traçador consagrado para pesquisa de infecção em medicina nuclear que se liga a células inflamatórias em sítios de aumento de permeabilidade vascular graças à sua característica ligação com as proteínas transportadoras do ferro como a lactoferrina e nos lisossomos leucocitários. O Gálio-67 tem baixa sensibilidade (36%) para detecção de miocardite

Tabela 7 – Recomendações para o uso da ressonância magnética cardíaca na avaliação diagnóstica dos pacientes com suspeita de miocardite aguda

Indicações	Classe	Nível de evidência
Avaliação de pacientes com elevação dos marcadores de necrose miocárdica e coronárias normais na avaliação angiográfica	I	B
Avaliação dos pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada e suspeita de miocardite > 6 meses de evolução, com o objetivo de auxiliar na investigação etiológica, excluir possíveis diagnósticos diferenciais e proporcionar informações prognósticas	I	B
Reavaliação em até 4 semanas para pacientes com risco prognóstico intermediário ou alto após o episódio agudo, com o objetivo de diferenciar uma evolução não complicada de um curso complicado	Ila	B

Tabela 8 – Estratificação de risco e probabilidade da indicação de biópsia endomiocárdica baseada nos parâmetros de ressonância magnética cardíaca (RMC)

Risco prognóstico	Parâmetro da RMC	Conduta sugerida	Indicação de biópsia
Baixo	T1 e T2, sem alteração Sem disfunção ventricular	Seguimento clínico	Sem indicação
Intermediário	T1 ou T2, positivos Realce tardio não extenso (<17g e 13% da massa do VE) Função normal ou leve disfunção do VE	Seguimento clínico Repetição da RMC em 1, 3 e 6 meses	Estável: sem indicação Progressão da disfunção: possível indicação
Alto	T1 ou T2, positivos Realce tardio extenso (>17g ou 13% da massa do VE), ou com envolvimento do septo interventricular, e/ou disfunção do VE moderada ou importante	Seguimento clínico Repetição da RMC em 1, 3 e 6 meses	Possível indicação

VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 9 – Principais exames de medicina nuclear empregados em pacientes com suspeita ou diagnóstico de miocardite

Exame de medicina nuclear	Principais indicações	Vantagens	Desvantagens
Cintilografia com Gálio-67	Miocardite e sarcoidose	Ampla disponibilidade	Menor sensibilidade
PET com ^{18}F -FDG	Sarcoidose, miocardite lúpica, arritmias cardíacas inexplicáveis	Elevada sensibilidade, uso no acompanhamento da resposta ao tratamento	Menor disponibilidade, maior custo
Cintilografia com ^{123}I -MIBG	Avaliação do risco de arritmias ventriculares	Identifica pacientes em risco de morte súbita	Menor disponibilidade de acesso

PET ^{18}F -FDG: tomografia por emissão de pósitrons ^{18}F -fluorodesoxiglicose.

em pacientes com miocardiopatia dilatada de início recente e não deve ser empregado de rotina com essa indicação (Tabela 10).¹¹⁸ O único tipo de miocardite com alto rendimento positivo para a cintilografia com Gálio-67 é a decorrente da sarcoidose, em que os granulomas com células gigantes são especialmente ávidos para a retenção do radiotraçador. A presença de cintilografia com Gálio-67 positiva é considerada como um critério maior para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca pelo consenso de especialistas da Heart Rhythm Society (HRS).¹¹⁹ Outro achado significativo observado em pacientes com sarcoidose cardíaca é a alteração de perfusão decorrente da presença de constrição microvascular miocárdica nos vasos circunjacentes aos granulomas. O defeito de perfusão observado na cintilografia em repouso pode desaparecer na imagem de estresse, um padrão denominado redistribuição reversa que pode ser associado à sarcoidose.

A cintilografia com Gálio-67 pode ser empregada como alternativa a pacientes sem acesso ou que tenham contraindicação à realização de RM com gadolínio (claustrofobia, alergia ao contraste, insuficiência renal) e pode contribuir em casos suspeitos de miocardite por critérios clínicos (febre, história recente de infecção respiratória ou intestinal, elevação de marcadores de necrose), sendo útil também no diagnóstico diferencial entre IAM com coronárias normais e miocardite, conforme o estudo de Hung et al.,¹²⁰ em que a técnica se mostrou positiva quando realizada precocemente após o surgimento de sintomas.¹²⁰ Alguns casos de miocardite podem apresentar agressão regional no miocárdio e ser a etiologia de arritmias, **onde os** estudos com Gálio-67 podem demonstrar acúmulo focal em áreas dos ventrículos e até mesmo dos átrios isoladamente.¹²¹

4.7.2. Radiotraçadores para Tomografia por Emissão de Pósitrons (SPECT)

O ¹⁸F-FDG é captado pelas células inflamatórias como transporte ativo de modo independente da ação da insulina. Dessa maneira, quando é realizada uma adequada supressão da captação de glicose pelo miocárdio, o PET com ¹⁸F-FDG se transforma em uma sensível ferramenta para diagnóstico de inflamação miocárdica e para acompanhamento da mesma em resposta ao tratamento (Tabela 10).

O maior número de estudos do uso do PET com ¹⁸F-FDG na miocardite está concentrado na sarcoidose cardíaca, em que recente metanálise demonstrou sensibilidade de 84% e especificidade de 83%.¹²² Para que o PET com ¹⁸F-FDG

seja útil na sarcoidose ou em outras afecções inflamatórias cardíacas como miocardite, endocardite infecciosa ou na rejeição após transplante, é crucial o adequado preparo do paciente para evitar que insulina circulante leve a acúmulo não inflamatório de ¹⁸F-FDG no miocárdio. Entre os diversos esquemas de preparo indicados, o uso do jejum prolongado de 12 horas a 18 horas antes da injeção do radiotraçador é um dos mais aplicados, bem como a utilização de uma dieta rica em lipídios e proteínas, enquanto o uso da heparina não é consensual.^{123,124} O marco diagnóstico de atividade inflamatória é a captação focal do ¹⁸F-FDG no miocárdio, enquanto há significado prognóstico a presença de captação de ¹⁸F-FDG no VD e a presença de captação inflamatória em áreas de hipoperfusão, as denominadas áreas de discordância (*mismatch*): metabolismo aumentado com perfusão reduzida.¹²⁴ A utilização do PET com ¹⁸F-FDG também é empregada para acompanhamento da resposta ao tratamento na sarcoidose cardíaca e para avaliação da atividade da doença extracardíaca. Um algoritmo proposto de acompanhamento é o da Figura 3, adaptado de Young et al.¹²⁵

A miocardite não associada à sarcoidose tem como técnica diagnóstica padrão a RMC. O aumento da intensidade de sinal das imagens pesadas em T2 (edema), o aumento do realce precoce de gadolínio (hiperemia) e a impregnação tardia de gadolínio no miocárdio (realce tardio para necrose) têm, combinados, sensibilidade de 67% e especificidade de 91% para o diagnóstico de miocardite. Entretanto, em muitos casos, há limitações para uso adequado da técnica como baixa qualidade do sinal nas imagens em T2, artefatos e impossibilidade do uso do contraste gadolínio. Nesses casos, o uso do PET ¹⁸F-FDG pode ser bastante útil na complementação da investigação diagnóstica, seja em equipamentos de PET-CT ou mais modernamente em equipamentos de PET-RM, que associam ao PET um equipamento de RM.¹²⁶ Estudos com PET-RM têm demonstrado que o PET é superior à RM na identificação de áreas de inflamação cardíaca em atividade.¹²⁷

O PET-CT com ¹⁸F-FDG tem sido utilizado em condições como lúpus eritematoso sistêmico,¹²⁸ miocardite de células gigantes,¹²⁹ esclerodermia¹³⁰ e até mesmo na cardite reumática,¹³¹ como técnica para identificação de inflamação em atividade com sucesso. Outro uso recente do PET com ¹⁸F-FDG que vem crescendo é na investigação da etiologia de arritmias: sarcoidose cardíaca e miocardite crônica, incluindo doença de Chagas, como causa de arritmias ventriculares,¹³² bem como na investigação de distúrbios de condução, especialmente

Tabela 10 – Recomendações para o uso dos exames de medicina nuclear na avaliação diagnóstica dos pacientes com suspeita de miocardite aguda

Indicações	Classe	Nível de evidência
PET com ¹⁸ F-FDG para auxiliar no diagnóstico de miocardite	IIa	B
Cintilografia com Gálio-67 para auxiliar no diagnóstico de miocardite	IIb	B

PET ¹⁸F-FDG: tomografia por emissão de pósitrons ¹⁸F-fluorodesoxiglicose.

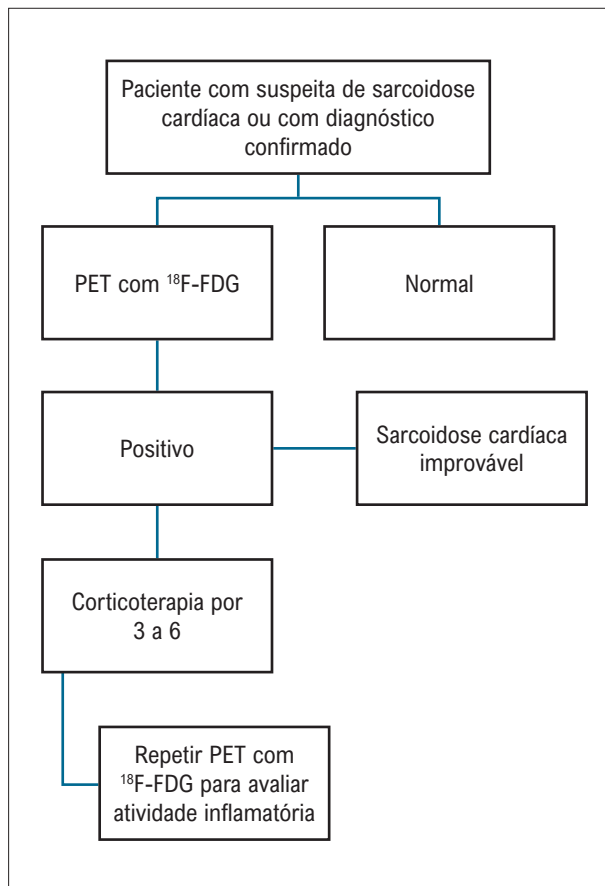


Figura 3 – Algoritmo proposto para diagnóstico e acompanhamento da resposta ao tratamento na sarcoidose cardíaca. PET ^{18}F -FDG: tomografia por emissão de pósitrons ^{18}F -fluorodesoxiglicose. Adaptado de Young et al.¹²⁵

indivíduos com menos de 50 anos de idade e bloqueio atrioventricular em que o PET tem identificado diversos casos de sarcoidose e mesmo de tuberculose cardíaca como causa do distúrbio de condução.¹³³ No estudo de Tung et al., 50% dos pacientes com miocardiopatia e arritmias ventriculares inexplicáveis tiveram o PET com ^{18}F -FDG positivo, indicando a presença de miocardite não suspeita por outras técnicas.¹³⁴

4.7.3. Perspectivas Adicionais

Novos radiotraçadores têm sido avaliados em pacientes com inflamação miocárdica, como é o caso do ^{68}Ga iodotatate, que tem afinidade pelos receptores de somatostatina que estão expressos em células inflamatórias. Outro radiotraçador que tem sido analisado é o ^{123}I -MIBG, que avalia o estado da inervação adrenérgica pré-sináptica cardíaca. Apesar de o radiotraçador não identificar de modo direto o estado inflamatório, ele tem relação importante com o risco aumentado de arritmias ventriculares, em especial, em pacientes com miocardite crônica chagásica, demonstrando as áreas de miocárdio viável que são denervadas e, por isso, mais vulneráveis à taquicardia ventricular sustentada.¹³⁵

4.8. Angiotomografia de Coronárias e Coronariografia

A miocardite aguda pode mimetizar IAM com dor torácica típica, anormalidades no ECG similares ao IAM com ou sem supradesniveamento do segmento ST, elevação das enzimas cardíacas e instabilidade hemodinâmica.¹³⁶

Na suspeita de miocardite com apresentação parecida com um infarto, é necessário excluir DAC por coronariografia percutânea ou angiotomografia de coronárias. A cinecoronariografia de rotina também deve ser realizada durante a investigação de uma nova cardiomiopatia dilatada.¹³⁷

A análise de 46 publicações avaliando a fisiopatologia subjacente de IAM com artérias coronárias não obstrutivas (MINOCA) revelou um infarto típico na RMC em apenas 24% dos pacientes, miocardite em 33% e sem anomalia significativa em 26%.¹³⁸ A idade jovem e a PCR estavam associadas à miocardite, enquanto sexo masculino, hiperlipidemia tratada, alta razão de troponina e baixa PCR estavam associados ao IAM verdadeiro.¹³⁹

Como pacientes com miocardite aguda que imitam o IAM com supradesniveamento do segmento ST têm um prognóstico favorável, é importante estabelecer o diagnóstico correto para evitar tratamentos desnecessários e potencialmente perigosos.¹³⁹

A angiotomografia computadorizada de coronárias (angio-TC) é um exame simples e rápido, e fornece uma avaliação abrangente das características das artérias coronárias e do tecido miocárdico. Na prática, a aquisição da angio-TC em primeira passagem permite a avaliação da anatomia coronariana e do realce do ventrículo esquerdo. A aquisição tardia de angio-TC é realizada 3 a 5 minutos mais tarde, sem necessidade de reinjeção do meio de contraste, permitindo a captação de iodo em imagens tardias com contraste realçados de maneira semelhante à RM do coração.^{140,141}

A angio-TC e a RM do coração têm maneiras próprias e exclusivas de evitar uma angiografia coronariana invasiva, para excluir DAC (significativa) e para detectar outras doenças, como dissecação aguda da aorta, embolia pulmonar, miocardite ou cardiomiopatia de estresse.¹⁴²

A grande disponibilidade da angio-TC, combinada com a possibilidade de descartar síndrome coronariana aguda (SCA) com angiografia coronariana durante o mesmo exame, torna-a promissora no refinamento das imagens de miocardite aguda (Tabela 11).¹⁴¹

Em crianças com suspeita de miocardite e doença de Kawasaki, a angiotomografia computadorizada pode ser usada na avaliação das anormalidades nas artérias coronarianas.¹⁴³

A última diretriz da European Society of Cardiology (ESC) sugere que, na ausência de doença arterial coronariana angiograficamente significativa (estenose $\geq 50\%$) ou condições preexistentes que poderiam explicar o cenário clínico, pacientes que têm pelo menos uma das cinco apresentações clínicas (dor torácica aguda; IC aguda ou com piora com ≤ 3 meses de dispneia, fadiga e/ou sinais de IC; IC crônica com > 3 meses de dispneia, fadiga e/ou sinais

Tabela 11 – Indicação de angiotomografia computadorizada de coronárias na avaliação diagnóstica dos pacientes com suspeita de miocardite aguda

Indicação	Classe	Nível de evidência
Angiotomografia de coronárias para exclusão de coronariopatia obstrutiva grave na investigação de miocardite como alternativa à coronariografia em pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou intermediária de DAC	I	C

DAC: doença arterial coronariana.

de IC; palpitações, sintomas de arritmias inexplicáveis e/ou síncope e/ou morte abortada; choque cardiogênico inexplicável e/ou certos testes diagnósticos de suporte (ECG, *Holter*, troponina, anormalidades de função ventricular e edema e/ou realce tardio do gadolínio com padrão miocárdico clássico) devem ser considerados como tendo “suspeita clínica de miocardite” e, assim, justificar uma avaliação adicional.^{12,72}

4.9. Biópsia Endomiocárdica: Indicações, Técnica e Complicações

A análise histopatológica do tecido do miocárdio é ferramenta importante para diagnóstico e prognóstico nos pacientes com miocardite. A biópsia endomiocárdica (BEM) utilizando critérios histopatológicos padronizados (critérios de Dallas)¹⁴⁴ e imuno-histoquímicos é o atual padrão-ouro para diagnóstico de miocardite.¹³⁷

Os critérios de Dallas, isoladamente, apresentam limitações, em virtude do alto grau de variabilidade interobservador na interpretação patológica e detecção de processos inflamatórios não celulares, diagnosticando em torno 10% a 20% dos pacientes.¹⁵ Assim, de acordo com a definição da OMS, a imuno-histoquímica com o uso de painel de anticorpos monoclonais e policlonais é mandatória para diferenciar os componentes inflamatórios presentes.^{145,146}

A análise genômica viral no miocárdio doente, quando acoplada com as análises imuno-histoquímicas, melhorou a precisão e a utilidade diagnóstica e prognóstica da BEM.¹⁴⁷ É recomendada a triagem viral: enterovírus, influenza, adenovírus, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, parvovírus B19, herpes-vírus humano.¹³⁷

No entanto, como alguns genomas virais (p. ex., PVB19) podem ser detectados em corações normais e em doenças cardíacas isquêmicas e valvares,¹⁴⁸ pode ser necessário o uso complementar de mRNA específicos de DNA virais para definir infecção ativa.¹⁴⁹

4.9.1. Ponderações para Indicação

A BEM realizada precocemente na apresentação clínica grave auxilia no diferencial diagnóstico de tipos específicos de miocardite (células gigantes, alérgica, eosinofílica, sarcoidose) que implicam diferentes tratamentos (p. ex., imunossuppressores) e prognóstico (Tabela 12).¹⁵⁰

Além disso, fornece diagnóstico diferencial de doenças que podem simular miocardite (cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, cardiomiopatia de Takotsubo,

cardiomiopatia periparto, distúrbios inflamatórios/de armazenamento).¹⁵⁰

Atualmente, a principal indicação para BEM ocorre em pacientes com IC de início recente (menos de 2 semanas), acompanhada de apresentação clínica grave (instabilidade hemodinâmica, uso de suporte circulatório mecânico ou inotrópico, refratariedade ao tratamento clínico) ou arritmias de alto risco (arritmias ventriculares sustentada ou sintomática ou bloqueios cardíacos de alto grau) (Tabela 12).^{151,152}

No entanto, sabe-se as recomendações antecedentes foram baseadas notadamente nos critérios de Dallas, nos quais diagnóstico, valor prognóstico e terapêutico é limitada. Com o uso da análise imuno-histoquímica e genômica viral, cresce a tendência de uma aplicação mais liberal da BEM na suspeita de miocardite clinicamente independente do padrão e gravidade da apresentação.¹²

Por outro lado, o valor de BEM é questionável em pacientes que apresentam síndromes de baixo risco e respondem a tratamento padrão sem perspectiva de implicação terapêutica ou prognóstica. Finalmente, no cenário de síndromes de risco intermediário, a BEM deve ser considerada no caso de manutenção ou agravamento dos sintomas, disfunção ventricular, arritmias, distúrbios de condução (Figura 4).¹⁵³

4.9.2. Prognóstico

Enquanto os critérios de Dallas não são um preditor preciso de resultados clínicos, as evidências imuno-histológicas de inflamação miocárdica estão associadas a um risco aumentado de morte cardiovascular e necessidade de transplante cardíaco.¹⁵³

Na miocardite por células gigantes, a gravidade da necrose e fibrose está associada a um risco aumentado de morte e transplante.¹⁵⁴

A ausência ou presença de genomas enterovirais residuais em amostras repetidas correlacionou-se com a progressão para a cardiomiopatia em estágio terminal, enquanto depuração viral espontânea foi associada à melhora da função sistólica.¹⁵⁵

4.9.3. Técnica

O procedimento deve ser realizado no laboratório de hemodinâmica, por hemodinamicista com experiência na realização desse procedimento. A anestesia é local com sedação consciente, se necessário, sempre sob a supervisão do anestesiológico.

Tabela 12 – Recomendações para a utilização de biópsia endomiocárdica (BEM)

Indicações	Classe	Nível de evidência
IC de início recente (<2 semanas), sem causa definida, não responsiva ao tratamento usual e com deterioração hemodinâmica	I	B
IC de início recente (2 semanas a 3 meses), sem causa definida e associada a arritmias ventriculares ou bloqueios atrioventriculares de segundo ou terceiro grau	I	B
Na presença de suspeita clínica de miocardite linfocítica grave, miocardite de células gigantes, miocardite eosinofílica necrosante	I	B
IC com início >3 meses e <12 meses, sem causa definida, não responsiva à terapia-padrão otimizada	IIa	C
IC decorrente de cardiomiopatia dilatada de qualquer duração, com suspeita de reação alérgica e/ou eosinofilia	IIa	C
Arritmias ventriculares frequentes na presença ou não de sintomas, sem causa definida	IIb	C
Suspeita clínica apoiada por métodos diagnósticos não invasivos de miocardite	IIb	C

IC: insuficiência cardíaca.

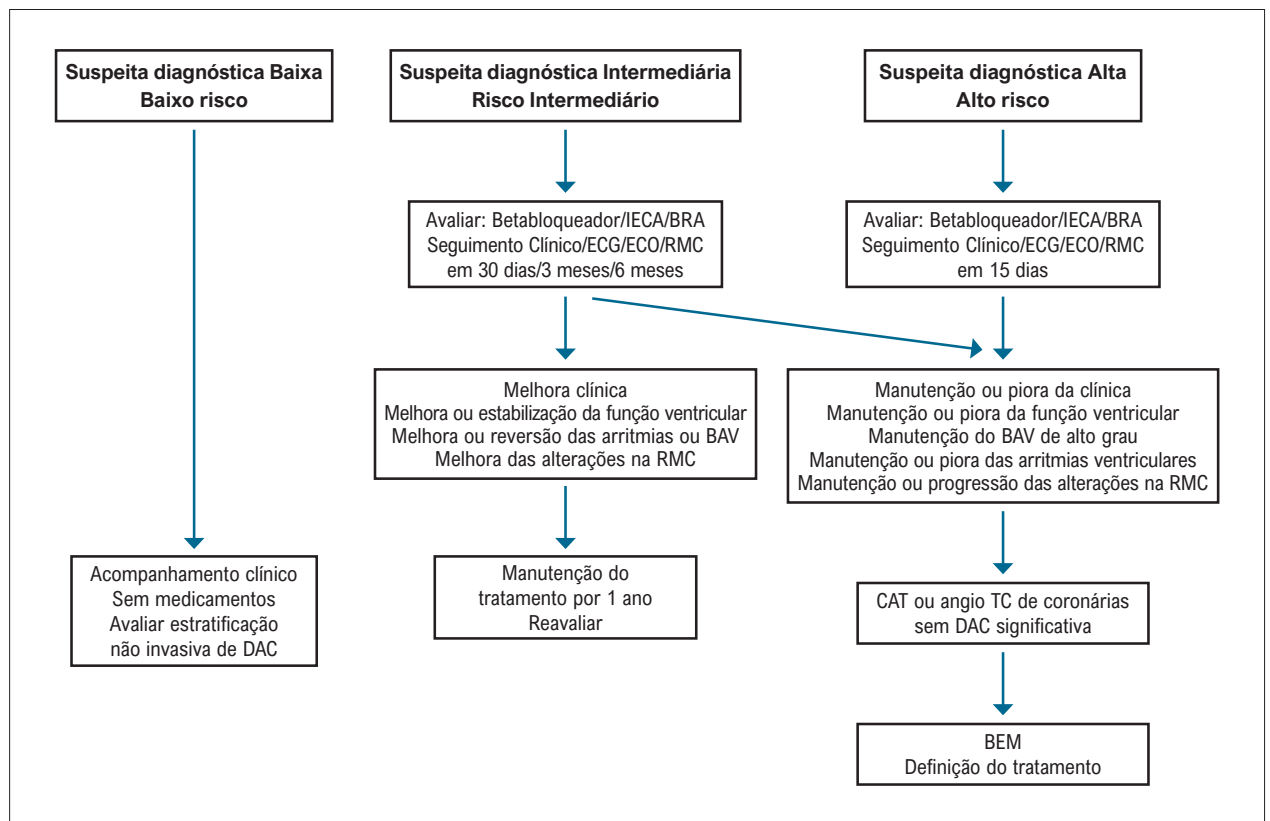


Figura 4 – Fluxograma terapêutico de miocardite com base no grau de suspeição clínica e no prognóstico.

BAV: bloqueio atrioventricular; BEM: biópsia endomiocárdica; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; CAT: coronariografia; DAC: doença arterial coronariana; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma transtorácico; ESV: extrassístoles ventriculares; IECA: inibidor da enzima de conversão; RMC: ressonância magnética cardíaca; TC: tomografia computadorizada.

A BEM pode ser realizada de maneira segura, guiada por fluoroscopia direta, e deve ter auxílio do ecocardiograma na sua realização que servirá de guia para o posicionamento correto do biótopo para que se evite punção da parede livre do VD.

A RMC é particularmente útil para facilitar uma abordagem guiada, em virtude de sua utilidade na distinção

entre miocárdio normal e doente, e tem sido avaliada para aumentar valores preditivos.¹⁵⁵

Não existem estudos comparativos para que se recomende a biópsia endocárdica do VD ou do VE; entretanto, a realização da BEM do VE deve ser criteriosamente analisada em casos de doença restrita ou predominante em VE.

As amostras devem ser obtidas no ventrículo direito, especialmente a porção distal do septo interventricular e a área trabeculada apical, evitando-se a parede livre do VD. O número de amostras dependerá da pesquisa a ser realizada. No caso de investigação de miocardite viral, devem ser 10 amostras (6 para pesquisa viral, 2 para hematoxilina-eosina e 2 para imuno-histoquímica). No caso de investigação de doenças infiltrativas ou de depósito, 6 fragmentos (2 para hematoxilina-eosina, 2 para imuno-histoquímica e 2 para microscopia eletrônica). As amostras para HE e imuno-histoquímica devem ser colocadas em frasco de formalina tamponada a 10% e não devem ser refrigeradas. As amostras para pesquisa viral devem ser colocadas em microtubos tipo Eppendorf® (sem soluções de transporte), e estes em recipientes com gelo seco, e rapidamente transferidas para refrigeradores –70 graus para armazenamento. As amostras para microscopia eletrônica devem ser acondicionadas em tubos Eppendorf® com solução oct.

A BEM pode ser repetida, se necessário, para monitorar a resposta à terapia dirigida à etiologia ou se houver suspeita de erro de amostragem em um paciente com progressão inexplicada de IC.¹⁵⁶

4.9.4. Complicações

Embora a BEM tradicional seja considerada um procedimento seguro, diferentes complicações foram relatadas.

Quando realizada em centros experientes, sua principal taxa de complicações é <1%, o que é semelhante ao da angiografia coronariana.⁹⁷ A utilização do ecocardiograma associado à fluoroscopia reduz de forma significativa a possibilidade de punção inadvertida que possa ocasionar perfuração miocárdica ou lesão de coronária.¹⁵⁵

Podemos distinguir complicações relacionadas ao acesso vascular e inserção da bainha e complicações relacionadas à remoção de amostras. As complicações relacionadas ao acesso vascular são: punção arterial incidental; sangramento prolongado; hematoma e dissecação vascular.

As comumente descritas são: reação vasovagal, BAV de graus variados, perfuração de parede livre de VD, pneumotórax, perfuração do septo interventricular, hematoma de sítio de punção, fístulas intracardíacas, hematoma retroperitoneal (acesso femoral), derrame pericárdico, deslocamento de trombos, tamponamento cardíaco, ruptura de cordoalhas tricúspides, arritmias ventriculares.¹⁵⁷

Em resumo, o risco da BEM depende da condição clínica dos pacientes, da experiência do operador e de todas as ferramentas tecnológicas disponíveis para prevenir, diagnosticar e gerenciar complicações.

4.10. Análise Histológica e Pesquisa Viral – Biologia Molecular e Genoma

4.10.1. Análise Histológica

A miocardite é definida como uma doença inflamatória do miocárdio diagnosticada por critérios histológicos e imuno-histológicos. De acordo com os critérios de Dallas, a miocardite ativa é histologicamente definida como uma infiltração inflamatória do miocárdio com necrose de miócitos adjacentes, enquanto a miocardite limítrofe é diagnosticada quando o infiltrado inflamatório está presente, mas não é demonstrada lesão/necrose nas próprias células cardíacas.¹⁵⁸

No entanto, os critérios de Dallas são considerados inadequados no diagnóstico de paciente com suspeita de miocardite clinicamente devido à sua limitação quanto à variabilidade na interpretação, falta de valor prognóstico e baixa sensibilidade em virtude de erro amostral. Essa limitação pode ser superada pelo envolvimento de manchas imuno-histológicas de células infiltrativas (leucócitos/linfócitos T/macrófagos) e antígenos de superfície (ICAM-1/HLA-DR).

Além do diagnóstico da miocardite, a avaliação histopatológica dos critérios histológicos é essencial para alcançar uma classificação da miocardite nas formas linfocítica, eosinofílica, célula gigante, granulomatosa e/ou polimórfica, que geralmente refletem etiopatogênese diferente do processo inflamatório.¹²

Além disso, o exame histológico das seções de parafina por diferentes protocolos de coloração (HE, EvG, PAS, Azan) é usado para detectar morte celular do miocárdio, cicatrizes, fibrose, disfunções, alterações dos cardiomiócitos e condições vasculares patológicas. Amiloidose, depósitos de ferro, glicogênio e outras doenças de armazenamento podem ser excluídas ou especificadas por coloração adicional.

4.10.2. Análise Imuno-histoquímica

A imuno-histoquímica aumentou significativamente a sensibilidade da BEM e fornece informações sobre o prognóstico clínico. A precisão diagnóstica da imuno-histologia para detecção de inflamação é maior que a dos critérios histológicos. A avaliação imuno-histoquímica é baseada na análise de reação específica antígeno-anticorpo. Um valor >14 leucócitos/mm² com presença de pelo menos linfócitos T >7 células/mm² foi considerado um corte realista para se chegar ao diagnóstico demiocardite.¹²

Quantificação de células infiltrativas adicionais, incluindo macrófagos (Mac- 1/CD69), células CD4+, CD8+, células citotóxicas (perforina) e quantificação do antígeno leucocitário humano (HLA-DR) e molécula intracelular de adesão celular- 1 (ICAM- 1) é obrigatória para caracterizar ainda mais as populações de células inflamatórias. Assim, a caracterização e a quantificação exata da inflamação do miocárdio é relevante para o prognóstico e para identificar diferentes marcadores de miocardite crônica/autoimune aguda, infecciosa, negativa por vírus (ver Figura 4).

Outras manchas de imunofluorescência devem ser usadas para definir a rejeição humoral na BEM de transplante cardíaco, como C3d e C4d, ou para subtipagem de formas amiloides.

4.10.3. Análise do Perfil Genético

Miocardite idiopática de células gigantes e sarcoidose cardíaca são distúrbios raros que causam IC aguda com choque cardiogênico e/ou arritmias ventriculares com risco de vida na ausência de outras etiologias e apresentam prognóstico extremamente ruim, com taxas de sobrevida em 4 anos inferiores a 20%.¹⁵⁹

O principal problema para o diagnóstico correto é o erro de amostragem pelo exame histológico das BEM. Foram identificados perfis genéticos diferenciais distintos que permitiram uma clara discriminação entre os tecidos que abrigam células gigantes e aqueles com miocardite aguda ou controles livres de inflamação. Além disso, os perfis gênicos específicos da doença mudam durante o tratamento eficaz e podem ser aplicados no monitoramento da terapia.¹⁶⁰

4.10.4. Virologia

Os genomas microbianos são determinados, quantificados e sequenciados usando métodos baseados em PCR, incluindo nested-PCR-RT e PCR quantitativo, determinando a análise da carga viral. A sequenciação do produto genético viral amplificado é obrigatória.

Em especial, é possível analisar todos os vírus que podem ser responsáveis pela doença. Os genomas de vírus cardiotrópicos mais comuns relatados no miocárdio são parvovírus B19 (B19V), enterovírus (EV), adenovírus (ADV), vírus da gripe, vírus do herpes humano-6 (HHV-6), vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Tabela 13).

O PVB19 é o vírus cardiotrópico predominante encontrado na miocardite. O impacto clínico no coração ainda está em discussão. O PVB19 cardiotrópico transcricionalmente ativo com intermediários de replicação positiva nas BEM parece ser clinicamente relevante, porque os pacientes com miocardite caracterizados por PVB19 cardiotrópico transcricionalmente ativo com intermediários de replicação positivos têm uma expressão genética alterada em comparação aos pacientes com controle PVB19 latente. No entanto, a PCR pode resultar negativa, embora o organismo causal tenha origem viral, devido à depuração viral.

Embora se pense que os vírus sejam a causa mais comum de miocardite, ostíulos virais não são úteis no diagnóstico e tratamento.

5. Tratamento

5.1. Fluxogramas Terapêuticos

A maioria das miocardites apresenta um prognóstico favorável com regressão espontânea dos sintomas clínicos e função ventricular preservada sem necessidade de intervenção terapêutica. O fluxograma terapêutico da miocardite na maioria dos pacientes é guiado por meio da suspeita diagnóstica, uma vez que somente uma minoria dos pacientes será submetida à investigação por BEM (Figura 4).⁶⁵

Os pacientes com baixa suspeita diagnóstica de miocardite com apresentação clínica sem sinais de gravidade,

Tabela 13 – Vírus comuns na BEM

Vírus comuns na BEM	
Adenovírus	Parvovírus B19
Arbovírus	Poliomielite
Arenavírus	Raiva
Coronavírus	Vírus sincisial respiratório
Coxsackie vírus (A, B)	Rubéola
Citomegalovírus	Vaccinia
Dengue	Varicela-zóster
Echo vírus	Variola
Encefalomiocardite	Vírus da Zika
Epstein-Barr	HIV
Hepatite B	Influenza (A, B)
Hepatite C	Metapneumovírus
Herpes simples	Caxumba
Herpes-vírus 6	

BEM: biópsia endomiocárdica.

função ventricular preservada e sem arritmias ventriculares apresentam evolução prognóstica favorável, sendo seguidos por acompanhamento clínico sem utilização de terapêutica medicamentosa. Nos pacientes com suspeita diagnóstica intermediária, com função ventricular preservada ou com disfunção ventricular com melhora evolutiva, a terapêutica é cardioprotetora com betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão ou bloqueadores do receptor da angiotensina com objetivo de preservar ou melhorar a função ventricular.^{12,55}

Os pacientes com alta suspeita diagnóstica, que evoluem com algum dos indicadores de pior prognóstico, como piora clínica, instabilidade hemodinâmica, manutenção ou piora da disfunção ventricular, arritmias ventriculares frequentes e distúrbios de condução significativos, devem ser submetidos à BEM, com objetivo de pesquisa de inflamação e do agente etiológico, que oferecem a possibilidade de estabelecer terapêutica específica com imunossupressão,^{161,162} imunomodulação¹⁶³⁻¹⁶⁶ e antivirais,¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ que poderão trazer benefícios na melhora clínica, classe funcional, função ventricular e sobrevida^{8,162,171-175} (Figura 5).

5.2. Imunossupressão: Indicações e Tipos

A terapêutica imunossupressora na miocardite tem como objetivo suprimir a resposta inflamatória e a atividade autoimune, visando como alvo à melhora clínica, da função ventricular, além de redução da mortalidade.

Na miocardite linfocitária, apesar do racional fisiopatológico para utilização de imunossupressão, com base na presença de inflamação miocárdica por meio da BEM, associada à pesquisa de genoma viral negativa, as evidências corroborando seu uso são limitadas. Fatores como a regressão espontânea da inflamação, a falta de uniformidade dos estudos quanto aos critérios diagnósticos, o reduzido número de pacientes na maioria dos ensaios, a heterogeneidade das características

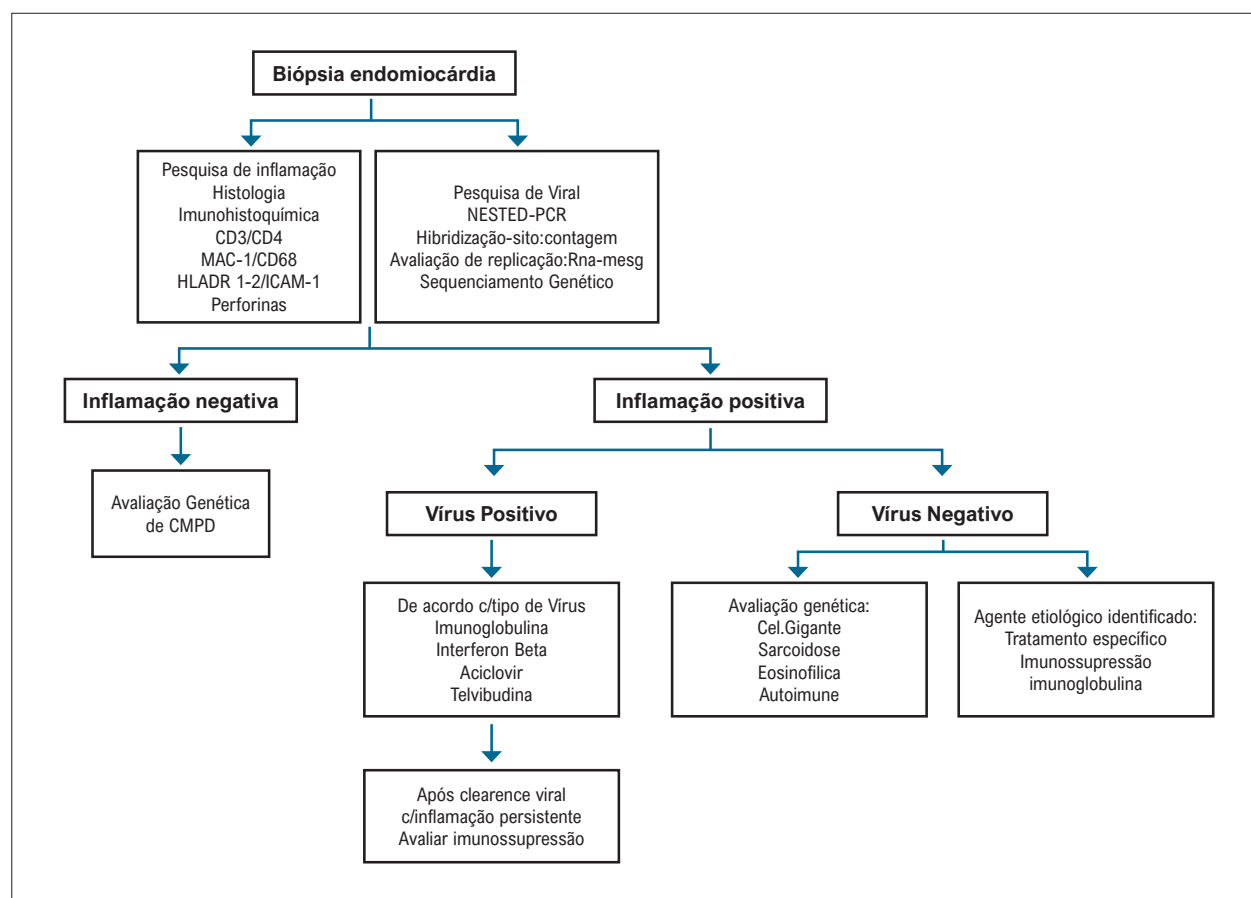


Figura 5 – Fluxograma terapêutico da miocardite com base nos resultados da BEM.
CMPD: cardiomiopatia dilatada; PCR: reação em cadeia da polimerase

clínicas das populações estudadas e a ausência de estudos com objetivo principal de avaliar a redução da mortalidade de forma isolada dificultam a análise dos benefícios clínicos da terapêutica imunossupressora na miocardite linfocitária (Tabela 14).^{55,161,162,172,176-179}

No estudo MTT,¹⁷⁸ que incluiu pacientes com miocardite diagnosticada pelos critérios de Dallas associada à presença de disfunção ventricular, o uso de imunossupressão por 6 meses não demonstrou superioridade na melhora da função ventricular e de sobrevida em relação ao tratamento convencional, apesar de não ter realizado pesquisa de agentes infecciosos. O estudo italiano duplo-cego, randomizado, placebo-controlado TIMIC¹⁶² demonstrou melhora da função ventricular com imunossupressão em pacientes com miocardite à biópsia (acima de sete linfócitos por campo), mais de 6 meses de IC e ausência de genoma viral na BEM. Dessa forma, apesar de momento evolutivo diferente em relação à fase mais aguda da miocardite, esse estudo demonstrou o benefício da imunossupressão na ausência de genoma viral no miocárdio. No entanto, a não identificação de vírus específicos define que não estão presentes os vírus pesquisados, não afastando a possibilidade de que outros microrganismos poderiam estar presentes.¹⁶² Além disso, o achado qualitativo de microrganismos em BEM não estabelece uma relação

causal indubitável com o desenvolvimento de miocardite/miocardíopatia, uma vez que podemos encontrar genoma viral em miocardíopatias de outras etiologias específicas e até mesmo em corações normais.^{45,180,181} Tomando como exemplo o parvovírus B19, cuja presença no tecido miocárdico pela PCR qualitativa é comum, outras técnicas documentando a baixa quantidade de cópias¹⁶⁷ ou ausência de transcrição para RNA¹⁸² poderiam inferir a não correlação com desenvolvimento de miocardite/miocardíopatia, permitindo a consideração de imunossupressão, mesmo com o genoma desse vírus presente.

No contexto da miocardite por doenças autoimunes, a utilização de imunossupressão é bem estabelecida, e, para cada entidade, diferentes estratégias podem ser consideradas, sendo a maioria envolvendo o uso de corticosteroide, geralmente combinado com outras drogas imunossupressoras (Tabela 15).¹⁸³⁻¹⁸⁸

Devido à gravidade do quadro clínico, apesar da baixa incidência, o diagnóstico de miocardite de células gigantes não pode ser postergado, e seu tratamento envolve imunossupressão intensiva combinada. Trabalho clássico de Cooper et al.⁸ demonstrou aumento de sobrevida de 3 para 12 meses, quando comparado ao não uso de imunossupressão ou apenas corticosteroide em relação ao uso combinado de imunossupressão (corticosteroide e/ou azatioprina e/ou

Tabela 14 – Análise dos benefícios clínicos da terapêutica imunossupressora na miocardite linfocitária

Autor	Desenho	Intervenção	Placebo	N	Doença	Duração dos sintomas	Inclusão	BEM vírus positivo	FEVE	Resultados
Parillo 1989	Randomizado controlado	Prednisona	Não	102	<2 anos	Média 8m	Idiop	Sim Não	>35%	Neutro
Latham 1989	Randomizado controlado	Prednisona	Não	52	MCD	< 2 anos Média 1,6 a 1,8 m	Idiop	Sim Não	<40%	Neutro
Wojnicz 2001	Randomizado controlado, aberto	Prednisona + Azatioprina	Sim	84	MCD	>6 meses	HLA	Sim Não	<40%	Melhora FE
Wojnicz 2006	Randomizado controlado, aberto, 2 centros	Atorvastatina	Não	74	MCD	>6 meses	HLA	Sim Não	<40%	Melhora FE/CF NYHA
Frustaci 2009	Randomizado controlado, duplo cego, multicêntrico	Prednisona + Azatioprina	Sim	85	MCD	>6 meses	CD3>7 CD45>14 Vírus neg	Sim Sim	<45%	Melhora FE
Merken 2018	Série de Casos	Prednisona + azatioprina	Não	180	MCD	Média 8 a 11 m	CD3>7 CD45>14 Vírus neg	Sim Sim	<45%	Melhora sobrevida livre de TX/ FE

BEM: biópsia endomiocárdica; CF NYHA: classe funcional da New York Heart Association; CMD: cardiomiopatia dilatada; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; HLA: antígeno de histocompatibilidade; TXC: transplante cardíaco.

Tabela 15 – Indicação de imunossupressão na miocardite por doença autoimune

Miocardite de células gigantes	Rara, porém fulminante, melhora de prognóstico com imunossupressão combinada	Corticosteroide em combinação (ciclosporina + azatioprina)
Sarcoidose	Doença sistêmica, principalmente pulmonar. Miocardite em 10%, bloqueios, taquiarritmias e disfunção ventricular	Corticosteroide em combinação (ciclofosfamida, metotrexato) imunobiológicos em casos refratários
Lúpus eritematoso sistêmico	Miocardite em 50%, pode ser subclínica; rara com imunossupressão atual; pode acelerar aterosclerose	Pulsoterapia com corticosteroide (depois VO em desmame), combinação (ciclofosfamida), plasmáfereze, IVIg
Esclerose sistêmica	Miocardite ou secundária à hipertensão pulmonar. Arritmias, distúrbios de condução e disfunção ventricular	Corticosteroide em combinação (ciclofosfamida, azatioprina)
Behçet	Miocardite é rara (0,5%), prognóstico ruim	Corticosteroide em combinação (colchicina, anticoagulação)
GEPA (Churg-Strauss)	Miocardite em até 50%; história de asma, presença de eosinofilia; dor torácica, palpitações até choque cardiogênico	Corticosteroide em combinação (ciclofosfamida)
Artrite reumatoide	Miocardite em 30%, pode ser subclínica; rara com imunossupressão atual; pode acelerar aterosclerose	Corticosteroide em combinação (metotrexato, imunobiológicos)

ciclosporina e/ou anticorpo antilinfócito).⁸ Casuística mais recente demonstrou sobrevida de 58% em 5 anos com uso combinado de corticosteroide, ciclosporina e azatioprina.¹⁸⁹ Em casos refratários, existe a descrição do uso de anticorpo antilinfócito,¹⁹⁰ micofenolato¹⁹¹ e sirolimo.¹⁹²

A miocardite eosinofílica pode ser secundária à reação de hipersensibilidade a drogas, doenças autoimunes (granulomatose eosinofílica com poliangite ou síndrome de Churg-Strauss), síndrome hipereosinofílica, infecções e câncer, ou idiopática, sendo a imunossupressão também considerada nesse contexto, habitualmente utilizando corticosteroide. Revisão recente dos casos de literatura demonstram presença de eosinofilia periférica em 75% dos casos, uso de imunossupressão em 80%, e

combinação em 20% (especialmente Churg-Strauss e hipereosinofílica, com elevada mortalidade em 30 dias (13% hipereosinofílica, 17% idiopática, 23% Churg-Strauss e 40% por hipersensibilidade).¹⁹³

A terapêutica imunossupressora mais comumente utilizada nos pacientes com diagnóstico de miocardite envolve corticosteroide isoladamente ou em associação com azatioprina (Tabela 16), havendo o diagnóstico por BEM de inflamação com ausência de infecção viral como determinantes para a realização da imunossupressão (Tabela 17). Os pacientes submetidos à terapêutica imunossupressora devem ser clinicamente monitorados de modo contínuo quanto ao desenvolvimento de paraneoplasias, pois estes podem aumentar de forma significativa tanto a morbidade quanto a mortalidade.⁵⁵

Diretrizes

Tabela 16 – Terapêutica imunossupressora com corticosteroide

Miocardite de células gigantes

Pulsoterapia com corticosteroide – metilprednisolona 500 a 1.000 mg por 3 a 5 dias; prednisona – 1 mg/kg e, depois, retirada lenta e gradual
Anticorpo antiinfócito – Thymoglobulina – 1,5 mg/kg/dia, conforme evolução de linfócitos T CD3 – Ciclosporina – 3 a 8 mg/kg
Azatioprina – 2 mg/kg

Miocardite linfocitária e eosinofílica

Primeiras 4 semanas – 1 mg/kg
5 a 12 semanas – Redução da posologia em 0,08 mg/kg/semana
13 a 20 semanas – manter a dose em 0,3 mg/kg/dia
21 a 24 semanas – redução da posologia 0,08 mg/kg/semana
Estudo TIMIC: prednisona – 1 mg/kg por 4 semanas e 0,33 mg/kg por 5 meses; azatioprina – 2 g/kg por 6 meses

Sarcoidose

Prednisona – 30 mg/dia – retirada de 5 mg por mês por 12 a 24 meses
Associação quando dificuldade de suspensão de corticosteroide: metotrexato – 10 - 20 mg/semana
Azatioprina – 2 mg/kg; hidroxicloroquina – 200 a 400 mg/dia
Leflunomida – 10 a 20 mg/dia

Tabela 17 – Indicações da terapêutica imunossupressora na miocardite

Indicações	Classe	Nível de evidência
Na presença de miocardite positiva – por células gigantes, doenças autoimunes, sarcoidose e eosinofílica – associada à disfunção ventricular	I	B
Na presença de miocardite positiva com pesquisa viral negativa, comprovada por biópsia endomiocárdica, em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, com objetivo de melhora clínica e da função ventricular	IIa	B
Na insuficiência cardíaca aguda não responsiva à terapêutica usual	III	C

5.3. Antivirais: Indicações e Tipos

O prognóstico da cardiomiopatia inflamatória/miocardite é afetado negativamente pela persistência do vírus. O curso da cardiomiopatia viral é para certos vírus intimamente associados ao curso espontâneo da infecção viral, pois a eliminação espontânea do vírus é acompanhada de melhora clínica, enquanto isso não se aplica a pacientes que desenvolvem persistência do vírus.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷

Pacientes com genomas enterovirais e adenovirais em CEM devem ser tratados com interferon beta (IFN-β) (4 milhões de unidades por via subcutânea a cada 48 horas na primeira semana, 8 milhões de unidades por via subcutânea a cada 48 horas a partir da segunda semana e por 6 meses). Pode ser demonstrado em um estudo não randomizado que a administração de IFN-β em pacientes positivos para EV e ADV induziu a eliminação do vírus, reduziu a lesão do miocárdio e melhorou significativamente a sobrevida a longo prazo.^{198,199} Em um estudo de fase 2 seguinte – betaferon em um teste de cardiomiopatia viral crônica (BICC) – 143 pacientes com sintomas de IC e confirmação por biópsia dos genomas de EV, ADV e/ou B19V foram aleatoriamente designados para tratamento duplo-cego e receberam placebo ou IFN-β por 24 semanas, além do tratamento padrão da IC. Em comparação ao placebo, a eliminação e/ou redução da carga viral foram maiores nos grupos IFN-β. O tratamento com IFN-β foi associado a efeitos favoráveis na melhora da classe funcional da NYHA, qualidade de vida e

avaliação global do paciente. Em análises retrospectivas, foi possível demonstrar que o tratamento com IFN-β foi significativamente menos eficaz na eliminação da infecção por B19V.¹⁷¹

O herpes-vírus humano 6 foi detectado em alta prevalência no tecido miocárdico de pacientes que apresentaram sintomas de IC em um cenário clinicamente suspeito de miocardite. Curiosamente, o HHV-6 é capaz de integrar seu genoma em telômeros de cromossomos humanos, o que permite a transmissão do HHV-6 através da linha germinativa. O HHV-6 integrado no cromossomo (ciHHV-6) parece estar associado a um risco aumentado de miocardite e pode levar a um agravamento da IC. O HHV-6 também não é eliminado pelo IFN-β, mas os sintomas de reativação e insuficiência cardíaca do HHV-6 diminuem após um período de tratamento de 6 meses com ganciclovir seguido de valganciclovir (ganciclovir 1.000 mg/24h por via intravenosa por 5 dias, depois valganciclovir 900 mg/24h ou 1.800 mg/24h por 6 meses) em pacientes sintomáticos com ciHHV6²⁰⁰ reativado (RNA mensageiro positivo).

A infecção por B19V do músculo cardíaco ainda é motivo de discussão. Os primeiros dados forneceram evidências de que inibidores antivirais da transcriptase reversa e análogos de nucleosídeos como a telbivudina podem melhorar o resultado clínico de pacientes com DNA positivo de B19V e intermediários replicativos.²⁰¹ No entanto, agora é necessário agendar um grande estudo clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar os resultados.

5.4. Imunomodulação (Imunoglobulina – Imunoadsorção): Indicações e Tipos de Imunoglobulinas

O racional para uso das imunoglobulinas intravenosas (IVIG) no tratamento das miocardites está na sua ampla capacidade de interagir com o sistema imune. São capazes de estimular o sistema complemento e células imunológicas a liberarem citocinas anti-inflamatórias e inibirem a liberação de citocinas pró-inflamatórias.⁸³

As imunoglobulinas têm sido estudadas em diferentes cenários como na IC crônica;^{202,203} na cardiomiopatia dilatada;^{166,204} na cardiomiopatia periparto;²⁰⁵ na miocardite aguda,^{164,165,206,207} na miocardite fulminante²⁰⁸ e nas miocardites virais.^{167,169}

Embora alguns desses estudos apontem para potencial benefício do uso de imunoglobulina, estudo randomizado controlado em pacientes adultos com cardiomiopatia dilatada de início recente (<6 meses) ou miocardite não demonstrou benefício do uso de imunoglobulina em relação à função ventricular quando comparado ao grupo controle. Houve melhora da função ventricular e até mesmo normalização em 36% dos casos ao longo do seguimento, independentemente do grupo de tratamento. Vale destacar que não foi realizada pesquisa viral na biópsia dos pacientes, e apenas 16% tinham quadro de miocardite comprovado por presença de inflamação na biópsia.¹⁶⁶

Em pacientes com miocardite aguda, os primeiros estudos apontavam para melhora da função ventricular e tendência a melhor prognóstico em 1 ano, com o uso de altas doses de IVIG.¹⁶⁴ No entanto, revisão sistemática realizada em 2005, envolvendo 62 estudos, encontrou apenas um estudo randomizado controlado sobre o tema, e não demonstrou benefício do uso da terapêutica em pacientes com miocardite aguda, concluindo serem insuficientes as evidências para recomendação rotineira do uso de IVIG nesse cenário.²⁰⁷ Mais recentemente, estudo multicêntrico randomizado pequeno (41 pacientes) avaliou o prognóstico em curto prazo de pacientes com miocardite aguda ou cardiomiopatia de início recente, submetidos ao tratamento com IVIG comparado com pacientes que não receberam IVIG e revelou melhor sobrevida em curto prazo entre os pacientes que receberam IVIG sem diferença em relação à melhora da função ventricular que ocorreu nos dois grupos. No entanto, houve redução significativa de citocinas inflamatórias no grupo tratado. Tal estudo levanta a hipótese de potencial benefício das imunoglobulinas e sugere o mecanismo pelo qual tal benefício pode ser observado; no entanto, devido ao pequeno número de pacientes, o estudo não é suficiente para embasar a recomendação da terapêutica de forma irrestrita para pacientes com miocardite aguda.²⁰⁹

No entanto, nas miocardites virais, há dados de literatura que demonstram benefício do uso de imunoglobulina. Em estudo piloto em pacientes com miocardite por parvovírus B19, o uso de IVIG gerou redução significativa da carga viral e melhorou a função cardíaca.¹⁶⁷ Em outra análise incluindo 152 pacientes com miocardite por adenovírus ou parvovírus B19, o uso de imunoglobulina também mostrou melhora da capacidade para o exercício; melhora da fração de ejeção de VE e melhora da classe funcional. Houve redução significativa da inflamação nos dois grupos de pacientes e redução expressiva da carga viral

apenas entre os pacientes com miocardite por adenovírus; pacientes com parvovirose apresentaram persistência viral em torno de 40%.¹⁶⁹ Esses dados sugerem potencial benefício de uso de imunoglobulina em pacientes com miocardite viral com comprovação por BEM.

Os dados atuais, embora não sejam suficientes para recomendação rotineira da terapêutica, apontam para potencial benefício da imunoglobulina em pacientes com miocardite com inflamação comprovada por biópsia, especialmente nas miocardites virais por adenovírus e parvovírus B19.

5.4.1. Imunoadsorção

A patogênese da progressão para disfunção ventricular na cardiomiopatia dilatada envolve processos inflamatórios que podem ser identificados e quantificados por métodos imuno-histoquímicos, o que sugere relação causal entre miocardite e cardiomiopatia.²¹⁰ A presença de linfócitos, células mononucleares e aumento da expressão gênica de antígenos HLA é frequente, assim como anticorpos contra proteínas mitocondriais e de contratilidade; receptores B1 e receptores muscarínicos também têm sido descritos na cardiomiopatia dilatada.²¹¹⁻²¹⁴

A extração desses anticorpos cardíacos é possível por imunoadsorção, e alguns estudos têm testado a eficácia dessa metodologia no tratamento de pacientes com cardiomiopatia dilatada/miocardite.^{215,216} Em estudo controlado pequeno, 25 pacientes foram randomizados para realizar imunoadsorção seguida de substituição por IgG ou manter tratamento padrão sendo observada redução significativa de inflamação miocárdica (células CD3; linfócitos CD4 e CD8, além de reduzir a expressão antígenos HLA classe II) no grupo tratado.²¹⁷ Em outros estudos pequenos randomizados, observa-se melhora da hemodinâmica e da função ventricular.²¹⁶

Dados atuais sugerem que imunoadsorção pode ser uma abordagem terapêutica nova e promissora para pacientes com cardiomiopatia dilatada e presença de anticorpos cardíacos. Contudo, até o momento, as evidências baseiam-se em estudos pequenos não controlados ou estudos controlados abertos comparados à terapia convencional, que precisam ter seus resultados confirmados por grandes estudos multicêntricos prospectivos randomizados.²¹⁸ No momento, está em andamento um estudo multicêntrico duplo-cego placebo-controlado que tem por objetivo avaliar os efeitos da imunoadsorção seguida de substituição por IgG em pacientes com cardiomiopatia dilatada.²¹⁹ Apenas após os resultados deste grande estudo poderemos estabelecer grau de recomendação para essa terapêutica no contexto da cardiomiopatia dilatada/miocardite.

5.5. Terapêutica Cardioprotetora Convencional

5.5.1. Sem Disfunção Ventricular

A abordagem terapêutica dos pacientes com miocardite com função ventricular preservada tem como objetivo a prevenção do desenvolvimento de disfunção ventricular ou de arritmias malignas. Nos pacientes com suspeita diagnóstica

e risco intermediário, podemos utilizar betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) pelo período mínimo de 12 meses, com objetivos de redução da mortalidade e morbidade. A decisão de manutenção da terapêutica além desse período será de acordo com a avaliação da função ventricular e potencial arritmogênico. Como não foram realizados ensaios clínicos em pacientes com esse perfil de miocardite, o manuseio do tratamento deve seguir as orientações da diretriz de insuficiência cardíaca crônica e aguda pela SBC.

5.5.2. Com Disfunção Ventricular Hemodinâmica Estável

O manejo terapêutico da disfunção ventricular na miocardite deve estar alinhado com as diretrizes atuais de IC.^{55,220,221} As medicações recomendadas para todos os pacientes com disfunção ventricular sintomática e hemodinamicamente estáveis, como terapia cardioprotetora, salvo contraindicações, são conhecidas como terapêutica tripla – IECA ou BRA, betabloqueadores e antagonistas dos receptores mineralocorticoides. Os IECA/BRA e betabloqueadores podem ser iniciados em todos os indivíduos com ICFER mesmo que assintomáticos, salvo contraindicações, e devem ser mantidos quando ocorre normalização da função ventricular. A espironolactona, representante dos antagonistas de receptores mineralocorticoides no Brasil, deve ser iniciada quando o paciente já está em uso das demais medicações, mantendo sintomas (CF NYHA II-IV), devendo ser evitada em pacientes com creatinina > 2,5 mg/dL ou com hipercalemia persistente (Tabela 18).

5.5.3. Paciente com Disfunção Ventricular e Hemodinâmica Instável: Abordagem Terapêutica

Pacientes com miocardite aguda e presença de disfunção ventricular sistólica podem apresentar-se em distintos modelos clínicos. Assim como a resposta clínica à terapêutica é bastante variável, podendo ou não haver manifestação clara de baixo débito clínico ou evidência de hipervolemia sistêmica. O uso de inotrópicos se justifica, pelo menos em três situações: no contexto claro de baixo débito, em síndrome cardiorrenal em refratariedade à otimização diurética e na presença de SVO2 abaixo de 60% com critérios hemodinâmicos invasivos de baixo débito. Conforme a dinâmica do cuidado, deve-se discutir o monitoramento invasivo para os pacientes sem resposta clara à essa terapia (Tabela 19).²²²⁻²²⁵

5.6. Cuidados Gerais: Atividade Física e Vacinação

A miocardite é uma importante causa de morte súbita em atletas, podendo ocorrer tanto na sua fase aguda como na fase crônica. Está relacionada não só ao grau de inflamação do miocárdio, mas também à deflagração de arritmias complexas e ao desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda.²²⁶⁻²²⁸

Atletas competitivos ou recreacionais portadores de miocardite ativa não devem praticar esportes competitivos ou exercícios físicos de alta intensidade até o término do período de convalescença. Não há consenso sobre este período. Até recentemente, era estabelecido um período de, no mínimo, 6 meses após o início das manifestações clínicas. Atualmente, alguns especialistas já recomendam períodos menores, como de 3 meses, para a liberação de treinamentos e competições, dependendo da presença de sintomas, arritmias, disfunção ventricular, marcadores inflamatórios e alterações no ECG.^{12,229} (Tabela 20).

O Consenso Europeu de Reabilitação Cardíaca e Prevenção recomenda que, nos pacientes portadores de IC, incluindo os indivíduos com miocardite, a prática de exercícios físicos deve ser de moderada intensidade (até 50% do VO2 pico ou 60% da frequência cardíaca máxima prevista), desde que não haja evidência laboratorial de inflamação ou arritmias.²³⁰

Em função da pandemia pela Covid-19, os atletas profissionais necessitaram interromper ou postergar suas atividades profissionais pelo risco de contaminação. Com abrandamento das medidas de afastamento, temos o questionamento de como os atletas poderão retornar suas atividades de forma segura. Os atletas que foram acometidos pela Covid-19 podem vir a apresentar sintomas respiratórios, fadiga muscular e risco de eventos trombóticos. Em decorrências de tais riscos, um fluxograma com recomendações de avaliação clínica e de liberação de atividades tem o objetivo de fornecer um guia para retomada das atividades físicas (Figura 6).²³¹

A vacinação segue as mesmas recomendações da imunização anual contra gripe e pneumococo feitas nos pacientes com IC e as demais vacinas disponíveis (caxumba, sarampo, rubéola, poliomielite). Não há evidências robustas de que estas predisponham a agudização ou o desenvolvimento de miocardite aguda para sobrepor os benefícios da imunização.²³¹⁻²³⁵ O mesmo racional se aplica na vacinação para Covid-19. Para serem vacinados, os pacientes não podem estar na fase aguda da miocardite, sendo o mais aconselhável cerca de 3 meses após o diagnóstico de miocardite (Tabela 21).

Tabela 18 – Recomendações de medidas farmacológicas gerais na miocardite

Indicações	Classe	Nível de evidência
Tratamento com medicações modificadoras de prognóstico para pacientes com disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, sintomáticos ou assintomáticos, de acordo com diretriz de insuficiência cardíaca vigente	I	C
Manutenção de uso de terapia com bloqueio neuro-hormonal após normalização da função ventricular	I	C
Considerar o uso de medicação com ação sobre bloqueio neuro-hormonal em pacientes com evidência de fibrose miocárdica sem disfunção	Ila	C

Tabela 19 – Inotrópicos utilizados na miocardite com disfunção ventricular e hemodinâmica instável²²²⁻²²⁵

	Dobutamina	Milrinona	Levosimendana
Prática clínica em miocardite	Beta-agonista de ação seletiva B1, que promove o inotropismo por estimulação direta de betarreceptores.	Estudos experimentais em modelos murinos sugerem efeitos protetores relacionados à vasodilatação em miocardite da milrinona e levosimendana em detrimento da dobutamina. Age como um inibidor de fosfodiesterase em qualquer dose, aumentando a concentração de cálcio no cardiomiócito. A vasodilatação sistêmica contribui para o incremento no resultado de aumento de débito cardíaco.	Existem estudos experimentais em modelos murinos demonstrando a redução de apoptose celular e citocinas inflamatórias no uso de levosimendana em miocardite aguda. Entretanto, não há evidência robusta que recomende sua utilização como cardioprotetora em pacientes com miocardite ou seu benefício clínico frente a outros inotrópicos. Funciona como um sensibilizador do cálcio até 0,2mcg/kg/min; em doses maiores, funciona como um inibidor de fosfodiesterase, sem uso clínico testado. Não há evidência clínica de seu uso contínuo por mais de 48 horas.
Inotropismo	Moderado	Importante	Importante
Vasodilatação	Leve	Moderada a importante	Moderada a importante
Aumento de débito cardíaco	Pequeno a moderado	Importante e associado à vasodilatação	Importante
Risco de hipotensão	Pequeno	Importante e dose-dependente, assim como maior em pacientes com disfunção renal estabelecida	Importante, principalmente em caso de bolus realizado. Aumenta conforme o aumento da dose.
Risco de arritmias	Aumenta exponencialmente quando maior que 10mcg/kg/min	Aumenta em caso de dose de <i>bolus</i> (não recomendada)	Aumenta em caso de <i>bolus</i> inicial, também dose-dependente mais comum na dose de 0,2mcg/kg/min

Tabela 20 – Recomendações de exercício físico na miocardite para atletas e não atletas^{12,229}

Indicações	Classe	Nível de evidência
Os atletas podem retornar aos treinos e competições, e os não atletas, às suas atividades físicas habituais, após 3 a 6 meses da miocardite, apenas se todos os critérios a seguir forem preenchidos: – Função sistólica de VE na faixa de normalidade – Biomarcadores de lesão miocárdica normais – Ausência de arritmias no <i>Holter</i> de 24h e no teste ergométrico	Ila	C
Com miocardite prévia, devem ser reavaliados periodicamente, especialmente nos primeiros 2 anos, pelo risco aumentado de recorrência e progressão silenciosa da doença.	Ila	C
Considera-se o retorno a atividades competitivas em atletas e não atletas assintomáticos, no período de 3 a 6 meses após o quadro miocardite, com realce tardio persistente na RMC se função de VE normal e ausência de arritmias no <i>Holter</i> de 24h e teste ergométrico, devendo ser seguido periodicamente pelo risco potencial de taquiarritmias. Na presença de realce tardio positivo na RMC, devem ser avaliados anualmente.	Ila	C

RMC: ressonância magnética cardíaca; VE: ventrículo esquerdo.

6. Situações Especiais

6.1. Miocardite Fulminante

Miocardite fulminante pode ser definida contemporaneamente de forma pragmática, contemplando uma visão predominantemente clínica, independentemente de achados histológicos, em que existe: 1) apresentação clínica de sintomas graves de IC inferior a 30 dias; 2) instabilidade hemodinâmica com choque cardiogênico e arritmias com

risco de vida (incluindo parada cardiorrespiratória recuperada ou abortada); e 3) necessidade de suporte hemodinâmico (inotrópicos ou assistência circulatória mecânica).²³⁶ Além dos exames já citados recomendados em casos de miocardite, o uso da BEM na miocardite fulminante é recomendado, sendo usualmente positivo, demonstrando múltiplos focos inflamatórios, possibilitando caracterização histológica do tipo de miocardite em curso.²³⁷ O curso clínico da miocardite fulminante é usualmente mais sombrio que outros tipos de miocardite não fulminantes, com menor chance de

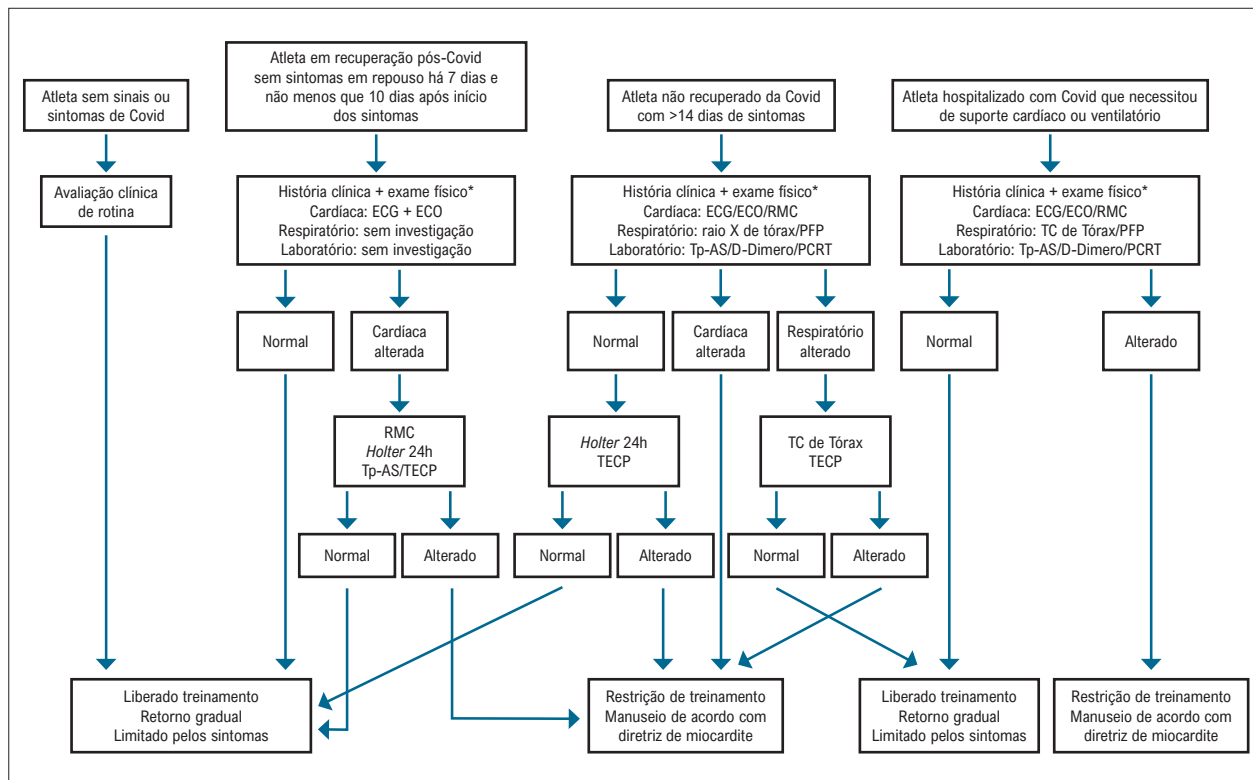


Figura 6 – Fluxograma de retomada de exercício para altas pós-Covid-19.

*História e exame físico na pesquisa de complicações pós-Covid: neurológico, gastrointestinal e dermatológico. ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma transtorácico; PCRT: proteína C reativa titulada; PFP: prova de função pulmonar; RMC: ressonância magnética cardíaca; TC de tórax: tomografia computadorizada de tórax; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; Tp-AS: troponina de alta sensibilidade.

Tabela 21 – Recomendações de vacinação na miocardite

	Classe	Nível de evidência
Vacina contra gripe, pneumococo, caxumba, sarampo, rubéola, poliomielite e para Covid-19. Os pacientes não devem estar na fase aguda de doença, sendo recomendado com mais de 3 meses do início da suspeita diagnóstica.	I	C

recuperação da função ventricular, maior mortalidade e maior chance de transplante cardíaco.^{236,238}

6.1.1. Avaliação Diagnóstica

O diagnóstico de miocardite fulminante envolve os critérios diagnósticos de miocardite *per se* envolvendo quadro clínico de IC aguda, elevação de troponinas e de marcadores inflamatórios, alterações inespecíficas no ECG, como inversões de onda T e/ou alterações de segmento ST, e alteração aguda da função ventricular. No cenário de choque cardiogênico, cateterismo cardíaco direito e angiografia coronária são essenciais para orientar o manejo. A ecocardiografia é ferramenta central no diagnóstico, uma vez que os pacientes com miocardite fulminante frequentemente não apresentam condições para submeterem-se à RM. Os achados ecocardiográficos são altamente dependentes da forma e do tempo de apresentação do paciente. Os pacientes com miocardite fulminante, em geral, apresentam

dimensões diastólicas normais, mas aumento na espessura septal na apresentação, enquanto pacientes com miocardite viral aguda (não fulminante) podem apresentar-se com dimensões diastólicas tanto normal quanto aumentadas, mas espessura septal normal, consistente com outras formas de miocardiopatia dilatada.^{15,64,72,98,239,240}

A decisão de realizar uma BEM no momento do cateterismo cardíaco está conforme as da força-tarefa de 2013 da ESC¹⁵ A BEM pode ser considerada o procedimento diagnóstico inicial quando a RM não é possível (p. ex., choque, presença de dispositivos de metal), se operadores experientes e patologistas cardíacos estão disponíveis. De acordo com as diretrizes, portanto, as indicações para BEM estariam presentes para a maioria dos pacientes com miocardite fulminante (Figura 4). Mais precisão pode ser alcançada quando adicionados análise do genoma viral, imuno-histologia ou biomarcadores transcriptômicos se houver incerteza diagnóstica apesar da histologia.

Além da confirmação diagnóstica, a realização de BEM na miocardite fulminante pode ser decisiva para definição terapêutica. A avaliação imuno-histoquímica tem sido considerada obrigatória em função das conhecidas limitações diagnósticas dos critérios de Dallas, principalmente variabilidade interobservador, que, estima-se, vem trazer confirmação diagnóstica em, no máximo, 20% dos casos.^{15,64,72,239,240} De acordo com definição da OMS, para diagnóstico de miocardite ativa, é necessária a detecção imuno-histoquímica de infiltrados mononucleares (linfócitos T ou macrófagos) usando um ponto de corte de mais de 14 células/mm², em adição à expressão aumentada de moléculas HLA classe II.¹⁴⁶

A detecção de genoma viral nos espécimes da biópsia é factível (ainda pouco disponível no Brasil) e, quando acoplada à análise imuno-histoquímica, aumenta a acurácia diagnóstica, além de prover a etiologia e informação prognóstica.

Para miocardites fulminantes, a indicação classe I, nível de evidência C, já era considerada mesmo quando levava-se em conta apenas a análise histológica (critérios de Dallas). A análise histológica convencional, amplamente disponível, permite diagnósticos etiológicos que podem levar a mudanças de condutas terapêutica e a tratamentos específicos, como em miocardites eosinofílicas necrotizantes, miocardites de células gigantes, sarcoidose, amiloidose e miocardites associadas a doenças autoimunes conhecidas.

6.1.2. Abordagem Terapêutica

Do ponto de vista do tratamento específico da miocardite, o reconhecimento do fator causal por meio da investigação histológica por BEM permite o estabelecimento de estratégias terapêuticas específicas, como a utilização de imunoglobulina nas miocardites virais e imunossupressão nas autoimunes sem presença viral, ou o uso de corticosteroide em pacientes com sarcoidose, miocardite eosinofílica necrotizante ou miocardite por células gigantes. Um ensaio clínico randomizado de imunossupressão em 85 pacientes com miocardite com comprovada ausência de persistência viral (TIMIC Study) demonstrou claro benefício sobre a fração de ejeção desses pacientes. No entanto, tratavam-se de pacientes com mais de 6 meses de diagnóstico e comprovada ausência de vírus.¹⁶² Ensaio clínico de imunossupressão em pacientes com miocardite fulminante não existem. Uma opção que tem sido testada é a utilização de altas doses de imunoglobulina, a qual se mostrou benéfica sobre a função ventricular e classe funcional e demonstrou benefício em sobrevida;^{208,209,217} embora tenha sido demonstrado em um ensaio clínico com 62 pacientes, em que apenas 16% tinham miocardite comprovada por biópsia a ausência de benefício.¹⁶⁶

O tratamento de suporte deve ser realizado com fármacos vasoativos e eventualmente vasopressores e em situações nas quais seja possível a introdução de vasodilatadores. O insucesso imediato no tratamento medicamentoso e acerto volêmico deve abrir perspectiva para indicação de suporte hemodinâmico com assistência circulatória. Os dispositivos mais utilizados são balão intra-aórtico, dispositivos percutâneos como *tandem-heart* e *impella*, circulação extracorpórea (ECMO) e ventrículos artificiais paracorpóreos, como ponte

para recuperação ou ponte para transplante cardíaco (Figura 7). Os dispositivos de curta duração têm sua indicação para suporte de 7 a 10 dias.²⁴¹ Após esse período e quando não se consegue a estabilização do paciente, a indicação de ECMO ou ventrículos artificiais pode dar suporte por período maior, possibilitando mais chance de recuperação da disfunção ventricular²⁴² (ver seção *Choque cardiogênico*).

6.2. Sarcoidose

6.2.1. Diagnóstico

A sarcoidose é uma doença inflamatória granulomatosa, de etiologia desconhecida, caracterizada por granulomas não caseosos, podendo acometer vários órgãos, especialmente: pulmões (90%), pele, linfonodos, sistema nervoso central, olhos, fígado, coração e outros órgãos.²⁴³ Embora a sarcoidose cardíaca clinicamente manifesta só ocorra em 5% a 10% dos pacientes com sarcoidose, estudos em autópsias revelaram que o envolvimento cardíaco está presente em 20% a 30% de estudos com imagem cardíaca avançada; com o uso de CMR ou PET, demonstraram valores de 40% de comprometimento cardíaco.²⁴⁴⁻²⁴⁶ Além das diferenças de definições para ela, outro fator que parece impactar no aumento da prevalência dessa doença é o aprimoramento dos métodos de imagem.

Atualmente, preconiza-se o uso das diretrizes da Sociedade Japonesa de Circulação (SJC) lançada em 2019 (Tabela 22, Figuras 8 e 9). Dentre as mudanças sugeridas neste documento, temos que o acúmulo anormalmente alto de marcadores no coração com tomografia por emissão de pósitrons por ¹⁸F-fluorodesoxiglicose (FDG)/tomografia computadorizada

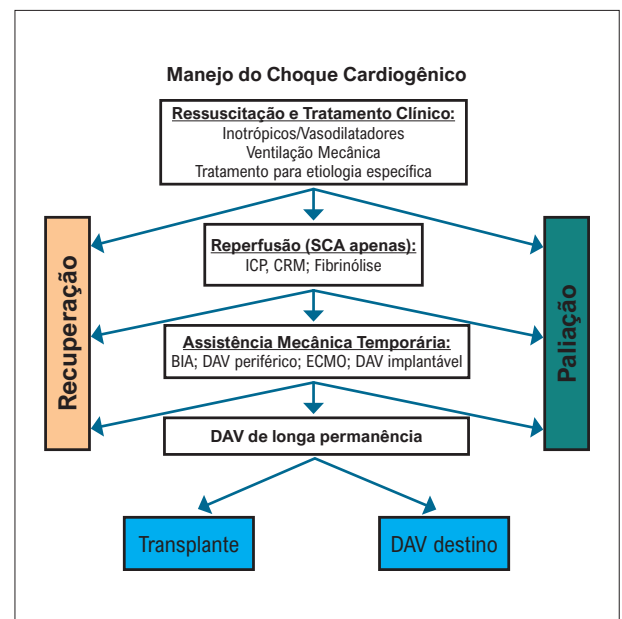


Figura 7 – Abordagem para estabilização inicial de pacientes com choque cardiogênico.
BIA: balão intra-aórtico; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAV: dispositivo de assistência ventricular; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ICP: intervenção coronariana percutânea; SCA: síndrome coronariana aguda. Adaptada de Kociol et al.⁶³

Tabela 22 – Recomendações da SJC para o diagnóstico da sarcoidose cardíaca²⁴⁷

Crítérios para envolvimento cardíaco
Os achados cardíacos devem ser avaliados com base nos critérios maiores e nos menores. Achados clínicos que satisfazem os seguintes 1) ou 2) sugerem fortemente a presença de comprometimento cardíaco.
1. Dois ou mais dos cinco principais (a) a (e) são atendidos.
2. Um dos cinco critérios principais (a) a (e) somados a dois ou mais critérios menores (f) a (h) são atendidos.
Crítérios maiores
a. Bloqueio atrioventricular de alto grau (incluindo bloqueio atrioventricular completo) ou arritmia ventricular fatal (p. ex., taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular)
b. Afinamento basal do septo ventricular ou anatomia anormal da parede ventricular (aneurisma ventricular, afinamento do septo ventricular superior ou médio, espessamento da parede ventricular regional)
c. Disfunção contrátil do ventrículo esquerdo (fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 50% ou assinergia da parede ventricular focal)
d. Cintilografia com citrato ⁶⁷ Ga ou PET ¹⁸ F-FDG revela acúmulo anormalmente alto de marcadores no coração
e. A RM com gadolínio revela atraso no contraste do miocárdio
Crítérios menores
f. Achados anormais de ECG: arritmias ventriculares (taquicardia ventricular não sustentada, multifocais ou frequentes contrações ventriculares prematuras), desvio do eixo ou ondas Q anormais
g. Defeitos de perfusão na cintilografia de perfusão miocárdica
h. Biópsia endomiocárdica: infiltração de monócitos e fibrose intersticial miocárdica moderada ou grave. Diretrizes para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca
Diretrizes para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca
1. Grupo de diagnóstico histológico (aqueles com achados positivos na biópsia do miocárdio): a sarcoidose cardíaca é diagnosticada histologicamente quando a biópsia endomiocárdica ou as amostras cirúrgicas demonstram granulomas não caseosos.
2. Grupo de diagnóstico clínico (aquele com achados negativos da biópsia do miocárdio ou aqueles que não foram submetidos à biópsia do miocárdio): o paciente é diagnosticado clinicamente como sarcoidose cardíaca (1) quando granulomas não caseosos são encontrados em outros órgãos que não o coração, e achados clínicos fortemente sugestivos de comprometimento cardíaco anteriormente mencionado estão presentes; ou (2) quando o paciente demonstra no quadro clínico achados fortemente sugestivos de sarcoidose pulmonar ou oftálmica; pelo menos dois dos cinco achados característicos laboratoriais de sarcoidose (linfadenopatia hilar bilateral, atividade sérica alta de ECA ou níveis séricos elevados de lisozima, sIL-2R sério alto, acúmulo significativo de marcadores na cintilografia com citrato ⁶⁷ Ga ou PET ¹⁸ F-FDG, alta porcentagem de linfócitos CD4/CD8, razão >3,5 no líquido do LBA). Os achados de imagem sugerem fortemente o envolvimento cardíaco anteriormente mencionado.
Diretrizes de diagnóstico para sarcoidose cardíaca isolada
Pré-requisitos
1. Não serem observadas características clínicas da sarcoidose em outros órgãos além do coração (o paciente deve ser examinado detalhadamente para avaliar envolvimento respiratório, oftalmológico e cutâneo de sarcoidose. Quando o paciente é sintomático, outras etiologias que podem afetar os órgãos correspondentes devem ser descartadas).
2. A cintilografia com ⁶⁷ Ga ou o PET ¹⁸ F-FDG não revela acúmulo anormal de marcadores em nenhum outro órgão que não o coração.
3. A tomografia computadorizada do tórax não demonstra nos pulmões ou linfadenopatia hilar e mediastinal (eixo menor >10 mm).
Grupo de diagnóstico histológico
1. A sarcoidose cardíaca isolada é diagnosticada histologicamente quando a biópsia endomiocárdica ou as amostras cirúrgicas demonstram granuloma não caseoso.
Grupo de diagnóstico clínico
1. A sarcoidose cardíaca isolada é diagnosticada clinicamente quando o critério (d) e pelo menos três outros critérios maiores (a) a (e) são satisfeitos. Quando o paciente atende a pelo menos quatro critérios de envolvimento cardíaco que não incluam o critério (d) ou quando o paciente atende os critérios (b) e (d) mais um dos critérios restantes, suspeita-se que o paciente tenha sarcoidose cardíaca isolada.

ECA: enzima conversora de angiotensina; ECG: eletrocardiograma; LBA: lavado broncoalveolar; PET ¹⁸F-FDG: tomografia por emissão de pósitrons ¹⁸F-fluorodesoxiglicose; RM: ressonância magnética. Adaptada de Terasaki et al.²⁴⁷

(FDG-PET/CT), que foi categorizado nas “Diretrizes para o diagnóstico de envolvimento cardíaco em pacientes com sarcoidose”, em 2006, foi promovido para os critérios maiores, bem como o realce tardio por gadolínio do miocárdio na RM com gadolínio. Nas atuais diretrizes da SJC, o paciente também é diagnosticado clinicamente com sarcoidose cardíaca

quando demonstra achados clínicos fortemente sugestivos de comprometimento cardíaco e de sarcoidose pulmonar ou oftalmológica somados a, ao menos, dois dos cinco achados laboratoriais característicos da sarcoidose. Por fim, a definição da sarcoidose cardíaca isolada foi elaborada pela primeira vez.

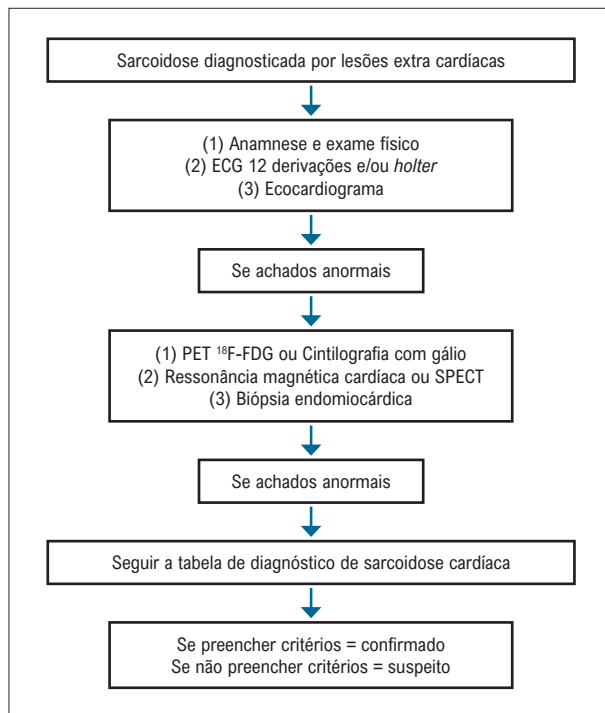


Figura 8 – Fluxograma diagnóstico de sarcoidose cardíaca, após o diagnóstico de lesões extracardíacas de sarcoidose. ECG: eletrocardiograma; PET ¹⁸F-FDG: tomografia por emissão de pósitrons ¹⁸F-fluorodesoxiglicose; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único. Adaptada de Terasaki et al.²⁴⁷

6.2.2. Tratamento e Prognóstico

O tratamento imunossupressor da sarcoidose cardíaca baseia-se na experiência clínica e na opinião de especialistas em que faltam estudos randomizados. O objetivo do tratamento é reduzir a atividade inflamatória e a prevenção de fibrose e deve ser guiado pela magnitude do processo inflamatório e o grau de acometimento miocárdico.²⁴⁸

Recomenda-se o tratamento imunossupressor nas seguintes situações: nos casos de disfunção ventricular esquerda, arritmias ventriculares, atividade hipermetabólica no PET-FDG, distúrbios de condução, realce tardio na RMC ou disfunção de ventrículo direito na ausência de hipertensão pulmonar.²⁴⁸⁻²⁵⁰

Existem três linhas de tratamento na sarcoidose – primeira linha: corticosteroides; segunda linha: metotrexato e azatioprina nos casos intolerantes ou uso crônico de corticosteroides; e terceira linha: anticorpos anti-TNF (infliximab e andalimumab) nos casos de falha de tratamentos anteriores.²⁵¹

O fármaco de escolha é o corticosteroide. Em uma revisão sistemática do uso de corticosteroide em pacientes com distúrbios de condução ventricular, 27 de 57 pacientes (47,4%) melhoraram após tratamento.²⁵² No entanto, em vista da não previsibilidade de resposta, esses pacientes com distúrbios de condução e sarcoidose cardíaca devem receber um marca-passo ou cardiodesfibrilador implantável.^{119,253}

Estudos mais antigos que avaliaram o efeito do corticosteroide na função ventricular sugerem preservação da função ventricular nos casos de função normal ao diagnóstico,

melhora da fração de ejeção ventricular nos casos de pacientes com disfunção leve a moderada e não melhora nos casos de disfunção ventricular importante.¹¹⁹ No entanto, por outro lado, um estudo finlandês sugere uma melhora da função ventricular esquerda com o tratamento imunossupressor nos casos de função ventricular severamente comprometida (FEVE < 35%), mas sem alterações nos casos de função normal ou moderadamente diminuída no início do tratamento. Talvez tais diferenças estejam no diagnóstico e tratamentos precoces.²⁵⁴

Nos casos de arritmia ventricular, os estudos são mais limitados; no entanto, a causa da arritmia parece ser secundária a cicatrizes e, talvez, o efeito do corticosteroide nesses pacientes seja pequeno benefício.²⁵⁵ A ablação por cateter nos casos de taquicardia ventricular pode ser considerada após o implante de cardiodesfibrilador implantável ou falência das medicações antiarrítmicas.²⁵⁶

O algoritmo de tratamento (Figura 10) sugerido seria de doses iniciais de prednisona (30 mg/dia a 40 mg/dia) seguido da repetição do PET entre 4 a 6 meses, com o objetivo de avaliar a atividade da doença e guiar o tratamento farmacológico subsequente.

Yokoyama et al.²⁵⁷ compararam o uso de PET ¹⁸F-FDG/CT antes e após utilização de corticosteroide em 18 pacientes com sarcoidose cardíaca, e observaram que a SUV max diminuiu significativamente em comparação com valores basais. Estudo recente utilizou o PET ¹⁸F-FDG/CT para diagnóstico e tratamento da sarcoidose cardíaca com doses baixas de corticosteroide e controle da doença em 1 ano do diagnóstico.²⁵⁸

Medicamentos imunossupressores outros que corticosteroide são necessários devido ao longo tempo do tratamento, e são indicados nos pacientes que necessitam de uma dose de manutenção de prednisona > 10 mg/dia e que não toleram efeitos colaterais do corticosteroide.^{248,250}

São sugeridos: metotrexato,²⁵⁷ azatioprina,²⁵⁸ ciclofosfamida²⁵⁹ e inibidores do fator de necrose tumoral.^{260,261} O tipo de fármaco utilizado pode ser determinado pelo tipo de acometimento extracardíaco; COMO evitar metotrexato, NO envolvimento hepático e estudos em pacientes com sarcoidose pulmonar, cutânea, ocular, neurológica e multissistêmica sugerem uma boa eficácia do infliximab (Tabela 23).²⁶²

6.2.3. Prognóstico

A sarcoidose cardíaca tem um pior prognóstico quando comparada à miocardiopatia dilatada. Uma vez o coração estando acometido, o prognóstico torna desfavorável. O comprometimento cardíaco é responsável por 85% dos óbitos na doença.^{183,243}

Kandolin et al.²⁵⁶ reportaram o efeito a longo prazo do tratamento imunossupressor na coorte finlandesa, e sobrevida livre de transplante em 1 ano, 5 anos e 10 anos foi 97%, 90% e 83%, respectivamente, durante o seguimento de 6,6 anos. Nesse estudo, a presença de IC e a função cardíaca antes do tratamento com corticosteroide foram os fatores mais importantes para estimativa do prognóstico, demonstrando que o tratamento precoce é importante.

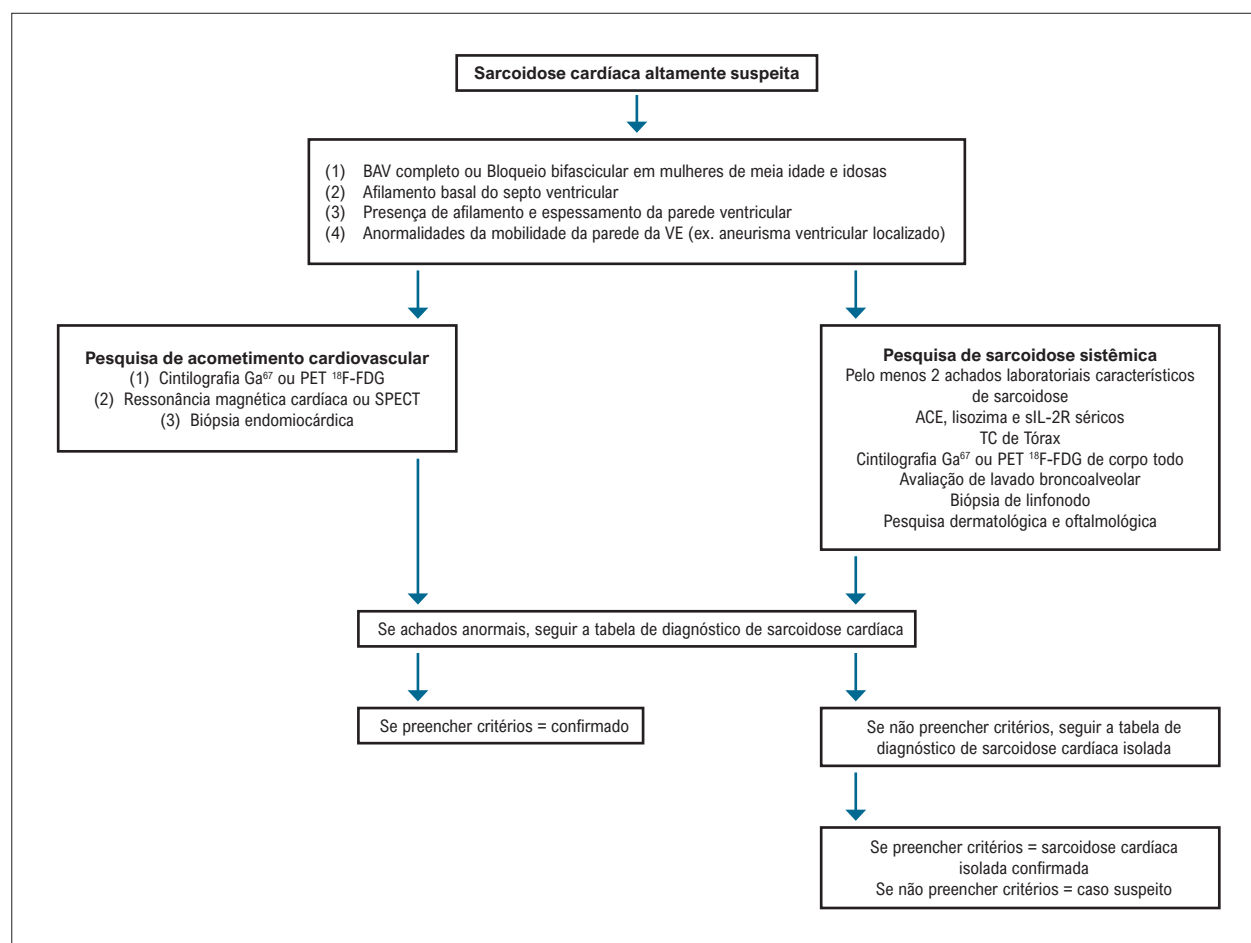


Figura 9 – Fluxograma de diagnóstico para sarcoidose cardíaca em pacientes que apresentam manifestações cardíacas e são fortemente suspeitos de sarcoidose cardíaca. BAV: bloqueio atrioventricular; ECA: enzima de conversão da angiotensina; FDG: fluorodesoxiglicose; PET ¹⁸F-FDG: tomografia por emissão de pósitrons ¹⁸F-fluorodesoxiglicose; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TC: tomografia computadorizada; VE: ventrículo esquerdo. Adaptada de Terasaki et al.²⁴⁷

A presença de realce tardio miocárdico avaliado pela RM aumentou em 30 vezes o risco de morte, morte súbita abortada ou implante de cardiodesfibrilador em um período de seguimento de 2,6 anos,²⁶² posteriormente confirmados em metanálises. Sugere que o limiar de 20% de massa de fibrose esteja associado com risco de eventos.²⁶³

Em um estudo que utilizou PET, observou-se que 26% dos eventos adversos relatados, tais como taquicardia ventricular e morte, ocorreram nos casos de captação cardíaca ao PET em um seguimento de 1,5 ano. Por outro lado, a captação extracardíaca não se associou com eventos adversos no seguimento.²⁶⁴

Outro dado interessante é que pacientes com sarcoidose cardíaca isolada têm pior prognóstico quando comparados com pacientes com sarcoidose sistêmica com comprometimento cardíaco.²⁶⁵ Outro estudo finlandês observou elevada frequência de disfunção ventricular e anormalidades septais ao ecocardiograma e alta prevalência de realce tardio miocárdico pela ressonância e maior associação com sexo feminino e maior disfunção ventricular esquerda.²⁶⁶ Nesse estudo, a presença de IC na apresentação, disfunção

ventricular esquerda severa (<35%) e sarcoidose cardíaca isolada também esteve relacionada com o prognóstico.²⁵⁴

O ecocardiograma com Strain (GLS <17,3) foi preditor independente de mortalidade, IC, hospitalização, novas arritmias e desenvolvimento de sarcoidose cardíaca.²⁶⁷

Já biomarcadores séricos como BNP estiveram relacionados com desenvolvimento de IC, e a troponina, com desenvolvimento de arritmias fatais,²⁶⁸ menor fração de ejeção e pior prognóstico.²⁶⁹

6.3. Células Igantes

6.3.1. Tratamento

De acordo com Registro Internacional, a MCG é etiologia de 12% das miocardites fulminantes e 3,6% das miocardites não fulminantes.²⁴² Os alvos do tratamento são limitados porque não são conhecidos adequadamente os mecanismos da MCG, embora um mecanismo autoimune envolvendo inflamação miocárdica mediada por linfócitos-T tenha sido proposto.^{270,271}

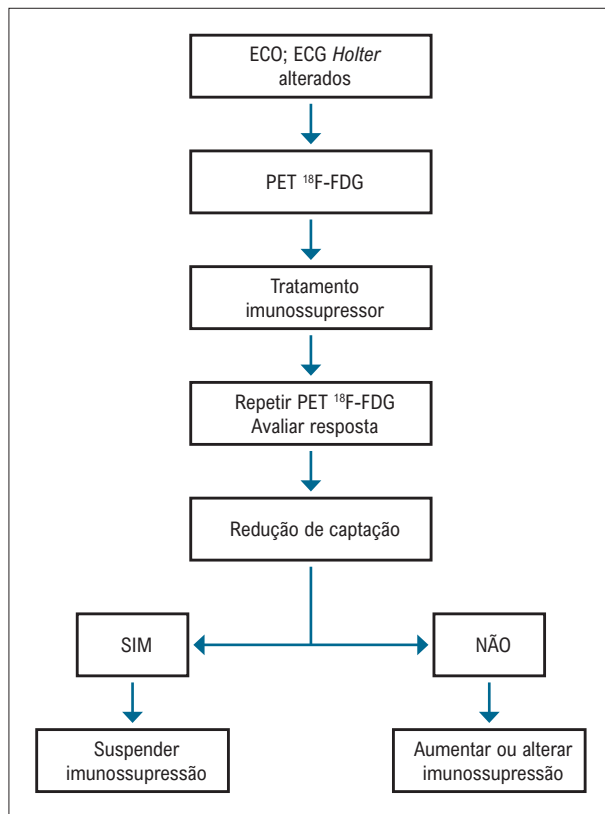


Figura 10 – Algoritmo de tratamento da sarcoidose.
ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; PET ¹⁸F-FDG: tomografia por emissão de pósitrons ¹⁸F-fluorodesoxiglicose.

A MCG tem um prognóstico pior que as miocardites eosinofílicas e linfocitárias e está mais frequentemente associada à IC, parada cardíaca, fibrilação e taquicardia ventricular, bloqueios ou simulação de IAM.^{242,272} Sem tratamento, a evolução geralmente é fatal, com morte até os 5,5 meses de evolução.²⁷¹ Mesmo com tratamento, a MCG tem alta mortalidade ou necessidade de indicação precoce de suporte mecânico circulatório e/ou transplante cardíaco.

Recentemente, foi descrita sobrevida livre de transplante aos 5 anos de 42%. Como importantes marcadores de prognóstico de morte precoce ou necessidade de suporte mecânico ou transplante cardíaco, foram descritos os níveis de troponina emoderada/severa necrose ou fibrose na BEM.

Também são marcadores de prognóstico níveis elevados de BNP/nt-proBNP e redução importante de FEVE.¹⁹¹ O prognóstico reservado pode ser devido à lesão miocárdica ou recorrência da MCG.²⁷³ Após transplante cardíaco, também tem sido descrita recorrência da MCG.

O diagnóstico precoce é crítico e baseia-se nos resultados da BEM, ou análise histológica de coração explantado durante transplante cardíaco, ou de fragmento de miocárdio obtido durante implante de dispositivo de assistência ventricular.^{270,274,275} A sensibilidade da biópsia pode ser limitada pelo erro de amostragem. Fragmentos são obtidos preferencialmente da porção apical do septo do ventrículo direito, porque diminui o risco de complicações. Uma biópsia negativa não necessariamente exclui o diagnóstico de MCG. A sensibilidade da BEM aumentou de 68% para 93% depois de repetir o procedimento (Tabela 25).

O tratamento da MCG pode ser dividido em tratamento da IC com FEVEr provocada pela lesão miocárdica ou recorrência da MCG, das arritmias, bloqueios e o tratamento do provável mecanismo com imunossupressores.

O tratamento da IC, dos distúrbios hemodinâmicos, bloqueios e arritmias segue as mesmas orientações do tratamento da IC segundo as Diretrizes da SBC, quer seja medicamentoso e/ou com inotrópicos, marca-passo/desfibriladores e/ou suporte mecânico circulatório e transplante cardíaco.²⁴² O transplante cardíaco pode ter indicação mais precoce devido ao prognóstico reservado da MCG, mesmo com imunossupressores. A indicação de implante de cardiodesfibrilador pode ser feita para prevenção primária de morte súbita ou secundária com base na alta incidência de arritmias complexas e graves.²⁷⁶ Foi descrito que 59% dos pacientes com MCG apresentaram taquicardia ventricular sustentada ou choques para arritmia ventricular complexa, apesar de estarem livres de IC grave.

A indicação de imunossupressores está baseada em resultados de série de casos ou de pequenos estudos randomizados, e foram utilizadas medicações imunossupressoras como prednisona, ciclosporina, azatioprina, micofenolato, everolimus, sirolimus ou globulina de coelho, globulina antitimocitária ou soro muromonab-CD3 para citólise de linfócito T. Após o diagnóstico inicial, em geral, utilizam-se corticosteroides em altas doses e/ou globulina de coelho, globulina antitimocitária ou soro muromonab-CD3, podendo já associar medicação para imunossupressão crônica. O uso de hemoabsorção também tem sido relatado (Tabela 26).²⁷⁷

Tabela 23 – Recomendações de terapia imunossupressora na sarcoidose

Indicação	Classe	Nível de evidência
Prednisona 30 a 40mg/d por 4 a 6 meses	IIa	B
Outros imunossupressores em caso de uso corticosteroide:		
Azatioprina 50 a 200 mg/d	IIb	C
Metotrexato 10 a 20mg/semana	IIb	C
Infliximab em sarcoidose pulmonar, cutânea, ocular, neurológica e multissistêmica	IIb	C
Leflunomida 10 a 20 mg/d	IIb	C

Diretrizes

Tabela 24 – Indicação de CDI na sarcoidose

Indicações	Classe	Nível de evidência
Taquicardia ventricular/morte cardíaca abortada	I	C
FEVE <35 % a despeito de tratamento otimizado e período de imunossupressão e inflamação ativa	I	C
Síncope inexplicada de provável causa arritmica	IIa	C
Fração de ejeção entre 35% e 49% e/ou FEVD <40% a despeito de tratamento otimizado e imunossupressor e evidência pela ressonância ou PET de extensa cicatriz miocárdica	IIa	C
Fração de ejeção entre 35% e 49% e/ou FEVD <40% a despeito de tratamento otimizado e imunossupressor	IIb	C

CDI: cardiodesfibrilador implantável; FEVD: fração de ejeção de ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; PET: tomografia por emissão de pósitron.

Tabela 25 – Recomendações de biópsia endomiocárdica (BEM) na avaliação diagnóstica na miocardite de células gigantes

Indicações	Classe	Nível de evidência
BEM ou análise de coração explantado durante transplante cardíaco, ou de fragmento miocárdico obtido durante implante de dispositivo de assistência mecânica em pacientes com quadro agudo de insuficiência cardíaca com grave comprometimento hemodinâmico ou fulminante	I	B
Suspeita de diagnóstico de miocardite associada com parada cardíaca, ou fibrilação ou taquicardia ventricular, ou bloqueios, ou simulação de infarto agudo do miocárdio	I	B

Tabela 26 – Recomendações da terapêutica na miocardite de células gigantes

Indicações	Classe	Nível de evidência
Corticosteroide em doses altas em combinação com anticorpos antilinfocitários e/ou inibidores de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e/ou antiproliferativos (azatioprina ou micofenolato)	I	B
Imunossupressão de manutenção com corticosteroide e inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) ou esquema triplíce acrescentando antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato)	I	B
Transplante cardíaco	I	B
Indicação de cardiodesfibrilador para prevenção primária ou secundária de arritmias complexas ventriculares	I	B

Em geral a imunossupressão de manutenção é baseada na ciclosporina em esquema duplo ou triplo.^{270,278} Entretanto, existem importantes limitações na avaliação do seu real benefício. Combinações das medicações prednisona, ciclosporina, azatioprina, micofenolato ou uso isolado ou combinado com RATG ou soro muromonab-CD3 têm sido feitos. Foi descrito que imunossupressão tripla pode aumentar a chance de estar vivo livre de transplante cardíaco para 58% aos 5 anos.¹⁹¹ Contudo, tem que ser mantida a imunossupressão pela possibilidade de haver recorrência. A imunossupressão combinada (prednisona, ciclosporina e azatioprina) parece ser mais aceita, embora outras combinações tenham sido utilizadas, tais como ciclosporina com RATG, ou RATG com corticosteroides em altas doses. Não existem estudos comparativos para confirmar a melhor imunossupressão.^{191,274} A utilização de ciclosporina associada a corticosteroides em altas dose ou muromonab-CD3 por 4 semanas diminui necrose, inflamação celular e células gigantes.²⁷⁹

Transplante cardíaco está indicado com melhora da sobrevida a médio prazo, mas pode haver recorrência de

20% a 25%.^{8,280} É o tratamento de escolha, apesar de maior risco de rejeição.²⁸¹

6.3.2. Manifestação Clínica e Diagnóstico

A miocardite de células gigantes é reconhecida como uma doença rápida e progressiva, na maioria das vezes fatal, se o paciente não for submetido a transplante cardíaco. Em boa parte dos casos, é associada a processo autoimune.

Dados do Giant Cell Myocarditis Study Group mostraram uma incidência predominante em adultos jovens, brancos, sem predomínio de sexo e com manifestação principal de IC aguda (75% dos casos), porém metade dos pacientes desenvolveu arritmia ventricular complexa na evolução da doença. A sobrevida média livre de transplante cardíaco foi de 5,5 meses.⁸

Registro mais recente sobre miocardite de células gigantes mostrou incidência também em adultos jovens, mulheres, e as principais manifestações clínicas foram IC aguda, BAV e arritmias ventriculares.²⁷⁴

Exames de imagem não apresentam nenhuma alteração específica na miocardite de células gigantes. O diagnóstico baseia-se nos achados característicos da BEM com infiltrado inflamatório difuso e misto, constituído principalmente por macrófagos, seguido em quantidade por linfócitos e células gigantes multinucleadas derivadas de macrófagos, tipicamente dispersas, e, ainda, com menor representação de eosinófilos e células plasmáticas.²⁸²

6.4. Miocardite chagásica aguda e reagudização

6.4.1. Manifestações Clínicas e meios de Infecção, Reagudização nos Pacientes Imunossuprimidos

Nos últimos anos, a doença de Chagas aguda (DCA) vem apresentando aumento no número de casos tanto por transmissão oral ou vetorial quanto por quadros de reativação da doença em países da América Latina. Os principais meios de infecção da DCA, atualmente, são: transmissão oral (68,4%), vetorial (5,9%), vertical (0,5%), transfusional (0,4%), acidental (0,1%) e desconhecida (24,7%), como descrito em série de casos diagnosticados na Amazônia Brasileira.¹⁹

A transmissão vetorial ocorre pelo hábito de os triatomíneos defecarem durante ou logo após a hematofagia, com a deposição de fezes contaminadas fazendo com que as formas infectantes do *Trypanosoma cruzi* atinjam a pele, mucosas e, posteriormente, a corrente sanguínea. O período de incubação é de 4 a 15 dias. A transmissão oral ocorre quando há a ingestão de alimentos ou bebidas contaminadas com parasitos. Atualmente, é a causa mais comum da doença aguda, ocasionando surtos em regiões endêmicas e não endêmicas. Seu período de incubação varia de 3 a 22 dias.²⁸³

Os casos de DCA podem cursar com sinais e sintomas inespecíficos de síndrome infecciosa, tais como febre, mialgias, edema de face e artralgias; além de sinais relacionados com a porta de entrada como o chagoma de inoculação e sinal de Romaña na forma vetorial e quadros digestivos, podendo ocorrer hemorragias digestivas na forma oral.²⁸⁴

Os casos agudos podem ou não cursar com miocardite e pericardite. Relatos de necropsia mostram intensa inflamação aguda do epicárdio e miocárdio, observando-se atividade inflamatória intensa e difusa e dissociação extensa de fibras cardíacas, sendo observadas as formas amastigotas do parasita.²⁸⁵ Sinais e sintomas compatíveis com IC variaram de 26% a 58%. Podem ocorrer casos graves com tamponamento cardíaco e choque cardiogênico por disfunção sistólica de VE. A letalidade na forma de transmissão oral variou de 2% a 5% nas maiores séries. A presença de alterações cardíacas em exames complementares variou de 33% a 70% de alterações eletrocardiográficas (bloqueio de ramo direito, BAV de primeiro grau, fibrilação atrial aguda, bloqueio divisional anterossuperior) e de 13% a 52% de alterações ao ecocardiograma, com derrame pericárdico sendo a alteração mais frequente (10% a 82%), e alterações de contração segmentar, comuns na fase crônica, são pouco encontradas na fase aguda. Apesar da ocorrência de casos graves de comprometimento cardíaco, a maioria dos pacientes cursa com função sistólica preservada com poucos casos de redução da fração de ejeção, e a maioria dos óbitos ocorre devido à

presença de derrame pericárdico importante e tamponamento cardíaco.^{286,287}

6.4.2. Diagnóstico

Os exames parasitológicos diretos são os mais indicados para o diagnóstico da miocardite aguda.²⁸⁸ Métodos indiretos, como a hemocultura e o xenodiagnóstico, têm baixa sensibilidade, não sendo ideais para utilização na fase aguda. Os exames sorológicos não são os melhores métodos para diagnóstico na fase aguda, mas podem ser feitos quando os exames parasitológicos diretos forem persistentemente negativos e a suspeita clínica persistir.

A pesquisa a fresco do parasita no sangue circulante é rápida e simples, além de ser mais sensível que o esfregaço corado. A condição ideal de coleta é com o paciente ainda febril e dentro de 1 mês do início dos sintomas. Métodos de concentração (Strout, micro-hematócrito, creme leucocitário) são recomendados quando a pesquisa a fresco resultou negativa, por serem mais sensíveis. São empregados também quando o quadro clínico agudo começou há mais de 1 mês. Resultados negativos na primeira análise não devem ser considerados definitivos, principalmente se os sintomas persistirem, a não ser que outra etiologia seja comprovada.

A PCR, sendo um método de diagnóstico molecular, vem se tornando mais importante para detectar infecção recente, visto que mostra resultados positivos dias a semanas antes que sejam detectadas tripomastigotas circulantes.²⁸⁹⁻²⁹¹ Pode ser feita em sangue periférico e no tecido obtido por BEM para detectar reativação precoce pós-transplante cardíaco, antes do aparecimento do quadro clínico ou de disfunção do enxerto.²⁹²

A reativação da doença de Chagas no período pós-transplante cardíaco pode acontecer em 19,6% a 45% dos casos.²⁹³ O quadro clínico pode ser de miocardite aguda, com vários graus de IC, frequentemente acompanhada de manifestações sistêmicas. Na pele, podem surgir eritema e nódulos subcutâneos, que devem ser biopsiados para pesquisa de ninhos de amastigotas. O monitoramento deve ser rotineiro, mesmo sem suspeita de reagudização. Quando não há sinais clínicos extracardíacos, a biópsia deve ser realizada.

6.4.3. Tratamento

O tratamento tripanosomicida está indicado nos pacientes com DCA com ou sem manifestações de miocardite e na reativação da doença crônica devido à imunossupressão (transplantados) (Tabela 27).²⁹⁴

O benzonidazol é a droga disponível e recomendada para o tratamento da infecção pelo *T. cruzi*.²⁹⁵ As informações a respeito desse tema, no entanto, são escassas, baseadas em estudos não randomizados, com número de pacientes e tempo de observação insuficientes. Embora a definição sobre os critérios de cura da doença permaneça controversa, existe um consenso atual de que o tratamento com benzonidazol deve ser realizado nas formas agudas e que existe um provável benefício a longo prazo.²⁹⁶

A dose de benzonidazol em crianças é de 5 a 10mg/kg por dia, dividindo em duas tomadas, por 60 dias. Em adultos, a dose

é de 5mg/kg. Reações adversas ocorrem em aproximadamente 30% dos pacientes, sendo as mais frequentes uma dermatite alérgica (30%) e uma neuropatia periférica sensitiva (10%).

6.5. Miocardite por Doenças Tropicais

As doenças tropicais são entidades infecciosas geralmente transmitidas por vetores e ocorrem nas regiões tropicais. Há pouca atenção dos governos, e os recursos destinados ao controle dessas doenças são escassos, com acometimento das populações vulneráveis em áreas com saneamento básico inadequado e sistemas de saúde deficitários. A Amazônia brasileira é região endêmica dessas doenças, muito embora outras regiões do país também sejam afetadas. Muitas das doenças tropicais causam miocardite e parecem contribuir para o aumento da carga das doenças cardíacas nos países em desenvolvimento.²⁹⁷ As doenças tropicais que causam miocardite e são prevalentes no Brasil são malária, dengue,

Chikungunya, Zika e febre amarela (Tabela 28). Essas doenças devem ser consideradas na investigação das miocardites que ocorrem em áreas endêmicas.

A malária é causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium* (no Brasil, as espécies *P. vivax* e *P. falciparum*), transmitido pela picada do mosquito *Anopheles*. A malária é endêmica na região Amazônica, onde mais de 155 mil casos foram diagnosticados no ano de 2019. O *P. falciparum* é responsável pelas formas mais graves da doença e tem sido mais associado ao desenvolvimento de miocardite.²⁹⁸ Estudos de necropsia de casos de malária grave mostram grande quantidade de parasitas no miocárdio e inflamação compatível com miocardite. A maioria dos estudos que reportam miocardite por malária consiste em séries de casos de pacientes internados, com avaliações de ECG, marcadores de lesão miocárdica e ecocardiograma.²⁹⁹ Essas séries de casos contemplam casos graves e mostram alteração dos marcadores de lesão cardíaca em até 59% e alterações ecocardiográficas

Tabela 27 – Recomendações para o tratamento etiológico na miocardite chagásica aguda

Indicações	Classe	Nível de evidência
Infecção aguda, independentemente do mecanismo de transmissão	I	C
Reativação de infecção crônica pelo <i>T. cruzi</i>	I	C

Tabela 28 – Características das principais causas de miocardites tropicais

	Agente	Vetor	Quadro clínico
Malária	<i>Plasmodium spp</i> (protozoário)	Mosquito <i>Anopheles</i>	Forma leve: febre, calafrios, cefaleia, mialgias e mal-estar Forma grave: choque, convulsões, confusão mental, insuficiência renal, síndrome da dificuldade respiratória aguda, coma e morte – Pode haver casos assintomáticos, especialmente em regiões endêmicas
Dengue	Vírus da dengue	Mosquito <i>Aedes aegypti</i>	Forma leve: febre, cefaleia, mialgia, artralgia, dor retro-orbital e erupção maculopapular, náusea, vômito Forma grave (com sinais de alerta): intensa dor abdominal, vômito persistente (≥ 3 vezes/24h), epistaxe, sangramento gengival, fadiga, inquietação ou irritação, hematêmese ou melena, alteração mental – Cerca de 50% dos casos apresentam sintomas
Chikungunya	Vírus da Chikungunya	Mosquito <i>Aedes aegypti</i>	Forma leve: febre, erupção cutânea, artralgia, mialgia, edema e cefaleia Forma grave: doença neurológica grave, miocardite e falência de múltiplos órgãos Forma crônica: persistência da artralgia e mialgia, associado a edema, principalmente nos pulsos, mãos, tornozelos e pés. Pode durar meses ou até anos e resultar em incapacitação – Cerca de 80% dos casos são sintomáticos
Zika	Vírus da Zika	Mosquito <i>Aedes aegypti</i>	Forma leve: febre (geralmente leve), erupção cutânea, artralgia, artrite, mialgia, dor de cabeça, conjuntivite e edema Forma grave: casos graves que requerem hospitalização são incomuns e fatalidades são raras Forma congênita: anomalias oculares, cardíacas e neurológicas, como a microcefalia (mais comum) – Apenas cerca de 20% dos casos apresentam sintomas
Febre amarela	Vírus da febre amarela	Mosquitos <i>Haemagogus</i> (silvestre) e <i>Aedes aegypti</i> (urbano)	Sintomas leves: febre de início súbito, calafrios, cefaleia, mialgia, fraqueza, fadiga, náuseas, vermelhidão ocular Quadro grave (fase tóxica): febre alta, icterícia, epigastralgia, sangramento, diátese hemorrágica (hematêmese), choque e falência de órgãos – Cerca de 50% dos casos são sintomáticos

como redução da função sistólica em até 19% dos pacientes avaliados. Muitos estudos que associam a malária ao IAM exibem falhas na definição do desfecho avaliado, sendo provavelmente casos de miocardite descritos como infartos. Nos casos de malária aguda que evoluem com a forma grave da doença, a disfunção miocárdica devido à miocardite por malária deve ser considerada. A avaliação com biomarcadores de lesão miocárdica e a função ventricular devem ser avaliadas para otimização do manejo cardiovascular.

As arboviroses são as doenças causadas pelos arbovírus, que incluem o vírus da dengue, Zika, febre Chikungunya e da febre amarela. São transmitidas pela picada do mosquito *Aedes aegypti*. O envolvimento cardiovascular nas arboviroses vem sendo demonstrado especialmente na dengue, que é a arbovirose mais prevalente no Brasil. A dengue é também aquela que tem maior percentual de manifestações cardiovasculares descritas, com estudos prospectivos relatando que 48% dos pacientes com a forma grave desenvolvem miocardite. Um estudo de necropsia de quatro casos fatais de dengue mostrou achados de miocardite com presença de edema, hemorragia, infiltrado mononuclear e presença de antígeno e replicação viral.³⁰⁰

A Chikungunya é, dentre todas as arboviroses aqui mencionadas, a mais sintomática (80% dos casos); no entanto, normalmente se apresenta com sintomas leves e mais relacionados ao sistema osteoarticular. Ainda assim, a infecção pode se apresentar de maneira sistêmica e causar danos generalizados ou em órgãos específicos, como o coração. Um relato de caso em paciente com Chikungunya que desenvolveu dor torácica mostra ressonância com achados típicos de miocardite.³⁰¹ Diversas séries de casos em situações de epidemia pelo vírus relatavam percentual de até 37% de acometimento cardiovascular, geralmente quadros compatíveis com miocardite.³⁰²

De todas as infecções tropicais aqui abordadas, a Zika é a que foi descoberta mais recentemente e também é a que apresenta o maior percentual de casos assintomáticos; quando tem manifestação clínica, esta ocorre predominantemente de forma congênita e envolvendo o sistema neurológico. Apesar disso, há alguns poucos estudos longitudinais envolvendo complicações não neurológicas dessa infecção em adultos, nos quais são apresentados desfechos cardiovasculares como IC, arritmias e IAM, bem como relatos de miocardite associada à Zika,^{303,304} além de estudos prospectivos de Zika congênita em que são relatadas alterações ecocardiográficas sugestivas de dano cardiovascular, sendo que este quadro possivelmente não representa o real impacto na doença no coração, uma vez que não há muitos estudos longitudinais que avaliem isso.

A febre amarela é uma arbovirose tropical negligenciada, a qual por muito tempo esteve concentrada apenas no ciclo silvestre, com baixa incidência (pouco notificada) e pouca expansão geográfica, o que contribuiu para que poucos estudos e casos fossem adequadamente relatados, em especial envolvendo o sistema cardiovascular. Ainda assim, com a crescente urbanização dessa doença e a melhor compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos, sua relação com o coração vem sendo demonstrada por alguns estudos, entre eles, o estudo PROVAR+, que relatou, respectivamente,

percentuais de 48% e 52% de alterações ecocardiográficas e eletrocardiográficas,³⁰⁵ além de análises *post-mortem* que isolaram o vírus no tecido cardíaco ou demonstraram dano miocárdico.

Portanto, muito embora a associação entre doenças tropicais e miocardite seja baseada em séries de casos e poucos estudos com diagnóstico bem-definido de miocardite, justifica-se a investigação diagnóstica das doenças comuns na região nos casos de miocardites em áreas endêmicas. Para tal, deve-se incluir a pesquisa de antígenos ou sorologias para arboviroses e gota espessa para pesquisa de malária. Nos casos de diagnóstico dessas doenças, um infectologista deve ser consultado para orientar o tratamento específico da malária ou o suporte nos casos de arboviroses. Uma outra situação clínica inclui pacientes com diagnóstico de arbovirose ou malária que evoluem com forma grave, especialmente choque; nesses casos, deve haver avaliação de lesão cardíaca com marcadores de necrose miocárdica e de função miocárdica com ecocardiograma para diagnóstico de acometimento miocárdico (miocardite), e o manejo deve incluir otimização da função miocárdica.

6.6. Miocardite por Covid-19

Coronavírus humanos têm sido associados à miocardite.³⁰⁶⁻³⁰⁸ Entre os seres humanos, durante o surto de SARS de Toronto, o RNA do vírus da SARS-CoV foi detectado em 35% dos corações autopsiados.³⁰⁹ Isso aumenta a possibilidade de danos diretos de cardiomiócitos pelo vírus³¹⁰⁻³¹² (Tabela 29).³¹³

6.6.1. Possível Fisiopatologia da Miocardite Relacionada ao SARS-CoV-2

Os mecanismos da lesão miocárdica não estão bem estabelecidos, mas provavelmente envolvem: lesão miocárdica secundária ao desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio; lesão microvascular; resposta inflamatória sistêmica; cardiomiopatia por estresse; síndrome coronariana aguda não obstrutiva; e lesão miocárdica viral direta³¹⁴ (Figura 11).³¹⁵

6.6.2. Lesão Miocárdica Viral Direta

Relatos de casos de miocardite na Covid-19 fornecem evidências de inflamação cardíaca, mas não determinam o mecanismo. A infecção por SARS-CoV-2 é causada pela ligação da proteína *Spike* da superfície viral ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) humana. No entanto, a proteína *spike* deve primeiro ser clivada nos locais S1/S2 e, subsequentemente, nos locais S2' para permitir a ligação à ECA-2. A clivagem no local S1/S2 parece ser mediada pela protease serina 2 transmembrana (TMPRSS2)^{316,317} (Figura 12).³¹⁸

Até o momento, temos apenas um relato de miocardite viral por SARS-CoV-2 comprovada por biópsia com inclusões virais ou DNA viral detectado no tecido do miocárdio.³¹⁹ Contudo, não havia a presença de partículas virais no cardiomiócito, apenas no interior dos macrófagos no interstício cardíaco. Outro mecanismo hipotético de lesão viral direta ao miocárdio é por

Diretrizes

Tabela 29 – Estudos representativos abordando as manifestações cardiovasculares agudas da infecção por coronavírus e suas implicações clínicas³¹¹⁻³¹³

Vírus	Tamanho da amostra	Manifestações cardiovasculares	Resultados
SARS	N=121	Hipotensão, taquicardia, braquicardia, cardiomegalia e arritmia	Principalmente transitória
	N=15	Parada cardíaca	Morte
	N=46	Compromisso diastólico subclínico sem envolvimento sistólico na ecocardiografia	Reversível na recuperação clínica
MERS	N=1	Miocardite aguda e insuficiência cardíaca aguda	Recuperada
Covid-19	N=14	Lesão miocárdica (manifestando-se com aumento da troponina I cardíaca de alta sensibilidade) em cinco pacientes	Quatro pacientes necessitaram de cuidados intensivos
	N=138	Lesão cardíaca aguda (7,2%), choque (8,7%) e arritmia (16,7%)	A maioria dos pacientes necessitou de cuidados intensivos

Fonte: Tabela adaptada de Xiong et al.³¹³

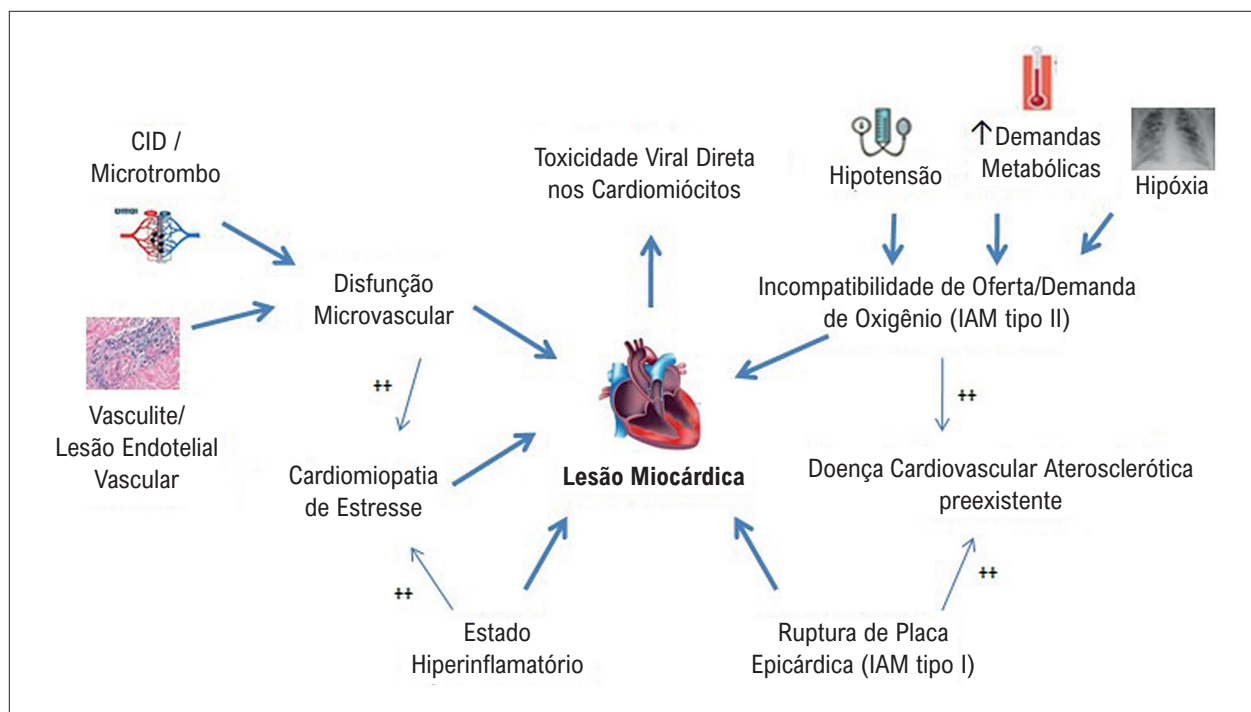


Figura 11 – Mecanismos potenciais de lesão miocárdica na Covid-19.

CID: coagulação intravascular disseminada; IAM: infarto agudo do miocárdio. Fonte: Adaptada de Atri D et al.³¹⁵

meio de uma vasculite mediada por infecção. O receptor ECA2 é altamente expresso em artérias e veias endoteliais.³²⁰

Embora a ECA2 seja apenas levemente expressa no cardiomiócito, ela é altamente expressa nos pericitos. A Covid-19 pode atacar pericitos, essenciais para a estabilidade endotelial, causando disfunção endotelial, que leva a distúrbios microcirculatórios. Isso explica por que, embora a ECA2 seja apenas ligeiramente expressa nos cardiomiócitos, Covid-19 pode causar lesão cardíaca.³²⁰ As autópsias mostram infiltrados inflamatórios compostos por macrófagos e, em menor grau, por células T e CD4+.³²¹⁻³²² Esses infiltrados mononucleares estão associados a regiões de necrose de cardiomiócitos que, pelo Critério de Dallas, definem miocardite.³²³

6.6.3. Diagnóstico de Miocardite Relacionada à Covid-19

A apresentação clínica da miocardite por SARS-CoV-2 pode variar desde aqueles com sintomas leves, como fadiga, dispneia e dor precordial; em casos mais graves, podemos ter choque cardiogênico. Os pacientes podem apresentar sinais de IC direita, com aumento da pressão venosa jugular, edema periférico e dor no quadrante superior direito. A apresentação mais emergente é miocardite fulminante, definida como disfunção ventricular e IC dentro de 2 a 3 semanas após a infecção pelo vírus. Os sinais precoces de miocardite fulminante geralmente se assemelham aos da sepse.^{14,324-329}

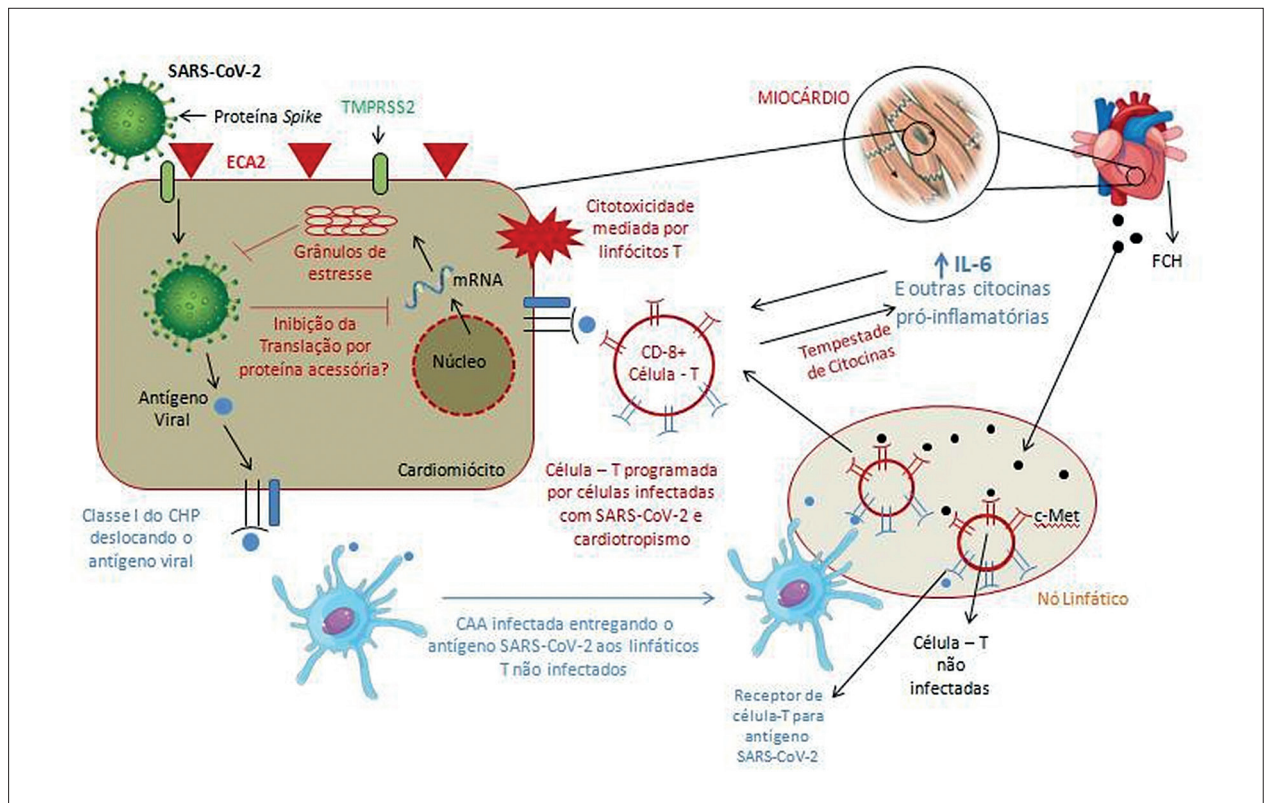


Figura 12 – Fisiopatologia proposta para miocardite por SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 utiliza a proteína spike (iniciada por TMPRSS2) para ligar o ACE2 para permitir a entrada de células. O SARS-CoV-2 intracelular pode prejudicar a formação de grânulos de estresse por meio de sua proteína acessória. Sem os grânulos de estresse, o vírus pode se replicar e danificar a célula. Os linfócitos T ingênuos podem ser preparados para antígenos virais via células apresentadoras de antígenos e cardiotropismo pelo HGF produzido pelo coração. O HGF liga o c-Met, um receptor de HGF nos linfócitos T. Os linfócitos T CD-8 iniciados migram para os cardiomiócitos e causam inflamação do miocárdio por citotoxicidade mediada por células. Na síndrome da tempestade de citocinas, na qual as citocinas pró-inflamatórias são liberadas na circulação, a ativação dos linfócitos T é aumentada e libera mais citocinas. Isso resulta em um ciclo de feedback positivo de ativação imune e dano do miocárdio.

CAA: célula apresentadora de antígeno; CHP: complexo principal de histocompatibilidade; ECA2: enzima conversora de angiotensina 2; FCH: fator de crescimento de hepatócitos; IL-6: interleucina-6; SARS-CoV-2: síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2. Fonte: Adaptada de Siripanthong B et al.³¹⁸

6.6.4. Laboratório

Elevações de troponina e NT-proBNP foram observadas nos casos de miocardite por Covid-19.^{14,312,324-326}

Valores anormais de troponina são comuns nos pacientes com Covid-19, em especial quando utilizamos troponina cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTn). Estudos que avaliaram o curso clínico de pacientes com Covid-19 observaram hs-cTnI detectável na maioria dos pacientes, e hs-cTnI foi significativamente elevado em mais da metade dos pacientes que morreram.^{327,328}

Pacientes com Covid-19 geralmente demonstram elevação significativa do BNP ou NT-proBNP. O significado desse achado é incerto e não deve, necessariamente, desencadear uma avaliação ou tratamento para IC, a menos que haja clara evidência clínica para o diagnóstico. Em pacientes com Covid-19, o nível de BNP (NT-pro) também pode aumentar secundário ao estresse do miocárdio, como possível efeito de doença respiratória grave.

Devido à frequência e à natureza inespecífica dos resultados anormais de troponina ou peptídeo natriurético entre pacientes com infecção por Covid-19, suas dosagens

devem ser realizadas apenas se o diagnóstico de IAM ou IC estiver sendo considerado por motivos clínicos. Um resultado anormal de troponina ou peptídeo natriurético não deve ser considerado evidência de IAM ou IC sem evidências corroboradoras.³²⁹

6.6.5. Eletrocardiograma

Alterações no ECG comumente associadas à pericardite, como elevação de ST e depressão de PR, podem ser observadas na miocardite;³¹⁰ no entanto, esses achados não são sensíveis para a detecção da doença e sua ausência não é excludente.

Por exemplo, uma miocardite relacionada com Covid-19 não mostrou elevação do segmento ST nem depressão PR.³³⁰ Outras anomalias no ECG, incluindo novo bloqueio de ramo, prolongamento do intervalo QT, padrão de pseudoinfarto, extrasístoles ventriculares e bradiarritmia com BAV avançado, podem ser observadas na miocardite.³³¹

Recentemente, foi publicada uma série de casos de pacientes com diagnóstico de Covid-19 que se apresentaram,

Diretrizes

em algum momento da infecção, com elevação do segmento ST no ECG.³³²

6.6.6. Imagem

A European Society of Cardiology (ESC), em recente documento, aponta as condições que devem ser consideradas diante da necessidade do uso de qualquer método de imagem cardiovascular em pacientes com Covid-19: deve ser utilizada para casos em que venha a determinar uma mudança substancial na conduta, ou quando uma decisão para salvar a vida do paciente esteja em jogo; deve-se usar a modalidade de imagem com a melhor capacidade para atender a essa solicitação, considerando-se sempre a segurança da equipe médica em relação à exposição; exames não urgentes, eletivos ou de rotina devem ser adiados ou até mesmo cancelados.³³³

Nesse sentido, a ecocardiografia transtorácica, embora tenha papel central na propedêutica cardiovascular desses pacientes, não deve ser rotineiramente indicada diante da corrente pandemia de Covid-19, sendo criteriosamente utilizada em casos específicos.³³⁴

As recentes recomendações da Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) para uso da angio-TC

coronariana no contexto da Covid-19 incluem insuficiência cardíaca aguda de causa desconhecida^{335,336} (Tabela 30).³³⁷

O documento da ESC sugere que troponinas positivas, associadas à disfunção miocárdica ou arritmias graves não explicadas por outros métodos, podem ser indicação para RMC, caso o diagnóstico seja crucial para o tratamento e o paciente esteja estável o suficiente para ser transferido com segurança para realização do exame.³³⁴

Nesse contexto, a atual orientação da *Society for Cardiovascular of Magnetic Resonance (SCMR)* sugere que um exame de RMC deva ser considerado de formacriteriosa e individualizada diante da suspeita de miocardite aguda com implicações imediatas no manejo do paciente.³³⁷ Caso a RMC seja realizada, os resultados devem ser interpretados de acordo com os critérios de Lake Louise: (1) edema; (2) lesão celular irreversível; e (3) hiperemia ou extravasamento capilar³³⁸ (Tabela 31).³³⁷

6.6.7. Biópsia Endomiocárdica

Tanto a AHA como a ESC recomendam a BEM para o diagnóstico definitivo de miocardite, mas ambas as sociedades reconhecem suas limitações.^{339,340} Na era SARS-CoV-2, a utilidade clínica e o papel da BEM, atualmente o padrão-ouro

Tabela 30 – Recomendações da Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) para uso da angiotomografia coronariana no contexto da Covid-19

Urgência	Condições	Tempo para realização do exame
Eletivos	Coronariopatia assintomática ou estável Cardiomiopatia ou doença estrutural estável (valvar, planejamento de TAVI ou ablação de FA, congênita) Massas benignas	Em >8 semanas
Semiurgentes	Cardioversão de FA crônica Disfunção crônica ou subaguda de prótese valvar	Em 4 a 8 semanas
Urgentes	Dor torácica aguda ou estável de alto risco Intervenções estruturais de urgência (TAVI, oclusão de aurícula esquerda etc.) ou cardioversão de FA aguda Insuficiência cardíaca aguda de causa desconhecida Disfunção aguda valvar (ou prótese) Planejamento de biópsia de massa maligna	Em horas ou <2 a 4 semanas (a depender da gravidade)

Descartar trombos quando RMC não factível.

FA: fibrilação atrial; TAVI: implante transcaterter da válvula aórtica. Fonte: adaptada de Araujo-Filho et al.³³⁷

Tabela 31 – Recomendações da Society for Cardiovascular of Magnetic Resonance (SCMR) para uso da ressonância magnética cardíaca (RMC) no contexto da Covid-19

Condições	Tempo sugerido para o exame
• Pesquisa de isquemia e viabilidade miocárdica para orientar revascularização urgente	Dentro de 1 semana ou menos, a depender da gravidade
• Suspeita de massa intracardiaca ou trombo com contraindicação para anticoagulação ou em pacientes com suspeita de eventos embólicos	
• Planejamento de ablação urgente em pacientes instáveis com arritmias graves	
• Constricção pericárdica exigindo potencial cirurgia urgente	
• Planejamento de implante percutâneo de valva cardíaca protética, com necessidade de cirurgia urgente	

Nota 1: Escolhas baseadas em consenso de especialistas.

Nota 2: Condições clínicas individuais e contraindicações ao exame devem ser mandatoriamente consideradas.

Fonte: Araujo-Filho et al.³³⁷

para confirmar o diagnóstico de miocardite, permanecem incertos; além disso, há grande dificuldade na realização de imagens não invasivas, como ecocardiografia e RMC, com medidas adequadas de precaução e isolamento.^{341,342}

Outro ponto a ser considerado é que em, em alguns casos, a infecção por SARS-CoV-2 pode não aparecer inicialmente com sinais e sintomas claros sugestivos de pneumonia intersticial, mas pode aparecer como miocardite sem sintomas respiratórios, às vezes complicada por choque cardiogênico com um curso fulminante.^{14, 316}

Adicionalmente, existem poucas evidências sobre o tratamento terapêutico da miocardite associada ao SARS-CoV-2. Há um relato de caso em que foi utilizada terapia precoce com glicocorticoides e imunoglobulinas, com benefício para o paciente.³¹⁶ Os corticosteroides têm sido utilizados em várias infecções respiratórias virais (influenza, SARS-CoV e MERS-CoV), demonstrando um benefício limitado e, em alguns casos, retardando a depuração viral e aumentando a mortalidade.³³³

No entanto, o Grupo de Trabalho da ESC sobre doenças miocárdicas e pericárdicas indica o uso de esteroides em miocardites por doenças autoimunes comprovada, miocardite com vírus negativo somente após determinar a infecção ativa no BEM.³⁴⁰ É evidente que, na prática real, a BEM nem sempre está disponível e seu papel na miocardite relacionada à SARS-CoV-2 ainda é desconhecido. Além disso, na ausência

de estudos randomizados multicêntricos, o uso rotineiro de imunoglobulina também não é recomendado.

Em conclusão, acreditamos que existem lacunas significativas na avaliação do IAM em pacientes com SARS-CoV-2 que requerem uma análise diagnóstica completa, tratamentos priorizados e, ainda, estratégias mais agressivas,^{318,319} se necessário, especialmente naqueles que desenvolvem choque cardiogênico durante a miocardite fulminante³³²⁻³⁴² (Figura 13).³¹⁸

6.7. Cardiotoxicidade Aguda por Terapêutica Antineoplásica

6.7.1. Agentes Antineoplásicos Indutores de Cardiotoxicidade Aguda

A evolução do tratamento do câncer nas últimas décadas resultou em melhorada sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes.³⁴³ Entretanto, simultaneamente, com o aumento da longevidade, os fatores de risco cardiovasculares incidem por mais tempo e, associados a esse fato, adiciona-se o potencial risco de lesão ao sistema cardiovascular induzido pela quimioterapia, radioterapia e imunoterapia.³⁴⁴ Estudos recentes demonstram que há dois períodos de maior ocorrência de doença cardiovascular no paciente oncológico: o primeiro ano após o diagnóstico e os anos após a cura, nos quais denominamos os pacientes como sobreviventes, grupo



Figura 13 – Protocolo de diagnóstico e gerenciamento sugerido para miocardite relacionada a SARS-CoV-2.

BBIA: bomba de balão intra-aórtica; CCC: cardioversão por corrente contínua; DAV: dispositivo de assistência ventricular; DC: débito cardíaco; ECG: eletrocardiograma; IGIV: imunoglobulina intravenosa; IV: intravenoso; OEC: oxigenação por membrana extracorpórea; PCR: proteína C reativa; QT: intervalo QT; RMC: ressonância magnética cardiovascular; SCA: síndrome coronariana aguda; TC-AC: tomografia computadorizada angiograma coronário; TSE: taxa de sedimentação de eritrócitos. Fonte: Adaptada de Siripanthong et al.³¹⁸

este que demonstra aumento significativo de mortalidade cardiovascular.^{345,346}

Dentre as toxicidades emergentes, destaca-se a miocardite. Mais recentemente, a miocardite relacionada ao tratamento do câncer ganhou importância devido à evolução da imunoterapia, mais especificamente relacionada aos inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs).^{347,348} Contudo, ela tem o potencial de estar associada a qualquer terapia que module o sistema imunológico. Identificar a miocardite nos ensaios clínicos em oncologia é desafiador, dada sua relativa baixa incidência e alta taxa de mortalidade.

Devemos ressaltar que as recomendações a seguir são advindas de consensos de especialistas, dada a escassez de dados científicos a respeito do tema.

O modelo clássico de cardiotoxicidade é a disfunção ventricular causada pelas antraciclina. ³⁴⁹ As antraciclina são uma das classes mais utilizadas de quimioterápicos ainda nos dias de hoje. IC ocorre em até 30% dos pacientes, habitualmente após meses de tratamento, relacionada à dose cumulativa acima de 300 mg/m². Na maioria dos casos, manifesta-se de forma subaguda ou crônica, após meses e anos do tratamento, com a irreversibilidade sendo sua característica predominante. A miocardite aguda relacionada às antraciclina é manifestação rara, não apresentando relação com dose, sendo reversível na maioria dos casos.³⁵⁰ O mecanismo de ação da toxicidade está diretamente ligado ao estresse oxidativo consequente a sua metabolização, além da inibição da topoisomerase IIb, que, em última instância, resulta em dano ao DNA do cardiomiócito, por disfunção mitocondrial e apoptose.³⁵¹

A ciclofosfamida é um agente alquilante tipo mostarda nitrogenada, que usualmente é parte de regimes de quimioterápicos que envolvem o uso concomitante de antraciclina. Pode resultar em toxicidade aguda do tipo miocardite aguda hemorrágica e multifocal, caracterizada por endotelite, capilarite hemorrágica e trombogênese.³⁵²

Os inibidores de *checkpoint* imunológicos (ICI) são o modelo atualmente mais estudado como indutor de miocardite, sendo os mais comumente utilizados o nivolumabe, o durvalimabe, o ipilimumabe, o pembrolizumabe e o atezolizumabe.³⁵³ Essa terapia significou uma revolução no tratamento do câncer nos últimos anos, melhorando a sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, câncer de cabeça e pescoço, carcinoma renal, melanoma, entre outros.³⁵⁴ O mecanismo de ação se dá pelo bloqueio da apoptose dos linfócitos T (anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PDL1), culminando na ativação dos linfócitos por todo o organismo. Se isso, por um lado, reativa o linfócito e a imunidade antitumoral, por outro lado, os linfócitos T ativados podem desencadear miocardite grave, fatal em até 50% dos casos. Clinicamente, manifesta-se em torno de 0,2% dos pacientes, em média 30 a 90 dias após o início do tratamento.^{355,356}

6.7.2. Diagnóstico da Cardiotoxicidade Aguda

A miocardite no paciente com câncer deve ser diagnosticada em situações de condições cardíacas sem diagnóstico primário alternativo (p. ex., síndrome coronariana aguda, traumatismo etc.).³⁵⁷ A história clínica deve considerar o regime de

droga, o tempo do tratamento, assim como a dose e outras comorbidades. O diagnóstico laboratorial inclui a dosagem de biomarcadores como troponina ultrasensível e NT-proBNP. No caso da miocardite por imunoterápico, a dosagem de CPK também é recomendada pela associação com miosite em até 20% dos casos.³⁵⁸

O ECG pode ser útil para confirmar a suspeita de miocardite. Alterações comuns são arritmias ventriculares, alterações de ST-T, alterações do segmento PR, bradicardias e bloqueios.³⁵⁷

O ecocardiograma é o exame de escolha para a abordagem diagnóstica da miocardite. É realizado no início e na evolução, acessando função de maneira evolutiva. Os achados mais comuns incluem disfunção sistólica difusa, anormalidades segmentares, alterações na esfericidade do ventrículo, espessamento de parede, derrame pericárdico e alterações no *strain*.³⁵⁷

A RM é a modalidade de imagem de maior sensibilidade para o diagnóstico de miocardite, também tendo efeito de determinar o prognóstico. A combinação de achados da RM tem sido denominada Critérios de Lake Louise para o diagnóstico de miocardite aguda. Muitos avanços ocorreram no diagnóstico de miocardite por ressonância, e incluem avanços na caracterização tecidual por meio do MAPT1 e MAPT2 e cálculo do volume extracelular.³⁵⁹

A BEM pode ser considerada para investigação da miocardite relacionada a quimioterápicos e imunoterápicos. Especialistas recomendam, sempre que possível, a realização da biópsia, pois, em muitos casos, antes de manifestação clínica expressiva, os achados anatomopatológicos já exprimem a gravidade das alterações patogênicas da miocardite do câncer.³⁶⁰

A seguir, descrevemos os principais agentes antineoplásicos com potencial de induzir a miocardite com disfunção miocárdica (Tabela 32).

6.7.3. Tratamento da Cardiotoxicidade Aguda

Após a suspeita do diagnóstico, o tratamento deve ser iniciado imediatamente, pois o tempo pode ser importante na determinação do curso da doença. Embora não haja grandes estudos prospectivos para orientar o tratamento na MICI, a imunossupressão é a pedra angular do tratamento.

Os esteroides intravenosos são amplamente utilizados nos eventos adversos relacionados à imunoterapia (EARI) e podem ser eficazes na MICI.³⁴⁷ Altas doses de corticosteroides (p. ex., 1.000 mg por dia de metilprednisona por 3 dias, seguidas de 1 mg/kg de prednisona) são amplamente utilizadas e podem estar associadas a melhores resultados.²² Mahmood et al.²² relataram que 31% dos 35 pacientes receberam corticosteroides, e que altas doses foram associadas a níveis mais baixos de pico de troponina e menores taxas de MACE em comparação com doses reduzidas do corticoide. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) recomenda 1 mg/kg de corticosteroides como dose inicial.³⁶¹ A duração dos esteroides não é clara, mas a

Tabela 32 – Características da miocardite induzida pelo tratamento do câncer

	Antraciclina	Ciclofosfamida	Inibidores de checkpoint imunológico
Incidência	10%	10%	0,2%
Mortalidade	20%	20%	50%
Manifestação clínica	IC aguda	IC aguda	IC aguda
Diagnóstico	Clínico, laboratorial, imagem e biópsia	Clínico, laboratorial, imagem e biópsia	Clínico, laboratorial, imagem e biópsia
Reversibilidade	Geralmente reversível	Geralmente reversível	Geralmente irreversível
Reexposição	Possível	Possível	Não recomendado

IC: insuficiência cardíaca.

ASCO recomenda uma redução durante 4 a 6 semanas em pacientes com EAri. Os biomarcadores cardíacos séricos (p. ex., troponinas, BNP) podem ser úteis para definir a necessidade de maior duração após o desmame.

Imunossupressão adicional também pode ser usada. Evidências anedóticas sugerem que pode ser eficazes outros imunossupressores, tais como imunoglobulina intravenosa,³⁶² infliximab,³⁶³ micofenolato,³⁶⁴ tacrolimus,³⁶² globulina antitumoral,^{365,366} plasmáfereze,³⁶² abatacept³⁶⁷ e alemtuzumab³⁶⁸. No estudo de Mahmood et al.,²² um pequeno número de pacientes recebeu outros imunossupressores não esteroides. Dada a falta de dados robustos sobre sua eficácia no MICI, tais agentes geralmente são reservados para MICI refratário ou muito grave.

Sugerimos considerar a adição de imunossupressão não esteroide em pacientes que não demonstrem melhora sintomática, funcional ou de biomarcadores dentro de 24 a 48 horas após o início do corticosteroide. A escolha do segundo agente não é identificada, mas pode ser motivada pela disponibilidade e contraindicações. Vários e sequenciados imunossupressores podem ser necessários para alcançar remissão.²²

Recomendamos o início de altas doses de esteroides intravenosos no momento do diagnóstico de MICI (metilprednisona 1 mg/kg /dia). Os biomarcadores cardíacos (troponina e BNP) devem ser verificados em série. Se os biomarcadores cardíacos continuarem a aumentar, apesar da alta dose de esteroides, a plasmáfereze deve ser iniciada. Um imunossupressor adicional deve ser adicionado se os biomarcadores cardíacos continuarem a aumentar ou se

houver associação ou piora de arritmias ou IC (Figura 14). A escolha do imunossupressor depende da experiência local e das comorbidades coexistentes (Tabela 33).

Recomendamos a administração de uma dose única de infliximabe (5 mg/kg) se não houver contraindicações (por exemplo, tuberculose, hepatite). Alternativamente, podem ser usadas globulina antitumoral (10 a 30 mg/kg), alemtuzumabe (30 mg uma vez) ou abatacept (500 mg). Entre 3 a 5 dias após o início do corticosteroide, a função ventricular deve ser examinada (por ecocardiografia ou RMC). Pacientes que mostrem melhora significativa na função do VE (melhora da FEVE de pelo menos 5%) podem ser transferidos para corticosteroide oral (prednisona 40 a 60 mg por dia) por um longo tempo (4 a 8 semanas). Se os biomarcadores diminuírem e o paciente demonstrar resposta clínica, MMF ou tacrolimus podem ser utilizados para encurtar a cronicidade de esteroides. Dada a alta mortalidade e morbidade com o MICI, o ICI deve ser descontinuado mesmo em pacientes com cardiotoxicidade leve (Tabela 33).

Dada a potencial reversibilidade do MICI, as terapias de suporte podem ser instituídas após cuidadosa consideração multidisciplinar do status da malignidade subjacente e do potencial de recuperação. Estratégias de suporte podem incluir suporte inotrópico, marca-passo temporário ou permanente, suporte circulatório mecânico temporário (p. ex., bomba de balão intra-aórtico,⁶ dispositivos de assistência ventricular percutânea³⁶⁹ ou oxigenação extracorpórea por membrana [ECMO]).^{362,364} Uma avaliação cuidadosa do VD deve ser feita antes do início dos dispositivos de assistência do VE, pois MICI tem alta probabilidade de afetar o

Tabela 33 – Imunossupressores usados no tratamento da MICI

Imunossupressor	Classe	Dose	Início	Duração
Metilprednisona	Corticosteroides	1 mg/kg/dia	No diagnóstico	2 a 3 dias
Prednisona	Corticosteroides	40 a 60 mg/dia	Dia 2-3	Desmame lento durante 4 a 8 semanas
Infliximab	TNF-alfabloqueador	5 mg/kg	Dia 4-5	Dose única (pode ser repetido em alguns meses)
Globulina antitumoral	?	10 a 30 mg/kg	Dia 2-3	7 a 14 dias
Tacrolimus	Inibidor da calcineurina	0,10 a 0,15 mg/kg/dia	?	?
Micofenolato	Inibidor IMPDH	1g 2x/dia	?	?
Abatacept	CTLA-4 agonista	500 mg a cada 2 semanas	Dia 7-14	Total de 5 doses
Alemtuzumab	Anti CD52	30 mg	?	Dose única

IMPDH: inosina 5-monofosfato desidrogenase.

VD,^{362,364,369} o que pode exigir suporte biventricular.^{363,369} Ademais, devido ao ambiente protrombótico induzido pela neoplasia subjacente e EAri, é essencial excluir trombos do VE com RMC ou ecocardiograma com contraste, antes da inserção de dispositivos percutâneos de assistência do VE.³⁶³ A terapia medicamentosa para IC deve ser iniciada conforme tolerado. Isso inclui bloqueadores da angiotensina (ACE, ARB, ARNi), betabloqueadores e antagonistas dos mineralocorticoides (p. ex. espironolactona).

A segurança de reiniciar o tratamento com ICI após a resolução da miocardite não é conhecida. Em um estudo com 40 pacientes que desenvolveram EAri (1 MICI) nos quais ICI for reintroduzido (43% com o mesmo agente), 22 (55%) desenvolveram EAri recorrentes em um seguimento de 14 meses. Extrapolando esses dados para o MICI, e dada a alta probabilidade de recorrência de EAri com a reintrodução, a ASCO recomenda a descontinuação permanente do ICI em todos os casos de MICI.³⁷⁰ Há relato de reintrodução bem-sucedida em um caso de miocardite leve,³⁷¹ e a reintrodução de ICI pode ser tentada em casos selecionados de MICI leve e assintomática (grau I),³⁶¹ especialmente com ICI de baixo risco com pembrolizumab. No entanto, essa recomendação permanece controversa.

6.7.4 Prognóstico

O prognóstico da MICI é difícil de definir devido à sua rara ocorrência. Em um registro multicêntrico de 35 pacientes com MICI, quase metade (n = 16) desenvolveu eventos cardiovasculares adversos importantes ao longo de um período de 102 dias (6 mortes cardiovasculares, 3 choques cardíacos, 4 paradas cardíacas, 3 bloqueios cardíacos completos).^{22,347} Em um registro francês de 30 pacientes com MICI em dois centros, oito pacientes morreram de complicações cardiovasculares. Um estudo recente que acompanhou 101 pacientes com MICI mostrou uma taxa de MACE de 51% durante um seguimento de 162 dias.³⁴⁷ Entre 250 pacientes com MICI relatados ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos da Administração Federal de Medicamentos dos EUA (FAERS), a taxa de

mortalidade foi de 50%.³⁶¹ Não houve diferença na taxa de fatalidade por idade, sexo, ano de notificação ou tipo de ICI (proteína de morte celular antiprogramada-1/ligante de morte celular programada-1 vs. proteína de linfócito T anticitotóxica-4).³⁶² Mahmood et al.²² descobriram que pacientes com MICI e troponina elevada na ocasião de alta hospitalar apresentaram taxas significativamente mais altas de MACE (troponina T de alta de $\geq 1,5$ ng/mL: HR 4,0; IC95%: 1,5-10,9; p=0,003). Escudier et al.³⁴⁸ relataram que 80% dos pacientes com MICI e doença de condução tiveram morte cardiovascular. Um estudo recente de pacientes com MICI relatou que o *strain longitudinal global* (GLS) obtido ao diagnóstico de MICI estava fortemente associado a MACE ao longo de um seguimento de 162 dias.³⁶³ Dado o pequeno número de pacientes nesses estudos, é difícil identificar fatores de risco para mau prognóstico em pacientes que apresentam MICI.³⁶⁴⁻³⁶⁸

No geral, as taxas de recuperação com a terapia apropriada foram substanciais. Um total de 67% dos pacientes que receberam esteroides teve recuperação da função do VE no registro francês do MICI.³⁴⁷ Recuperação também foi descrita mesmo em pacientes com MICI fulminante que necessitaram de suporte hemodinâmico mecânico.³⁶⁹⁻³⁷⁴

6.7.5. Prevenção

A maioria dos estudos publicados na prevenção da cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia baseia-se nas antraciclinas e nos agentes anti-HER2.

A prevenção da cardiotoxicidade deve iniciar-se antes do tratamento do câncer, com uma avaliação do risco cardiovascular do paciente e uma interação entre o cardiologista e o oncologista, a fim de programar a melhor abordagem durante o tratamento oncológico.

Os pacientes sob maior risco de desenvolver a cardiotoxicidade são aqueles que apresentam os fatores de risco clássicos para doença cardiovascular (hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo, obesidade, sedentarismo, entre outros) ou aqueles sob maior exposição a fármacos cardiotóxicos (doses cumulativas altas para

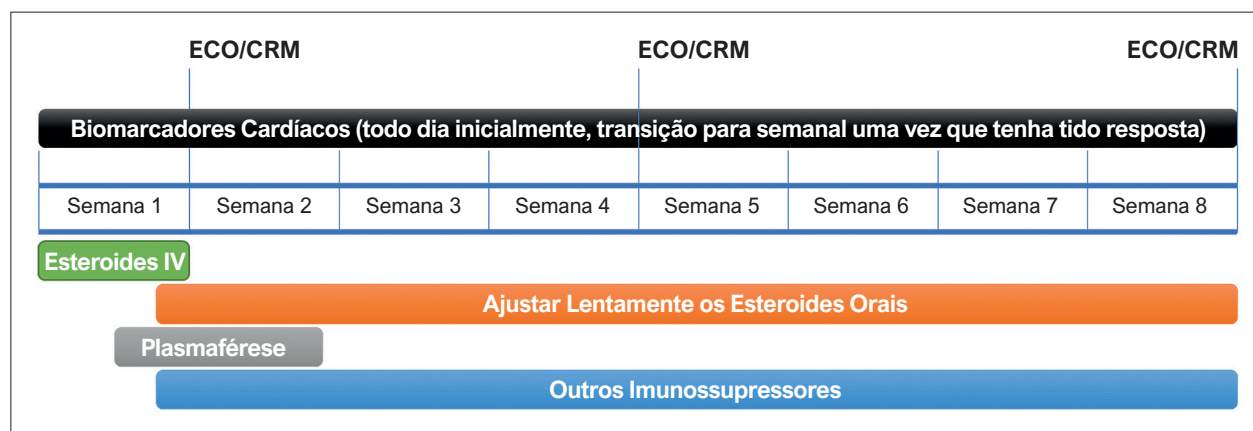


Figura 14 – Proposta do curso terapêutico de imunossupressão, biomarcadores e avaliação da função ventricular.
ECO: ecocardiograma; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; IV: intravenoso.

antraciclina, associações de fármacos cardiotoxícos e antecedente de quimioterapia ou radioterapia).^{375,376}

As principais recomendações para prevenção da cardiotoxicidade estão descritas na Tabela 34.

Entre as medicações cardioprotetoras, o dexrazoxano, um quelante de ferro, é a única medicação aprovada para a prevenção da cardiotoxicidade. Seu efeito contra a cardiotoxicidade por antraciclina já foi comprovado em diversos estudos tanto na população adulta como na pediátrica.³⁷⁶⁻³⁸³ As limitações para o uso do dexrazoxano é o custo elevado e alguns potenciais efeitos adversos, tais como interferência na eficácia das antraciclina, risco de desenvolvimento de tumores secundários (evidência controversa)^{384,385} e toxicidade medular. Seu uso está indicado em adultos com câncer de mama com estágio avançado ou metastático que receberam uma dose cumulativa prévia de 300 mg/m² de doxorubicina, 540 mg/m² de epirubicina, quando necessário a continuidade do tratamento com antraciclina.

O uso de drogas cardiovasculares como betabloqueadores, IECA e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) na prevenção da cardiotoxicidade secundária às antraciclina é controverso e se baseia em poucos ensaios clínicos.³⁸⁶⁻³⁹¹ Algumas evidências demonstraram benefícios dos betabloqueadores e IECA em pacientes que utilizaram doses cumulativas de antraciclina elevadas ou em pacientes de alto risco, com troponina positiva durante a quimioterapia.^{386,390} Em doses cumulativas de antraciclina mais baixas, esse benefício não foi evidenciado com betabloqueadores,^{389,392} mas houve uma discreta prevenção com o uso de BRA.³⁸⁹

O ensaio clínico CECCY,³⁹² um estudo brasileiro, testou o uso de betabloqueadores para prevenção primária da cardiotoxicidade por antraciclina, não demonstrou benefício

do uso do carvedilol na prevenção relacionada a antraciclina. Entretanto, o carvedilol esteve associado a valores atenuados de troponina e menor porcentagem de pacientes com aparecimento de disfunção diastólica.

Em relação ao uso do trastuzumabe, alguns estudos também apontam benefício para o uso de drogas cardiovasculares tanto na prevenção da cardiotoxicidade^{393,394} quanto após o aparecimento da cardiotoxicidade, auxiliando na recuperação da disfunção ventricular.³⁹⁵ A decisão da suspensão do tratamento quimioterápico, bem como seu retorno, deve ser feita em conjunto, pesando o risco e o benefício da manutenção do tratamento oncológico.

6.8 Miocardite em Crianças e Adolescentes

6.8.1. Fatores Causais

A miocardite em crianças e adolescentes apresenta particularidades em sua etiologia, e o seu diagnóstico pode ser subestimado pela similaridade de sua apresentação inicial com inúmeras viroses comuns na infância. Estima-se que mais de 83% dos pacientes compareceram aos serviços de urgência por duas ou mais visitas antes do diagnóstico.³⁹⁶ Nas análises retrospectivas, a dor torácica foi referida predominantemente em crianças maiores de 10 anos, e os sinais mais comuns observados nos mais jovens foram taquipneia, febre e desconforto respiratório³⁹⁷ (Tabela 35). A aplicação de algoritmos para o diagnóstico em salas de emergência tem se mostrado promissora, com a possibilidade de aumentar o número de pacientes suspeitos (Figura 15).^{239,398} Em relação à etiologia, estudos avaliando a coleta de painel viral no quadro agudo e a confirmação por biópsias,

Tabela 34 – Medidas para prevenção de cardiotoxicidade

Droga quimioterápica	Medida cardioprotetora
	Identificar fatores de risco cardiovascular
	Tratar comorbidades (hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, obesidade)
	Atividade física aeróbica de intensidade moderada
	Cuidados com arritmias: evitar drogas que prolongem o intervalo QT, ajustar distúrbios eletrolíticos
	Minimizar radiação cardíaca
Antraciclina	Limitar dose cumulativa (mg/m ²):
	Daunorrubicina < 800
	Doxorrubicina < 360
	Epirubicina < 720
	Mitoxantrona < 160
	Idarrubicina < 150
	Utilizar as formulações lipossomais
	Realizar infusão contínua
	Utilizar análogos menos cardiotoxícos (epirubicina, idarrubicina)
	Avaliar uso de drogas cardioprotetoras (dexrazoxano, IECA, betabloqueadores, estatinas)
Trastuzumabe	Avaliar uso de drogas cardioprotetoras (IECA, betabloqueadores)

IECA: inibidor da enzima conversora de giotensina; QT: intervalo QT. Fonte: Adaptada de Zamorano et al.³⁷⁷

Tabela 35 – Achados clínicos mais comuns na apresentação inicial das miocardites em crianças e adolescentes

Sinais e sintomas	Menores de 2 anos	Pré-escolares	Escolares e adolescentes
Específicos	Sinais de IC	Sinais de IC	Sinais de IC
	História de doença viral nas últimas 3 a 6 semanas	História de doença viral nas últimas 3 a 6 semanas	Dor torácica
	Dor torácica (pouco comum)	Dor torácica (pouco provável)	História de doença viral pode não estar tão clara
Inespecíficos	Febre	Dispneia aos esforços	Dispneia aos esforços
	Letargia	Taquicardia em repouso	Taquicardia em repouso
	Irritabilidade	Fadiga muscular	Fadiga muscular
	Alteração da perfusão	Arritmias	Arritmias
	Hiporexia	Choque	Choque
	Taquicardia mantida em repouso		
	Arritmias		
	Choque		

IC: insuficiência cardíaca.

observamos o parvovírus B19 como predominante, seguido pelos enterovírus, Coxsackievírus B e herpes-vírus humano.³⁹⁸ Casos relacionados aos arbovírus – responsáveis por dengue, Zika e Chikungunya – têm sido descritos em regiões endêmicas ao redor do mundo.³⁹⁹ Mais recentemente, com a pandemia de SARS-Cov2, têm sido relatadas apresentações com agressão miocárdica associada ou não à síndrome inflamatória multissistêmica com fisiopatologia ainda pouco esclarecida.⁴⁰⁰ Sobreviventes ao tratamento dos cânceres da infância, principalmente os submetidos ao tratamento com antracíclicos e inibidores de *checkpoint*, constituem uma parcela de alto risco à instalação do processo inflamatório levando à IC na idade adulta.⁴⁰¹

6.8.2. Prognóstico

É difícil estimar a incidência e a prevalência de miocardite na faixa etária pediátrica é devido ao amplo espectro de sintomas, que pode variar desde um quadro viral leve sem comprometimento hemodinâmico até um quadro de IC congestiva, com disfunção ventricular, arritmias e morte súbita.^{164,402-405} Como os sintomas, muitas vezes, são inespecíficos, um significativo número de casos não é diagnosticado, o que dificulta a caracterização da real incidência e prognóstico. Entretanto, é a principal etiologia da miocardiopatia dilatada em crianças.

Com a melhora das unidades de terapia intensiva, incluindo a possibilidade de suporte mecânico à circulação, o prognóstico de crianças de todas as faixas etárias tem melhorado, com possibilidade de recuperação completa mesmo de casos com doença fulminante.⁴⁰²

Os principais desfechos em paciente pediátricos incluem recuperação completa, progressão para miocardiopatia dilatada e morte ou transplante cardíaco.⁴⁰⁵

Acredita-se que, em crianças com miocardite viral, o prognóstico tende a ser melhor do que nas miocardiopatias dilatadas. A sobrevida de pacientes pediátricos com miocardite

pode ser de até 93%. Entretanto, um estudo multicêntrico englobando todas as faixas etárias demonstrou que existe uma significativa mortalidade em neonatos e lactentes. A sobrevida nessa faixa etária foi de 33% a 45%, e a melhora clínica, de 23% a 32%. Em crianças entre 1 e 18 anos, a sobrevida foi melhor, em torno de 78% e 80%, e a melhora clínica, entre 46% e 67%.⁴⁰⁶ Em um estudo recente do Pediatric Cardiomyopathy Registry (PCMR), crianças com miocardite confirmada por biópsia tiveram uma sobrevida de 75% em 3 anos, e 54% do grupo normalizaram as dimensões e função ventricular, e apenas 20% permaneceram com anormalidades ecocardiográficas.⁴⁰⁴

Em outro estudo com 28 pacientes com diagnóstico de miocardite, foi observado que apenas 17 sobreviveram e tiveram alta hospitalar, com vários graus de melhora da função cardíaca. Os demais 11 pacientes evoluíram para IC refratária, sendo necessário transplante cardíaco em sete casos, e ocorreu óbito em quatro casos. Preditores de mau prognóstico foram: fração de ejeção abaixo de 30%, fração de encurtamento abaixo de 15%, dilatação ventricular esquerda, regurgitação mitral moderada a severa.⁴⁰⁶

Várias séries de casos envolvendo crianças que necessitaram de suporte mecânico à circulação por miocardite reportam taxa de sobrevida entre 67% e 83%. Para 21 pacientes com suporte mecânico com Berlin Heart Excor por miocardite ou miocardiopatia dilatada, 90% sobreviveram com alta hospitalar.⁴⁰⁷

O prognóstico em miocardite comprovada por BEM depende da gravidade dos sintomas, da classificação histológica e biomarcadores. Miocardite aguda fulminante é associada com melhor sobrevida. Miocardite por células gigantes, apesar de rara, é associada com mau prognóstico, com uma sobrevida média de 5,5 meses, com uma taxa de mortalidade ou transplante de 89%.⁴⁰⁶

Miocardite contribui para pelo menos 50% das miocardiopatias dilatadas na infância. O desfecho de pacientes com

miocardite viral é melhor que aqueles com miocardiopatia dilatada. Por esse motivo, deve-se sempre suspeitar de miocardite, instituir medidas de suporte precocemente, evitando que um paciente com miocardite seja encaminhado à lista de transplante sem a chance de recuperação. A indicação

de transplante na miocardite só deve ser considerada quando a recuperação for desfavorável, apesar do manejo terapêutico adequado (Tabela 36).

A utilização de imunoglobulina (IVIG) tem se tornado parte do tratamento imunomodulatório em crianças com miocardite

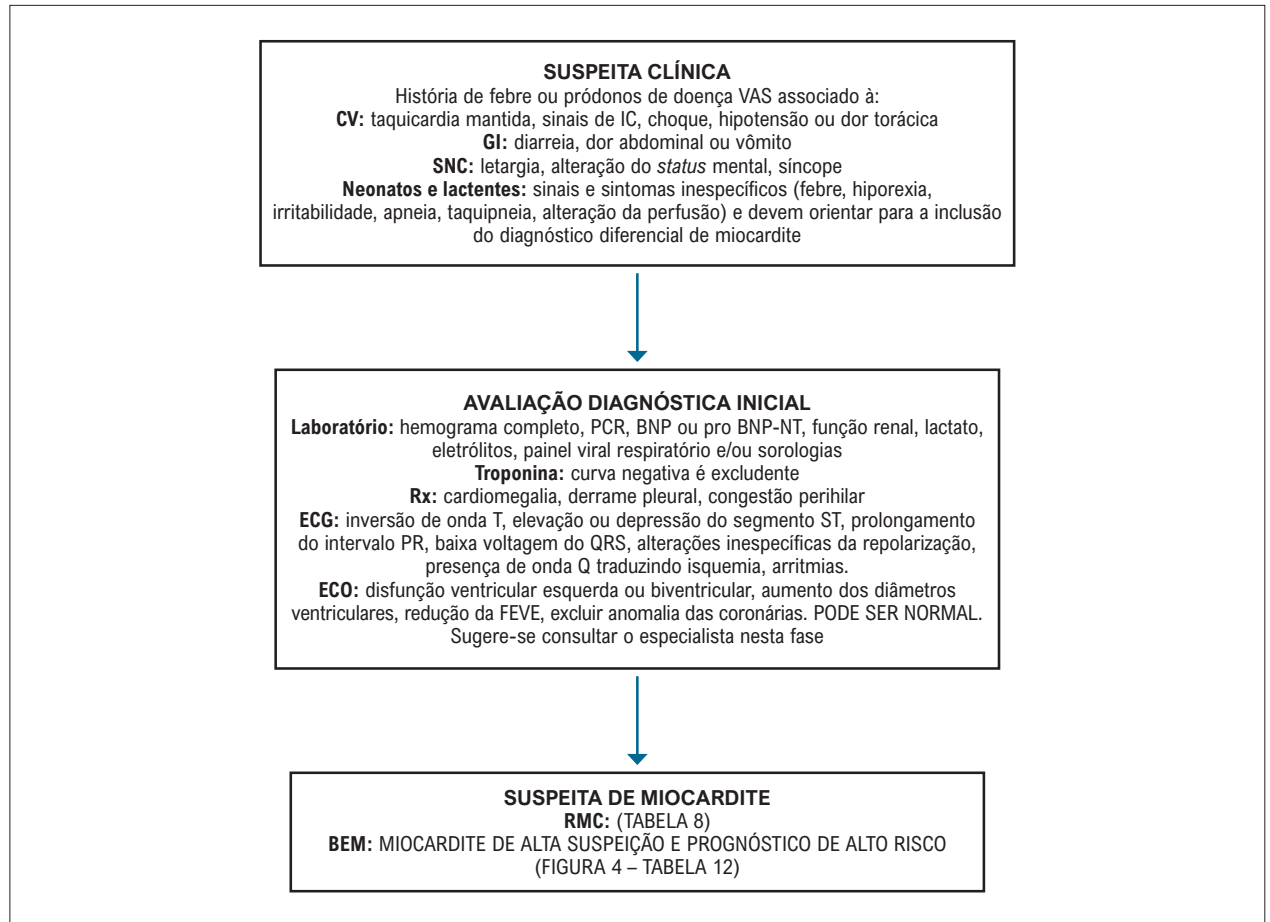


Figura 15 – Fluxograma de suspeita e investigação das miocardites em crianças e adolescentes.

BEM: biópsia endomiocárdica; BNP: peptídeo natriurético tipo B; CV: cardiovascular; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; GI: gastrointestinal; IC: insuficiência cardíaca; PCR: proteína C reativa; RMC: ressonância magnética cardíaca; SNC: sistema nervoso central.

Tabela 36 – Principais informações sobre miocardites na criança e no adolescente

Miocardites na criança e no adolescente
Os principais desfechos incluem: recuperação completa, progressão para miocardiopatia dilatada e morte ou transplante cardíaco
Imunoglobulina endovenosa tem se tornado uma prática no tratamento das miocardites, porém o seu efeito na função cardíaca ainda não está completamente esclarecido
O espectro de manifestações clínicas da miocardite é muito amplo, desde um quadro viral leve até insuficiência cardíaca congestiva com choque cardiogênico com necessidade de suporte inotrópico ou mecânico à circulação
Apesar de a biópsia miocárdica ser considerada padrão-ouro para o diagnóstico de miocardite, em crianças, o risco de eventos adversos varia de 1% a 5% (taquiarritmias, hipotensão pela anestesia, alterações isquêmicas, perfuração ventricular). Portanto, essa prática não tem sido adotada de rotina ⁵
Fração de ejeção <42% e troponina elevada ao diagnóstico têm maior associação com mortalidade
Pacientes que sobrevivem à fase aguda têm um desfecho tardio melhor que aqueles que têm um quadro mais insidioso
Miocardite é a principal etiologia da miocardiopatia dilatada na infância

aguda em muitos centros, na dose *standard* de 2g/kg em 24 horas. Essa prática tem sido instituída desde a clássica publicação de Drucker et al., em 1994.¹⁶⁴ Foi demonstrada uma tendência à recuperação da função ventricular naqueles que receberam imunoglobulina. Em uma coorte de 94 pacientes com miocardiopatia de início recente, IVIG foi administrada em 22% dos pacientes, e o seguimento de 5 anos demonstrou uma maior taxa de recuperação quando comparados com os demais pacientes que não receberam imunoglobulina.⁴⁰⁸

Em um estudo realizado em Taiwan com 94 pacientes, a avaliação da curva ROC identificou que a fração de ejeção <42% (sensibilidade 86,7% e especificidade de 82,8%) e a dosagem de troponina I >45ng/mL (sensibilidade de 62,6% e especificidade de 91%) tiveram a maior associação com mortalidade.⁴⁰³

Vários estudos demonstraram que os pacientes que sobrevivem à fase aguda inicial têm um desfecho mais favorável a longo prazo, ao contrário daqueles com doença mais insidiosa.

Evidência histológica de miocardite como causa de miocardiopatia dilatada tem sido considerada um indicador prognóstico positivo para recuperação, com chances de cura entre 50% e 80% em 2 anos.⁴⁰² Da mesma forma, a evolução para IC crônica com necessidade de transplante cardíaco pode ocorrer tardiamente mesmo após a melhora clínica inicial.

6.9. Miocardites com Envolvimento Pericárdico

6.9.1. Diagnóstico e Tratamento

Miocardites e pericardites são doenças que, com frequência, se apresentam associadas na prática clínica e representam diferentes espectros dentro do grupo das síndromes inflamatórias miopericárdicas (Tabela 37).^{409,410} Isso se deve ao fato de ambas as doenças apresentarem agentes etiológicos comuns (especialmente virais).⁴¹¹ No entanto, raramente o acometimento miocárdico e pericárdico ocorre na mesma intensidade. O mais comum é haver predomínio da miocardite (perimiocardite) ou da pericardite (miopericardite).⁴¹² A distinção entre as diferentes formas de apresentação é relevante por ter impacto no prognóstico e tratamento. A miopericardite usualmente tem boa evolução, sem IC ou pericardite constritiva.⁴¹³⁻⁴¹⁶ No cenário da miocardite aguda, o acometimento pericárdico (perimiocardite) tem importância prognóstica. No estudo de Di Bella et al.,⁴¹⁷ que avaliou uma coorte de 467 pacientes com miocardite aguda viral/idiopática diagnosticada pela RMC, observou-se que aproximadamente 24% dos pacientes tinham acometimento pericárdico. Além disso, a presença de pericardite aumentou em 2,5 vezes o risco

de eventos cardíacos (desfecho combinado de morte, transplante cardíaco, implante de CDI, hospitalização por IC descompensada).⁴¹⁶

O diagnóstico de miocardite associada à pericardite aguda deve ser suscitado nos pacientes que apresentam diagnóstico de miocardite e pelo menos dois dos seguintes critérios: dor torácica de caráter pleurítico, que pode ser difícil de identificar pela presença de dor pelo acometimento miocárdico; atrito pericárdico; alterações eletrocardiográficas sugestivas de pericardite com infra do segmento PR e supra de ST difuso com a concavidade para cima; derrame pericárdico novo ou piora do preexistente. O laboratório geralmente revela leucocitose com predomínio de linfócitos (nos quadros virais) e elevação da PCR e velocidade de hemossedimentação (VHS). A RMC é o exame não invasivo com melhor acurácia para avaliação de acometimento pericárdico no paciente com miocardite.^{409,417} O exame revela a presença de inflamação, espessamento, derrame e massas no pericárdio, e está indicado em todo os casos com dúvida diagnóstica (grau de recomendação I, nível de evidência C).^{409,418}

No paciente com miocardite e acometimento pericárdico, o tratamento deve seguir as recomendações para tratamento da miocardite e depende essencialmente da causa de base. Nos casos virais/idiopáticos sem disfunção ventricular, o uso de AINES para controle da lesão pericárdica deve ser considerado com cautela, em doses reduzidas, uma vez que, em estudos experimentais, os AINES revelaram aumento de mortalidade e piora da inflamação miocárdica.^{411,419,420}

6.10. Miocardite Simulando Infarto Agudo do Miocárdio

Estudos anteriores indicaram que 2,6% a 25% dos pacientes com suspeita de IAM revelaram-se como IAM sem doença arterial coronariana obstrutiva (MINOCA; do inglês, *myocardial infarction with non-obstructive coronary artery*). Existem várias etiologias que podem ser atribuídas aos indivíduos com suspeita de IAM, mas com angiogramas sem lesões culpadas, dentre as quais miocardite aguda tem sido reconhecida como um fator particularmente importante.⁴²¹

É comum que as apresentações clínicas típicas do IAM, como dor no peito, elevação do segmento ST e marcadores séricos incrementais, apareçam em pacientes diagnosticados com miocardite.^{422,423}

Além disso, no cenário clínico de doença aguda com elevação de troponina, pode ser clinicamente desafiador diferenciar um IAM tipo 2 de causas de lesão miocárdica sem isquemia, principalmente a miocardite. O IAM tipo 2 é aquele secundário à isquemia devido ao aumento da demanda de oxigênio ou diminuição da oferta, causado, por exemplo, por espasmo da artéria coronária, embolia coronária, anemia, arritmias, hipertensão ou hipotensão.⁴²⁴

Tabela 37 – Recomendação de avaliação nos casos de miocardite com suspeita de acometimento pericárdico

Indicação	Classe	Nível de evidência
No paciente com miocardite aguda com suspeita de acometimento pericárdico, a ressonância magnética cardíaca é indicada para elucidação diagnóstica nos casos duvidosos	I	C

O termo *isquemia miocárdica* é utilizado quando há evidências de valores elevados de troponina com pelo menos um valor acima do limite superior de referência (URL) do percentil 99. O termo *injúria miocárdica* é considerado se houver aumento e/ou queda dos valores de troponina. O diagnóstico de IAM é específico quando há lesão miocárdica aguda associado à evidência clínica de isquemia miocárdica aguda, exigindo tanto detecção de um aumento e/ou queda dos valores de troponina e a presença de pelo menos uma das seguintes condições: sintomas de isquemia miocárdica, alterações isquêmicas novas no ECG, desenvolvimento de ondas Q patológicas, evidência de imagem de nova perda de miocárdio viável ou de novas anormalidades do movimento da parede em um padrão consistente com um quadro isquêmico e/ou identificação de trombo coronário por angiografia ou autópsia.⁴²⁴

As principais entidades clínicas que podem simular um IAM com supradesnível do segmento ST são: miocardite/pericardite, cardiomiopatia de Takotsubo, síndromes da onda J (usado para descrever tanto a síndrome de Brugada quanto a síndrome de repolarização precoce), anormalidades secundárias da repolarização (como bloqueio de ramo esquerdo, marca-passo ventricular e hipertrofia ventricular), distúrbios eletrolíticos (hipercalcemia e hipercalcemia) e outras causas não isquêmicas (como síndrome de Wolff-Parkinson-White, embolia pulmonar, hemorragia intracraniana, hipotermia e pós-parada cardiorrespiratória), porém as alterações eletrocardiográficas evolutivas podem ajudar na diferenciação, além das diferenças nas histórias clínicas.⁴²⁵

A caracterização tecidual *in vivo* com RMC permite a identificação de edema/inflamação nas síndromes coronarianas agudas/miocardite e diagnóstico de doenças crônicas e condições fibróticas (p. ex., em cardiomiopatias hipertróficas e dilatadas, estenose aórtica e amiloidose).⁴²⁵ Na doença não isquêmica, o padrão e a distribuição do realce tardio (LGE; do inglês, *late gadolinium enhancement*) podem oferecer pistas sobre etiologia e significado prognóstico.⁴²⁵ A miocardite geralmente causa cicatrizes subepicárdicas/mesocárdicas, geralmente (embora nem sempre) em uma distribuição não coronariana, poupando o subendocárdio.^{426,427}

Na miocardite, a imagem ponderada em T2 também pode identificar regiões de inflamação, caracteristicamente, em uma distribuição não coronariana. Por outro lado, o mapeamento T1 paramétrico está também disponível, fornecendo avaliação quantitativa e objetiva do edema/inflamação (p. ex., no IAM/miocardite).^{426,427} Existe uma interação dinâmica entre inflamação e fibrose em vários precursores de IC, como IAM e miocardite. O diagnóstico precoce de IC com biomarcadores e imagem é fundamental; enquanto a RMC é útil para avaliar a extensão da lesão, medições seriadas de biomarcadores indicam se inflamação e fibrose são progressivas.⁴²⁷

Clinicamente, caso de miocardite simulando IAM é extremamente complexo para os médicos fazerem um diagnóstico preciso. A definição da anatomia coronariana é mandatória, seja com a coronariografia ou com a angiotomografia de coronárias. Além disso, um diagnóstico correto de miocardite, por si só, é um desafio devido a padrões não específicos de sua apresentação clínica e a falta de um método de diagnóstico preciso e confiável. Embora

seja recomendada a realização de BEM nas diretrizes como método ideal, o diagnóstico de miocardite na prática rotineira é geralmente baseado em considerações abrangentes do histórico médico dos pacientes, manifestações clínicas e exames complementares, dentre os quais a RMC, que tem vantagem significativa na detecção de anormalidades do miocárdio e na discriminação precisa de pacientes com miocardite daqueles com IAM verdadeiro.^{421-423,425-427} Na Figura 16, sugerimos um fluxograma de avaliação de paciente com IAM *versus* miocardite.

7. Cardite Reumática

Em 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a endemia de febre reumática em países de baixa renda e orientou ação global focada em prevenção, diagnóstico e profilaxia secundária.⁴²⁸ A febre reumática é uma doença bifásica, cujo surto agudo manifesta-se com variáveis combinações de artrite, cardite, coreia, lesões cutâneas e subcutâneas, e a miocardite ocorre em mais de 50% dos pacientes.⁴²⁹ Cerca de 5% dos pacientes com miocardite reumática aguda apresentam manifestação clínica significativa que motivam atendimento médico e até 50% dos pacientes com cardite aguda evoluem para cardiopatia reumática crônica (fase tardia), caracteristicamente valvopatia mitral e/ou aórtica.^{430,431} A prevalência de cardite reumática em nosso meio não é conhecida, mas várias informações evidenciam que se trata de condição frequente e subdiagnosticada. Em 2013, o Sistema

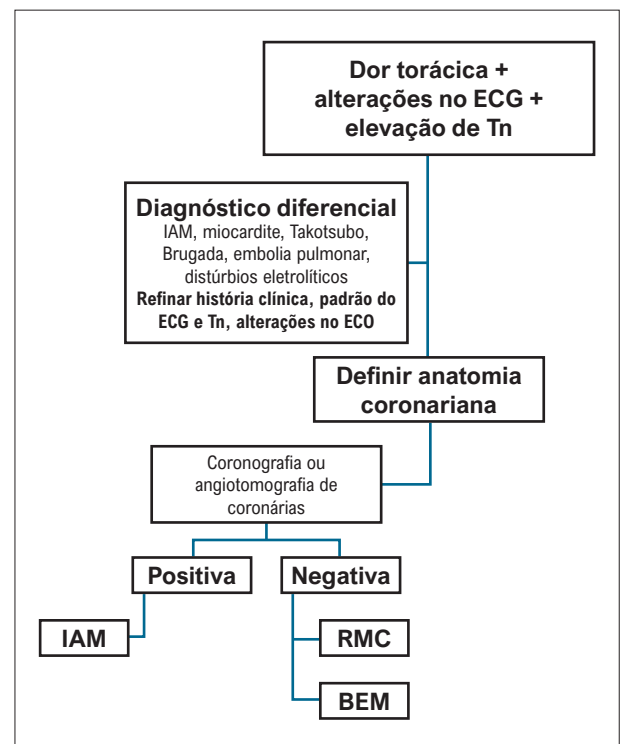


Figura 16 – Diagnóstico diferencial de dor torácica: IAM versus miocardite. BEM: biópsia endomiocárdica; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; IAM: infarto agudo do miocárdio; RMC: ressonância magnética cardíaca; Tn: troponina.

Diretrizes

Único de Saúde (SUS) brasileiro informou que ocorreram 5.169 hospitalizações relacionadas à febre reumática aguda.⁴³² Estima-se que, atualmente, cerca de 40 milhões de pessoas ao redor do mundo tenham cardiopatia reumática crônica e que essa doença leve a aproximadamente 300.000 mortes por ano.⁴³³ Um estudo brasileiro realizado no estado de Minas Gerais, em 5.996 estudantes de 21 escolas, encontrou 0,42% de prevalência de cardiopatia reumática crônica, número 2 a 10 vezes maior à média documentada em países desenvolvidos.⁴³⁴

A suspeita de cardite reumática deve ser feita concomitante à suspeita de surto agudo de febre reumática, inicialmente por meio da aplicação dos critérios de Jones, que foram revisados em 2015.⁴³⁵ Recomenda-se estratificar epidemiologicamente o risco de causa reumática, sendo considerados de alto risco pacientes oriundos de regiões cuja incidência de febre reumática é maior que 2 por 100 mil escolares (5 a 14 anos) por ano, ou prevalência de sequela valvar reumática maior que 1 por 1.000 pessoas por ano. Estima-se que grande parte da população brasileira resida em regiões com essas características. Também houve inclusão de critérios ecocardiográficos e expansão da utilização dos critérios para diagnóstico de recidiva⁴³⁶ (Tabela 38). Portanto, a etiologia reumática deve ser considerada em pacientes com cardite em nosso meio, principalmente jovens, em regiões de baixa renda e/ou com antecedente de valvopatia reumática.

Quando há documentação de surto agudo de febre reumática ou manifestação clínica de IC, é fundamental a busca ativa por cardite reumática. A cardite reumática é uma pancardite, acometendo em grau variável pericárdio, miocárdio e endocárdio, sendo esta a principal manifestação: valvulite

aguda – presente em 90% dos casos, caracteristicamente por valvopatia regurgitativa aguda mitral e/ou aórtica.⁴³⁷ Quando há sintomas, o principal mecanismo é a valvopatia aguda (preferencialmente mitral) e, menos frequente e com menos intensidade, miocardite e pericardite.⁴³⁸ Portanto, o foco inicial da investigação é a detecção da valvopatia, podendo ser reconhecida por exame físico, mas é mandatória a realização ecocardiográfica, inicialmente transtorácica, reservando-se a avaliação transesofágica para situações infrequentes de janela inadequada.⁴³⁹ O ECG de 12 derivações, além do alargamento do intervalo PR, pode demonstrar QT longo e alterações compatíveis com pericardite e sobrecarga de câmaras esquerdas.⁴⁴⁰ Habitualmente, não há elevação de troponina e CKMB, indicando que o dano miocárdico é pequeno.^{431,441} A radiografia de tórax pode ser útil em documentar cardiomegalia e congestão.⁴⁴² Após essa avaliação inicial, a hipótese diagnóstica pode ser:^{443,444}

- Cardite subclínica: exame clínico sem alterações de alerta, ECG apenas com intervalo PR prolongado e/ou ecodopplercardiograma evidenciando regurgitação leve mitral e/ou aórtica
- Cardite leve: taquicardia desproporcional à febre, sopro regurgitativo identificável, ECG apenas com intervalo PR prolongado, radiografia de tórax sem alterações de alerta e ecodopplercardiograma evidenciando regurgitação leve a moderada mitral e/ou aórtica
- Cardite moderada: critérios da cardite leve associados a sintomas leves de IC e/ou QT longo e/ou cardiomegalia e congestão na radiografia e/ou dilatação leva a moderada de câmaras esquerdas

Tabela 38 – Critérios de Jones modificados em 2015

Primeiro surto de febre reumática	Recidiva de febre reumática
2 critérios maiores; ou 1 critério maior e pelo menos 2 menores	2 critérios maiores; ou 1 critério maior e pelo menos 2 menores; ou 3 critérios menores
População de baixo risco (<2/100.000 casos de febre reumática aguda por anos e <1/1.000 casos de sequela valvar reumática por ano)	População de risco moderado/alto risco (>2/100.000 casos de febre reumática aguda por anos e >1/1.000 casos de sequela valvar reumática por ano)
Critérios maiores	Critérios maiores
– Cardite (clínica ou subclínica)	– Cardite (clínica ou subclínica)
– Artrite (apenas poliartrite)	– Artrite (apenas poliartrite, poliartralgia e/ou monoartrite)
– Coreia	– Coreia
– Eritema marginado	– Eritema marginado
– Nódulo subcutâneo	– Nódulo subcutâneo
Critérios menores	Critérios menores
– Poliartralgia	– Monoartralgia
– Febre (maior ou igual 38,5°C)	– Febre (maior ou igual 38°C)
– Elevação de VHS (>60 mm na primeira hora) e/ou PCR maior que o limite superior de referência)	– Elevação de VHS (>60 mm na primeira hora) e/ou PCR maior que o limite superior de referência)
– Intervalo PR prolongado corrigido para idade (quando não houver cardite)	– Intervalo PR prolongado corrigido para idade (quando não houver cardite)
Evidência de infecção prévia pelo <i>Streptococcus</i> B-hemolítico do grupo A (cultura positiva de orofaringe; teste rápido positivo; escarlatina; títulos elevados de anticorpos antiestreptocócicos)	Evidência de infecção prévia pelo <i>Streptococcus</i> B-hemolítico do grupo A (cultura positiva de orofaringe; teste rápido positivo; escarlatina; títulos elevados de anticorpos antiestreptocócicos)

PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

- d) Cardite grave: sintomas limitantes de IC com regurgitação valvar importante e/ou cardiomegalia importante e/ou disfunção ventricular sistólica.

Dessa forma, a miocardite reumática, em si, é pouco exuberante, deve ser suspeitada quando há critérios para cardite reumática, IC manifesta, sem valvopatia aguda anatomicamente importante. Nessa situação, também é fundamental a avaliação minuciosa de possível diagnóstico diferencial de miocardite.

Pacientes com quadros leves, moderados e graves devem ter continuação da investigação diagnóstica com exames de imagem. A cintilografia com Gálio-67 apresenta alta sensibilidade e especificidade, é o exame mais estudado e deve ser o primeiro a ser realizado.^{445,446} Cintilografia antimiosina é menos sensível, assim como o PET scan, sendo ambos opções em indisponibilidade do Gálio, ou quando há evidência de outros diagnósticos diferenciais.^{447,448} A RM carece de trabalhos específicos para febre reumática, ainda mais que o acometimento é prioritariamente valvar, sendo mais um exame útil em diagnósticos diferenciais.⁴⁴⁹ A BEM apresenta baixa sensibilidade, porém altíssima especificidade, sendo o achado de nódulos de Aschoff patognômico de miocardite reumática. Sua indicação é em casos graves e refratários⁴⁵⁰ (Tabela 39).

Para todos os pacientes com cardite reumática, apesar de se tratar de resposta imune tardia, recomenda-se erradicação estreptocócica.⁴⁵¹ O tratamento da forma subclínica e leve implica controle dos sintomas associados ao surto agudo e monitoramento da evolução. A forma moderada e grave implica uso de corticosteroides, inicialmente via oral, e pulsoterapia se refratariedade.⁴⁵²⁻⁴⁵⁵ Medicações como iECA, furosemida, espironolactona e digoxina devem ser usadas se IC manifesta.⁴⁵⁰ A refratariedade implica ponderar tratamento cirúrgico valvar na fase aguda (Tabela 40).⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁷

8. Miocardites por Doenças Autoimunes

O envolvimento cardíaco nas doenças autoimunes pode incluir pericárdio, miocárdio, endocárdio, valvas e coronárias. Dentre as entidades, merecem destaque em relação à miocardite, a sarcoidose, a miocardite de células gigantes, a doença de Behçet, a granulomatose eosinofílica com poliangite, o LES, a esclerodermia e a artrite reumatoide. Existe uma evidente limitação em relação ao diagnóstico de miocardite e sua prevalência nas doenças autoimunes, porém devemos considerar essa possibilidade quando da presença de sinais e sintomas sugestivos de acometimento cardíaco, quer seja com arritmias, síncope, IC, dor torácica e elevação de marcadores de necrose miocárdica, especialmente em pacientes com antecedente de doença autoimune ou quando existe acometimento cardíaco associado a sintomas de inflamação atingindo outros sistemas.

A elevação de marcadores inflamatórios inespecíficos, incluindo PCR/VHS e de lesão miocárdica, como troponina e BNP, habitualmente está presente, porém sem especificidade. ECG e ECO devem ser realizados para todos os pacientes com doenças autoimunes na suspeita de acometimento cardíaco.^{12,188} A RM pode ser utilizada como método sensível e específico para avaliação de miocardite, além de ampliar o raciocínio em relação a diagnósticos diferenciais.^{458,459} Outro método não invasivo tem sido o PET, especialmente em situações de suspeita de sarcoidose.²⁴³ A solicitação de marcadores de autoimunidade, como FAN, fator reumatoide e ANCA, deve ser considerada e orientada pela suspeita clínica.⁴⁶⁰ A BEM é o padrão-ouro para o diagnóstico de miocardite, quer seja por doenças autoimunes ou outras etiologias; mediante utilização de técnicas além da histologia, consegue diferenciar o acometimento infeccioso em relação ao não infeccioso; além disso, pode identificar a

Tabela 39 – Exames diagnósticos para cardite reumática

Indicações	Classe	Nível de evidência
Eletrocardiograma 12 derivações	I	B ⁴⁴⁰
Radiografia de tórax	I	C ⁴⁴²
Ecodopplercardiograma transtorácico	I	B ^{436,439}
Ecodopplercardiograma transesofágico em situações de dificuldade de visualização transtorácica	I	C ^{436,439}
VHS e PCR (ver critérios de Jones)	I	B ⁴³⁶
Antiestreptolisina O (ver critérios de Jones)	I	C ⁴³⁶
Antidexirribonuclease B com alternativa à antiestreptolisina O	Ila	C ⁴³⁵
Alfa-1 glicoproteína ácida para monitoramento da atividade inflamatória	Ila	C ⁴⁴⁴
Eletroforese de proteína (alfa-2 globulina) para monitoramento da atividade inflamatória	Ila	C ⁴⁴⁴
Troponina como critério diagnóstico	Ilb	B ^{431,441}
Cintilografia com Gálio-67	Ila	B ^{445,446}
PET ¹⁸ F-FDG CT	Ilb	B ⁴⁴⁸
Ressonância cardíaca	Ilb	C ⁴⁴⁹
Biópsia endomiocárdica	Ilb	C ^{444,450}

PCR: proteína C reativa; PET ¹⁸F-FDG: tomografia por emissão de pósitrons ¹⁸F-fluorodesoxiglicose; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Diretrizes

Tabela 40 – Tratamento da cardite reumática

Indicações	Classe	Nível de evidência
Erradicação do <i>Streptococcus</i> B-hemolítico do grupo A: – Penicilina G benzatina 1.200.000 UI IM profunda dose única para maiores que 20kg – Penicilina G benzatina 600.000 UI IM profunda dose única para menores que 20kg – Amoxicilina 50mg/kg/dia (máximo 1.500mg) dividida em 3 doses, por 10 dias – Para alérgicos à penicilina – eritromicina 40mg/kg/dia (máximo 1.000mg) dividida em 4 doses, por 10 dias	I	C ^{444, 451}
Repouso, se caso moderado ou grave	IIa	C ⁴⁴⁴
Hospitalização para controle de sintomas em cardite moderada a grave	IIa	C ⁴⁴⁴
Prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia (máximo 50mg) via oral, pode ser dividida em 2 a 3 doses diárias, mantendo por 15 dias, com redução posterior semanal de 20% da dose em casos subclínicos a leves. Tempo total de 4 a 8 semanas.	IIb	B ^{444, 452, 453}
Ácido acetilsalicílico 100mg/kg (máximo 3 a 4g) dividido em 4 doses ou Naproxeno 20mg/kg (máximo 1.000mg) dividido em 2 doses para casos subclínicos com artrite e/ou pericardite associada. Tempo total de 2 semanas.	I	B ^{444, 453}
Prednisona 1 a 2 mg/kg/dia (máximo 60mg) via oral, pode ser dividida em 2 a 3 doses diárias, mantendo por 15 dias, com redução posterior semanal de 20% da dose em casos moderados a graves. Tempo total em torno de 12 semanas.	I	B ^{444, 452, 453}
Metilprednisolona 30mg/kg/dia em ciclos semanais em casos graves e refratários ao tratamento inicial.	IIb	B ^{454, 455}
Na presença de sinais/sintomas de disfunção ventricular, tratamento medicamentoso da IC com diurético e drogas com atuação neuro-hormonal	I	C ⁴⁵⁰
Cirurgia cardíaca valvar em casos graves e refratários: – Plástica valvar mitral com técnica que permita crescimento anel – Prótese mecânica aórtica preferencial	I	B ^{456, 457}

IC: insuficiência cardíaca.

presença de vasculite ou outras doenças miocárdicas não inflamatórias.¹⁵¹ O tratamento da miocardite pelas doenças autoimunes foi discutido em outra sessão deste documento.

9. Manejo das Arritmias Cardíacas na Miocardite

9.1. Avaliação Não Invasiva e Invasiva das Arritmias na Fase Aguda e Crônica das Diversas Causa das Miocardites

As arritmias cardíacas são manifestações relativamente frequentes no paciente com miocardite, podendo ocorrer em qualquer fase da doença. Os mecanismos arritmogênicos estão direta ou indiretamente relacionados ao grau de agressão inflamatória miocárdica.⁵⁵

Na fase aguda pela agressão viral e da resposta inflamatória, temos miocitólise associada à fibrose, que promovem a hiperatividade do sistema simpático e disfunção dos canais iônicos, especialmente na regulação do cálcio, criando o substrato eletrofisiológico para geração de arritmias.⁴⁶¹ Quanto maior o dano celular e o grau de comprometimento inflamatório, maior a probabilidade de ocorrência de arritmias ventriculares, sendo a reentrada o principal mecanismo arritmogênico.

Um amplo espectro de bradiarritmias e taquiarritmias ocorre no contexto da miocardite. BAV, alterações da repolarização ventricular e o prolongamento do intervalo QT são achados comuns na fase aguda da doença. Fibrilação atrial

e taquicardias atriais também podem estar presentes no curso da miocardite aguda ou na fase crônica.

As arritmias ventriculares podem se manifestar através de extrassístoles e/ou taquicardias ventriculares. Estas podem ter um caráter monomórfico ou polimórfico e apresentarem-se de forma não sustentada ou sustentada (duração ≥ 30 segundos).

Os sintomas variam de acordo com a forma de apresentação da arritmia, o estado hemodinâmico e o grau de disfunção ventricular esquerda, podendo se manifestar por meio de palpitações, taquicardias, síncope ou morte súbita.

Os métodos diagnósticos diretos utilizados para avaliação não invasiva das arritmias são o ECG basal de 12 derivação, a eletrocardiografia ambulatorial contínua por 24 ou 48 horas (sistema *Holter*) e o monitoramento de eventos (sistema *Loop*).

O ECG é geralmente alterado nos pacientes com miocardite, porém tais achados apresentam baixa sensibilidade e especificidade.⁴⁶² Ukena et al.⁹⁴ relataram que a duração prolongada do complexo QRS é um preditor independente para morte cardíaca ou transplante cardíaco em pacientes com suspeita de miocardite. O prolongamento do intervalo QTc acima de 440 ms, o desvio do eixo QRS e a presença de ectopias ventriculares, presentes no curso da miocardite, não parecem ser preditores independentes de pior prognóstico. O ECG é uma ferramenta de grande utilidade na detecção de bradiarritmias e taquiarritmias que se apresentam de forma sustentada.

Para documentação das arritmias que apresentam um caráter paroxístico, o monitoramento de eletrocardiografia

ambulatorial pode ser utilizado. A duração do monitoramento depende da frequência dos sintomas e quanto mais esporádico mais difícil a sua documentação.

Através da eletrocardiografia ambulatorial por 24 horas (*Holter*), é possível a documentação de arritmias e anormalidades da condução atrioventricular. O *Holter* também nos auxilia na análise da distribuição nictemeral das arritmias, do sistema nervoso autônomo e do provável mecanismo eletrofisiológico.⁴⁶³ Recomendamos a realização do *Holter* 24 horas na fase hospitalar para avaliação de possíveis arritmias assintomáticas e anormalidades intermitentes da condução atrioventricular (Tabela 41). O *Holter* também pode ser recomendado na fase crônica da miocardite como método auxiliar para estratificação de risco de morte súbita.⁴⁶³

O real papel da avaliação invasiva por meio do estudo eletrofisiológico para estratificação do risco de morte súbita é ainda ponto de investigação em pacientes com miocardites. Um dos pontos a se considerar é que a reprodutibilidade de eventos arritmicos significativos deve variar de acordo com a etiologia e o tipo de acometimento miocárdico.⁴⁶⁴ Na sarcoidose cardíaca, por exemplo, encontramos alto grau de reprodutibilidade de eventos clínicos significativos com a estimulação elétrica programada, sendo esta útil na tomada de decisão. Nos pacientes que apresentaram taquicardia ventricular monomórfica não sustentada ou sustentada em algum momento da doença, importante realce tardio ou zonas de baixa voltagem ao estudo eletrofisiológico com mapeamento eletroanatômico parecem ter pior prognóstico, e estes achados podem auxiliar na estratificação do risco de morte súbita.⁴⁶⁵ Na ausência de dados específicos, recomenda-se a utilização cautelosa desse método de estratificação do risco de morte súbita nesses pacientes, especialmente nos assintomáticos.²⁵⁹

9.2. Tratamento de Arritmias e Prevenção da Morte Súbita na Fase Aguda e Subaguda

As arritmias podem estar associadas à miocardite principalmente na fase aguda, mas também na fase crônica, dependendo do grau de lesão tecidual, nos quais

se destacam a inflamação e a fibrose residual, mas com uma base fisiológica ampla^{466,467} (Tabela 42). Podem estar presentes em 33,7% dos casos internados por miocardite, se apresentando tanto por taqui, quanto bradiarritmias e estão associados a morbidades como hipertireoidismo, idade, obesidade, IC, desequilíbrio eletrolítico e doença valvar.⁹⁵ A preexistência de cardiomiopatias como displasia arritmogênica do VD e canalopatias preexistentes está também associada à ocorrência de arritmias durante inflamação miocárdica.^{468,469}

As bradiarritmias são geralmente associadas aos BAV, que podem ser de vários graus e ocorrem predominantemente na fase aguda; mesmo assim, são raras. Obongayo et al.⁹² observaram uma prevalência de 1,7% de BAV, sendo somente 1,1% de bloqueios avançados na fase intra-hospitalar de 31.760 pacientes internados com o diagnóstico de miocardite a partir do banco de dados do Nationwide Inpatient Survey dos EUA. Nos casos de BAV avançado de 3º grau, houve associação com maior morbidade e mortalidade.

A fibrilação atrial pode ocorrer em até 9% dos pacientes com miocardite aguda na fase hospitalar e se associa a maior mortalidade hospitalar (RC: 1,7 com IC 95% 1,1-2,7, $p = 0.02$); choque cardiogênico (RC: 1,9, com IC 95% 1,3-2,8, $p < 0.001$) e tamponamento cardíaco (RC: 5,6 com IC 95% 1.2-25.3, $p = 0.002$).⁴⁷⁰

As arritmias ventriculares, as mais associadas à probabilidade de morte súbita, podem corresponder até aproximadamente um quarto de todas as arritmias registradas em pacientes internados por miocardite, sendo a taquicardia ventricular a mais frequente.⁹⁵

O manejo das arritmias na fase aguda deve seguir o princípio de transitoriedade do processo, e as ectopias frequentes ou taquicardias não sustentadas não devem ser tratadas por antiarrítmicos específicos, exceto o betabloqueador, quando indicado. O uso do marca-passo temporário pode ser utilizado em BAV avançados nesta fase, e a indicação de marca-passo definitivo ou cardiodesfibrilador implantado deve seguir as indicações convencionais (Tabela 43).

Tabela 41 – Recomendações para a avaliação de arritmias na miocardite aguda

Indicação	Classe	Nível de evidência
<i>Holter</i> para pacientes de risco prognóstico intermediário e alto	I	C

Tabela 42 – Mecanismos potencialmente geradores de arritmia em pacientes com miocardites

Lesão viral direta, gerando lise celular miocárdica e resposta imune inata Persistência viral
Apoptose celular
Fibrose favorecendo mecanismos de reentrada Efeito pró-arritmico das citocinas
Alteração das <i>gap junctions</i> celulares Infarto por lesão microvascular

10. Avaliação Prognóstica e Seguimento

10.1. Marcadores de Prognóstico e Evolução

A miocardite se apresenta com ampla diversidade fenotípica. Grande parte de indivíduos com miocardite aguda, que se apresentam com cardiomiopatia dilatada aguda, evoluem com melhora do quadro em poucos dias.¹⁴ Relatos de séries apresentam valores entre 10% e 20% de eventos cardiovasculares sérios a longo prazo e risco de recaída de 10%.¹⁰⁹

Inúmeros fatores têm sido envolvidos no prognóstico, quer sejam clínicos, quer sejam laboratoriais. A manutenção da função ventricular preservada durante o quadro agudo tem sido repetidamente relacionada com melhora espontânea sem sequelas.¹⁵ Outras análises registram que níveis reduzidos da pressão arterial e da frequência cardíaca, síncope, disfunção sistólica do ventrículo direito, pressão arterial pulmonar elevada assim como classe funcional avançada da New York

Heart Association devem ter papel importante.⁹⁴ A etiologia também tem se mostrado valorosa no espectro prognóstico. Portadores de miocardite linfocítica aguda, que mantiveram função ventricular preservada, evoluíram com melhora espontânea e sem sequelas. Em contraposição, o Myocarditis Treatment Trial registrou que pacientes com IC e FEVE inferior a 45% apresentaram mortalidade de 56% em 4 anos. A miocardite de células gigantes

e a eosinofílica evoluem de forma mais sombria.¹⁴ Portadores de miocardite fulminante apresentam dramático prognóstico a curto prazo; no entanto, quando sobreviventes, apresentaram melhor prognóstico que várias outras etiologias.^{17,98}

O ECG mostrou valor prognóstico em avaliação recente.⁴⁷¹ A RM, exame de destacado valor no cenário do diagnóstico da miocardite, já apresentou utilidade com o uso da técnica do realce tardio;¹⁰⁹ contudo, em mais recente publicação, não confirmou valor preditivo, seja na melhora da função ventricular ou na remodelação em avaliação a longo prazo.⁴⁷² Apesar do avanço no diagnóstico, o prognóstico continua sendo um desafio, provavelmente por inúmeros fatores conhecidos ou não. É possível considerar as causas que variam enormemente com suas peculiaridades, apresentação clínica, envolvimento imunológico e genético, entre outras.¹³⁷

10.2 Seguimento Ambulatorial nas Avaliações dos Métodos Complementares

O seguimento clínico acompanhado do ECG deve acontecer continuamente nos pacientes que já apresentaram o diagnóstico. Diante do valor inegável da função ventricular, exames de imagem devem ser incluídos. O ecocardiograma surge como alternativa útil e de mais fácil acesso, trazendo a informação mais relevante nesse cenário (Tabela 44).

Tabela 43 – Tratamento das arritmias e prevenção da morte súbita relacionadas à miocardite

Indicações	Classe	Nível de evidência
Tratamento com betabloqueador, espironolactona e sacubitril-valsartana para pacientes com disfunção sistólica de VE	I	C
Marca-passo provisório para bradiarritmias sintomáticas e/ou BAV avançado durante a fase aguda da miocardite	I	C
Terapia antiarrítmica com amiodarona na TVNS sintomática ou TV sustentada durante a fase aguda de miocardite	I	C
Implante de CDI na prevenção primária de MS em pacientes com cardiomiopatia dilatada na fase crônica (>6 meses), da miocardite com tratamento clínico otimizado CF II e III, FEVE ≤35% e expectativa de vida de pelo menos 1 ano	IIa	C
Indicação de CDI nas fases aguda e subaguda de miocardite (<6 meses)	III	C
Indicação de agentes antiarrítmicos para prevenção primária de arritmias cardíacas em pacientes com miocardite	III	C

BAV: bloqueio atrioventricular; CDI: cardiodesfibrilador implantável; CF: classe funcional; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; MS: morte súbita; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VE: ventrículo esquerdo..

Tabela 44 – Recomendações gerais de acompanhamento na miocardite^{473,474}

Indicações	Classe	Nível de evidência
Acompanhamento clínico com eletrocardiograma dos pacientes de baixo risco com 1, 3, 6 e 12 meses, e anualmente a seguir	I	C
Acompanhamento por ecocardiograma dos pacientes de baixo risco com 1, 6 e 12 meses, e anualmente a seguir	I	C
Avaliação clínica laboratorial em pacientes com risco intermediário e com <i>Holter</i> e exames de imagem aos 1, 3 e 6 meses (ecocardiograma e/ou ressonância de acordo com disponibilidade), e anualmente a seguir	I	C
Entre pacientes portadores de miocardite de alto risco, realizar acompanhamento clínico e laboratorial com <i>Holter</i> e exames de imagem com 15 dias, 1, 3 e 6 meses (ecocardiograma ou ressonância de acordo com a disponibilidade), e anualmente a seguir	I	C

Referências

1. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):245–74.
2. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis of sudden cardiac death victims: microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res*. 2001;50(2):290–300.
3. GBD 2013 Risk Factors Collaborators; Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800.
4. Felker GM, Hu W, Hare JW, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:270–283.
5. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867–76.
6. Kyto V, Sipilä J, Rautava P. Gender differences in myocarditis: A nationwide study in Finland. *Eur Heart J*. 2013(Suppl 1):3505.
7. Fairweather D, Cooper LT Jr, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(1):7–46.
8. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis-natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1860–6.
9. Saji T, Matsuura H, Hasegawa K, Nishikawa T, Yamamoto E, Ohki H, et al. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children. *Circ J*. 2012;76(5):1222–8.
10. Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart*. 2006;92(9):1269–73.
11. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1326–33.
12. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–48.
13. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiol Pathol*. 1985;1(1):3–14.
14. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res*. 2016;118(3):496–514.
15. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779–92.
16. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):887–93.
17. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):274–88.
18. Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtum U. A geographical mystery: do cardiotropic viruses respect national borders? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(1):82.
19. Costa EC, Santos SO, Sojo-Milano M, Amador EC, Tatto E, Souza DS, et al. Acute Chagas Disease in the Brazilian Amazon: Epidemiological and clinical features. *Int J Cardiol*. 2017;235:176–8. Doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.101
20. Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):428–41.
21. Cooper LT Jr. Giant cell and granulomatous myocarditis. *Heart Fail Clin*. 2005;1(3):431–7.
22. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzelring LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755–64.
23. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1749–55.
24. Tocchetti CG, Galdiero MR, Varricchi G. Cardiac Toxicity in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: It Is Now Time for Cardio-Immuno-Oncology. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1765–7.
25. Belkaya S, Kontorovich AR, Byun M, Mulero-Navarro S, Bajolle F, Cobat A, et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1653–65.
26. Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, Mestroni L, Camerini F, Mann JM, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1994;344(8925):773–7.
27. Cannata A, Artico J, Gentile P, Merlo M, Sinagra G. Myocarditis evolving in cardiomyopathy: when genetics and offending causes work together. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21 (Suppl B):B90–B95.
28. Malkiel S, Kuan AP, Diamond B. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol Med Today*. 1996;2(8):336–42.
29. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzales-Carillo J, Lopez-Cuenca D, Sanchez-Munoz JJ, Olivia-Sandoval MJ, et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):766–73.
30. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999;99(8):1091–100.
31. Maisch B, Noutsias M, Ruppert V, Richter A, Pankuweit S. Cardiomyopathies: classification, diagnosis, and treatment. *Heart Fail Clin*. 2012;8(1):53–78.
32. D’Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001;85(5):499–504.
33. Saraste A, Arola A, Vuorinen T, Kyto V, Kallajoki M, Pulkki K, et al. Cardiomyocyte apoptosis in experimental coxsackievirus B3 myocarditis. *Cardiovasc Pathol*. 2003;12(5):255–62.
34. Zhou F, Jiang X, Teng L, Yang J, Ding J, He C. Necroptosis may be a novel mechanism for cardiomyocyte death in acute myocarditis. *Mol Cell Biochem*. 2017;442(1):11–8.
35. Fairweather D, Rose NR. Cox sackievirus-induced myocarditis in mice: a model of autoimmune disease for studying immunotoxicity. *Methods*. 2007;41:118–22.
36. Kraft L, Erdenesukh T, Sauter M, Tschope C, Klingel K. Blocking the IL-1beta signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling. *Basic Res Cardiol*. 2019;114(6):11.
37. Afanasyeva M, Georgakopoulos D, Belardi DF, Bedja D, Fairweather D, Wang Y, et al. Impaired up-regulation of CD25 on CD4+ T cells in IFNgamma knockout mice is associated with progression of myocarditis to heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(1):180–5.
38. Klingel K, Hohenadl C, Canu A, Albrecht M, Seemann M, Mall G, et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistente heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(1):314–8.

39. Becher PM, Gotzheim F, Klingel K, Escher F, Blankenberg S, Westermann D, et al. Cardiac function remains impaired despite reversible cardiac remodeling after acute experimental viral myocarditis. *J Immunol Res*. 2017;2017:0 6590609
40. Epelman S, Liu PP, Mann DL. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):117-29.
41. Henke A, Huber S, Stelzner A, Whittom JL. The role of CD8+ T lymphocytes in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *J Virol*. 1995;69(11):6720-8.
42. Leipner C, Borchers M, Merkle I, Stelzner A. Coxsackievirus B3-induced myocarditis in MHC class II-deficient mice. *J Hum Virol*. 1999;2(2):102-14.
43. Rose NR. Myocarditis: infection versus autoimmunity. *J Clin Immunol*. 2009;29(6):730-7.
44. Błyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:64. doi: 10.3389/fcvm.2019.00064.
45. Mangini S, Higuchi Mde L, Kawakami JT, Reis MM, Ikegami RN, Palomino AP, et al. Infectious agents and inflammation in donated hearts and dilated cardiomyopathies related to cardiovascular diseases, Chagas' heart disease, primary and secondary dilated cardiomyopathies. *Int J Cardiol*. 2015;178:55-6.
46. Lv H, Havari E, Pinto S, Gottumukkala RV, Cornivelli L, Raddassi K, et al. Impaired thymic tolerance to alpha-myosin directs autoimmunity to the heart in mice and humans. *J Clin Invest*. 2011;121(4):1561-73.
47. Rosenstein ED, Zucker MJ, Kramer N. Giant cell myocarditis: most fatal of autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30(1):1-16.
48. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361(9363):1111-8.
49. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(3):747-60.
50. Ginsberg F, Parrillo JE. Eosinophilic myocarditis. *Heart Fail Clin*. 2005;1(3):419-29.
51. Taliercio CP, Olney BA, Lie JT. Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(7):463-8.
52. Spodick DH. Eosinophilic myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(10):996.
53. Narula N, McNamara DM. Endomyocardial biopsy and natural history of myocarditis. *Heart Fail Clin*. 2005;1(3):391-406.
54. Gallegos C, Rottmann D, Nguyen VQ, Baldassarre LA. Myocarditis with checkpoint inhibitor immunotherapy: case report of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance with pathology correlate. *Eur Heart J- Case Rep*. 2019;3(1):1-4.
55. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Olivei et al. I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100 (4 supl. 1):1-36.
56. Anzin Mi, Merlo M, Sabbadini G, Barbati G, Finocchiaro G, Pinamonti B, et al. Long-term Evolution and Prognostic Stratification of Biopsy-Proven Active Myocarditis. *Circulation*. 2013;126(12):2384-94.
57. Grun S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1604-15.
58. Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, et al. Diagnostic Performance of CMR Imaging Compared With EMB in Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2012;5(5):513-24.
59. Ferreira VM, Menger JS, Holmvang G, Kramer CM, Carbone L, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76.
60. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, et al. Suspected Chronic Myocarditis at Cardiac MR: Diagnostic Accuracy and Association With Immunohistologically Detected Inflammation and Viral Persistence. *Radiology*. 2008;246(2):401-9.
61. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1354-9.
62. Montera MW, Pereira Y, Silva EL, Takiya C, Mesquita ET. Accuracy of noninvasive methods to diagnose Chronic Myocarditis in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2011;(Suppl 10):S162-S165.
63. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, et al. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(6):e69-e92.
64. Ammirati E, Veronesi G, Bottiroli M, Wang DW, Cipriani M, Garascia A, et al. Update on acute myocarditis. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(6):370-9.
65. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri S, Pini D, Sormani P, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11):1088-99.
66. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other nonischemic causes of sudden cardiac death: a UK experience. *Heart*. 2006;92(3):316-20.
67. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust*. 2004;180(3):110-2.
68. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006;113(6):876-90.
69. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1388-98.
70. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart*. 1997;78(6):539-43.
71. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet*. 2012 February 25; 379(9817):738-47.
72. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Doswal 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.
73. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioini R, Thiene G. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart*. 2000;84(3):245-50.
74. Magnani JW, Danik HJ, Dec GW Jr, DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J*. 2006;151(2):463-70.
75. Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, Derosa FG, Lestuzzi C, Macor A, et al. Medical therapy of pericardial diseases: part I: idiopathic and infectious pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(10):712-22.
76. Kato S, Morimoto S, Hiramitsu S, Nomura M, Ito T, Hishida H. Use of percutaneous cardiopulmonary support of patients with fulminant myocarditis and cardiogenic shock for improving prognosis. *Am J Cardiol*. 1999;83(4):623-5.
77. den Uil C A, Akin S, Jewbali L S, Dos Reis M D, Brugs J J, Constantinescu A A, et al. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(1):14-25.
78. Diddle JW, Almodovar M C, Rajagopal S K, Rycus P T, Thiagarajan R R. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of adults with acute myocarditis. *Crit Care Med*. 2015;43(5):1016-25.
79. Tschöpe C, Van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov EV, et al. Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA Concepts. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019 Apr;12(2):116-123. doi: 10.1007/s12265-018-9820-2.
80. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM, et al. for the IMAC Investigators. Clinical and demographic predictors

- of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy. Results of the IMAC (intervention in myocarditis and acute cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1112-8.
81. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;342(10):690-5.
 82. Morimoto S, Kato S, Hiramitsu S, Uemura A, Ohtsuki M, Kato Y, et al. Role of myocardial interstitial edema in conduction disturbances in acute myocarditis. *Heart Vessels.* 2006 Nov;21(6):356-60.
 83. Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Focus on i. v. immunoglobulins. *Herz.* 2018 Aug;43(5):423-30.
 84. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools. *Eur Heart J.* 2007;28(11):1279-80.
 85. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, Geisel J, Lepper PM, Kandolf R, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(9):743-51.
 86. Jensen J, Ma LP, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(7):445-52.
 87. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility. *Eur Heart J.* 2011;32(7):897-903.
 88. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation.* 2006;113(4):593-5.
 89. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(4):915-20.
 90. Schöpe CT, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout, S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ Res.* 2019;124:1568-83.
 91. Oka E, Iwasaki Y-K, Maru Y, Fujimoto Y, Hagiwara K, Hayashi H, et al. Prevalence and Significance of an Early Repolarization Electrocardiographic Pattern and Its Mechanistic Insight Based on Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Acute Myocarditis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019 Mar;12(3):e006969.
 92. Ogunbayo GO, Elayi S-C, Ha LD, Olorunfemi O, Elbadawi A, Saheed D, et al. Outcomes of Heart Block in Myocarditis: A Review of 31,760 Patients. *Heart Lung Circ.* 2019 Feb;28(2):272-6.
 93. Wang Z, Wang Y, Lin H, Wang S, Cai X, Gao D. Early characteristics of fulminant myocarditis vs non-fulminant myocarditis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Feb;98(8):e14697.
 94. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2011 Apr;13(4):398-405.
 95. Adegba O, Olagoke O, Akintoye E, Adejumo AC, Oluwale A, Jara C, et al. Predictors, Burden, and the Impact of Arrhythmia on Patients Admitted for Acute Myocarditis. *Am J Cardiol.* 2019;123(1):139-44.
 96. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(11):1191-204.
 97. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov 29;68(21):2348-64.
 98. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):227-32.
 99. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol.* 1988;62(4):285-91.
 100. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J.* 1994;128(2):301-7.
 101. Silvestry FE, Kerber RE, Brooke MM, Carroll JD, Eberman KM, Goldstein SA et al. Echocardiography-Guided Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(3):213-31.
 102. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
 103. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1815-22.
 104. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer IC, Sechtem U, Kindermann I, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76.
 105. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Helmang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87.
 106. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation.* 1998;97(18):1802-9.
 107. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation.* 2004;109(10):1250-8.
 108. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation.* 2006;114(15):1581-90.
 109. Chopra H, Arangalage D, Boulet C, Zarka S, Fayard F, Chilton S, et al. Prognostic value of the infarct- and non- infarct like patterns and cardiovascular magnetic resonance parameters on long- term outcome of patients after acute myocarditis. *Int J Cardiol.* 2016;212:63-9.
 110. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R, et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):1649-54.
 111. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):75.
 112. Lagan J, Schmitt M, Miller CA. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(1):35-54.
 113. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadou C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(11):1583-90.
 114. Luetkens JA, Faron A, Isaak A, et al. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2019;1(3):e190010.
 115. Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G, Monti L, Dellegattaglie S, Moro C, et al. Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2439-48.
 116. Blissett S, Chocron Y, Kovacina B, Afilalo J. Diagnostic and prognostic value of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(12):2221-9.

117. Mewton N, Dernis A, Bresson D, Zouaghi O, Croisille P, Floard E, et al. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(10):696-703.
118. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, Subramanian R, Scanlon PJ, Gunnar RM. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation*. 1984;70(1):58-62.
119. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1304-23.
120. Hung MY, Hung MJ, Cheng CW Use of Gallium 67 Scintigraphy. *Texas Heart Inst J* 2007;34(3):305-9.
121. Kotani K, Kawabe J, Higashiyama S, Yoshida A, Shiomi S. Diffuse Gallium-67 Accumulation in the Left Atrial Wall Detected Using SPECT/CT Fusion Images. *Case Rep Radiol*. 2016;2016:6374584.
122. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(6):2103-15. doi.org/10.1007/s12350-018-01582-y
123. Felix RCM, Gouvea CM, Reis CCW, dos Santos Miranda JS, Schtruk LBCE, Colafranceschi AS, et al. 18F-fluorodeoxyglucose use after cardiac transplant: A comparative study of suppression of physiological myocardial uptake. *J Nucl Cardiol*. 2018;27(1):173-81.
124. Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, Dorbala S, Miller EJ, Murthy VL, et al. Joint SNMMI-ASNC expert consensus document on the role of ¹⁸F-FDG PET/CT in cardiac sarcoid detection and therapy monitoring writing group. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1341-53.
125. Young L, Sperry BW, Hachamovitch R. Update on Treatment in Cardiac Sarcoidosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(6):47.
126. Chen W, Jeudy J. Assessment of Myocarditis: Cardiac MR, PET/CT, or PET/MR? *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):76.
127. Hanneman K, Kadoch M, Guo HH, Jamali M, Quon A, Iaguru A, et al. Initial experience with simultaneous ¹⁸F-FDG PET/MRI in the evaluation of cardiac sarcoidosis and myocarditis. *Clin Nucl Med*. 2017;42(7):e328-34.
128. Perel-Winkler A, Bokhari S, Perez-Recio T, Zartoshti A, Askanase A, Geraldino-Pardilla L. Myocarditis in systemic lupus erythematosus diagnosed by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):1-8.
129. Arai H, Kuroda S, Yoshioka K, Mizukami A, Matsumura A. Images of atrial giant cell myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(2):243.
130. Besenyi Z, Ágoston G, Hemelein R, Bakos A, Nagy FT, Varga A, et al. Detection of myocardial inflammation by ¹⁸F-FDG-PET/CT in patients with systemic sclerosis without cardiac symptoms: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):88-96.
131. Sathekge M, Stoltz A, Gheysens O. Rheumatic fever: a forgotten but still existing cause of fever of unknown origin detected on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015;40(3):250-2.
132. Muser D, Castro SA, Alavi A, Santangeli P. Potential Role of PET in Assessing Ventricular Arrhythmias. *PET Clin*. 2019;14(2):281-91.
133. Danwade TA, Devidutta S, Shelke AB, Saggu DK, Yalagudri S, Sridevic C, et al. Prognostic value of fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission computed tomography in patients with unexplained atrioventricular block. *Heart Rhythm*. 2018;15(2):234-9.
134. Tung R, Bauer B, Schelbert H, Lynch J, Auerbach M. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: the potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2015;12(12):2488-98.
135. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto A, Simões MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2011;52(4):504-10.
136. Buggey J, El Amm CA. Myocarditis and cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(3):341-6.
137. Caforio AL, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S. Myocarditis: A Clinical Overview. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Jul;19(7):63.
138. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015 Mar 10;131(10):861-70.
139. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Melita H. Acute coronary syndromes in patients with angiographically normal or near normal (non-obstructive) coronary arteries. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(8):541-51.
140. Baeßler B, Schmidt M, Lücke C, Blazek S, Ou P, Maintz D, et al. Modern Imaging of Myocarditis: Possibilities and Challenges. *Rofo*. 2016;188(10):915-25.
141. Bouleti C, Baudry G, Iung B, Arangalage D, Abtan J, Ducrocq G, et al. Usefulness of Late Iodine Enhancement on Spectral CT in Acute Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):826-7.
142. Smulders MW, Kietselaer BLJH, Schalla S, Bucerius J, Jaarsma C, van Dieijen-Visser MP, et al. Acute chest pain in the high-sensitivity cardiac troponin era: A changing role for noninvasive imaging? *Am Heart J*. 2016;177:102-11.
143. Singhal M, Gupta P, Singh S, Khandelwal N. Computed tomography coronary angiography is the way forward for evaluation of children with Kawasaki disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017(3):e201728.
144. Aretz H T, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987;1(1):3-14.
145. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Nov;12(11):670-80.
146. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
147. Dennert R, Crijns H J, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur. Heart J*. 2008;29(17):2073-82.
148. Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Hugly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol*. 2009;47(1):106-10.
149. Kuehl U, Lassner D, Gast M, Stroux A, Rohde M, Siegmund C, et al. Differential cardiac microRNA expression predicts the clinical course in human enterovirus cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015; 8(3):605-18.
150. Van Linthout S, Tschöpe C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2018 May;33(3):325-33.
151. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Eur Heart J*. 2007;28(24):3076-93.
152. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-e327.
153. Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finocchiaro G, Bartunek J, et al. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2016 Sep;91(9):1256-66.
154. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period. *Circulation*. 2013; 128(14):1531-41.

155. Yilmaz A, Kindermann I, Kinderman C, Athanasiadis A, Mahfoud F, Ukena C, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900-9.
156. Casella M, Dello Russo A, Vettor G, Lumia G, Catto V, Sommariva E, et al. Electroanatomical mapping systems and intracardiac echo integration for guided endomyocardial biopsy. *Expert Rev Med Devices*. 2017 Aug;14(8):609-19.
157. Richardson PJ. Endomyocardial biopsy technique. In: Bolte HD. *Myocardial biopsy: diagnostic significance*. Berlin: Springer Verlag; 1982.
158. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol*. 1987;18(6):619-24.
159. Cooper LT Jr, Elamm C. Giant cell myocarditis. Diagnosis and treatment. *Herz*. 2012;37(6):632-6.
160. Lassner D, Kuhl U, Siegismund CS, Rohde M, Elezkurtaj S, Escher F, et al. Improved diagnosis of idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis by myocardial gene expression profiling. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2186-95.
161. Wojnicz R, Nowalany-Kozielecka E, Wojciechowska C, Glanowska G, Niklewski T, Zambala M, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation*. 2001;104(1):39-45.
162. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002.
163. Maisch B, Kölsch S, Hufnagel G. Resolution of Inflammation determines short- and long-term prognosis in myocarditis in ESETCID. *Circulation*. 2018;124(21Suppl):A15036.
164. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gammaglobulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994;89(1):252-7.
165. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, Trost MK, Villaneuva FS, Demetris AJ, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;95(11):2476-8.
166. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec W, Loh E, Amione T, et al. Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy (IMAC) Investigators. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103(18):2254-9.
167. Dennert R, Velthuis S, Schalla S, Rurlings L, van Swylen RJ, van Paasen P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther*. 2010;15(2):193-201.
168. Klugman D, Berger J, Sable CA, He J, Khandelwal SC, Slonim AD, et al. Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multiinstitutional analysis. *Pediatr Cardiol*. 2009;31(2):222-8.
169. Maisch B, Haake H, Schlotmann N, Pankuweit S. Intermediate dose of pentaglobin eradicates effectively inflammation in parvo B19 and adenovirus positive myocarditis. [Abstract 1616] *Circulation*. 2007;116:II_338.
170. Maisch B, Pankuweit S, Funck R, Koelsch S. Effective CMV hyperimmunoglobulin treatment in CMV myocarditis—a controlled treatment trial. *Eur Heart J Suppl*. 2004;114:P674.
171. Schultheiss H-P, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, Wegscheider K, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effect of interferon-β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(9):763-73.
172. Merken J, Hazebroek M, Van Paasen P, Verdonschot J, van Empel V, Knackstedt C, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004228.
173. Barghout R, Kelly RF (2004) Sarcoid heart disease. Clinical course and treatment. *Int J Cardiol*. 2004;97(2):173-82.
174. Tai PC, Ackerman SJ, Spry CJ, Dunnette S, Olsen EG, Gleich GL. Deposits of eosinophil granule proteins in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease. *Lancet*. 1987(8534):643-7.
175. Maisch B, Baandrup U, Moll R, Pankuweit S. Eosinophilic carditis is rare but not to be overlooked. [Abstract]. *Eur Heart J*. 2009;30(Suppl 1).
176. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, Parker MM, Suffredini AF, Brenner M, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1989;321(16):1061-8.
177. Latham RD, Mulrow JP, Virmani R, Robinowitz M, Moody JM. Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. *Am Heart J*. 1989;117(4):876-82.
178. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333(5):269-75.
179. Wojnicz R, Wilczek K, Nowalany-Kozielecka E, Szygula-Jurkiewicz B, Nowak J, Polonski L, et al. Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels. *Am J Cardiol*. 2006;97(6):899-904.
180. Donoso-Mantke O, Meyer R, Prosch S, Nitsche A, Leitmeyer K, Kallies R, et al. High prevalence of cardiotropic viruses in myocardial tissue from explanted hearts of heart transplant recipients and heart donor: a 3-year retrospective study from a German patients' pool. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1632-8.
181. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, Wenzel JJ, Norja P, Ploetze K, et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1660-6.
182. Kuhl U, Lassner D, Dörner A, Rhode M, Escher F, Seeberg B, et al. A distinct subgroup of cardiomyopathy patients characterized by transcriptionally active cardiotropic erythrovirus and altered cardiac gene expression. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(5):372-82.
183. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakano T, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol*. 2001;88(9):1006-10.
184. Hamzeh N, Steckman DA, Sauer WH, Judson MA. Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):278-88.
185. Tincani A, Rebaoli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology*. 2006;45(Suppl 4):iv 8-13.
186. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):526-35.
187. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1011-7.
188. Comarmond C, Cacoub P. Myocarditis in auto-immune or auto-inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):811-6.
189. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, Räisänen-Sokolowski A, Salmenkivi K, Kupari M. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1452-8.
190. Suarez-Barrientos A, Wong J, Bell A, Lyster H, Karagiannis G, Banner NR. Usefulness of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2015;116(3):447-51.
191. Menghini VV, Savcenko V, Olson LJ, Tazelaar HD, Dec GW, Kao A, Cooper LT Jr. Combined immunosuppression for the treatment of idiopathic giant cell myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(12):1221-6.

192. Patel AD, Lowes B, Chamsi-Pasha MA, Radio SJ, Hyalen M, Zolty R. Sirolimus for Recurrent Giant Cell Myocarditis After Heart Transplantation: A Unique Therapeutic Strategy. *Am J Ther.* 2019;26(5):600-3.
193. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(19):2363-75.
194. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W and Schultheiss HP. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation.* 2005;112(13):1965-70.
195. Kuhl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14010.
196. Jensen LD, Marchant DJ. Emerging pharmacologic targets and treatments for myocarditis. *Pharmacol Ther.* 2016;161:40-51.
197. Pauschinger M, Phan MD, Doerner A, Kuehl U, Schwimmbeck PL, Poller W, Kandolf R, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation.* 1999;99(7):889-95.
198. Kuhl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(14):1295-6.
199. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2003;107(22):2793-8.
200. Kuhl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GR, Seeberg B, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(1):9-19.
201. Schultheiss HP, Fruhwald F, Kuehl U, Bock T, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors improve clinical outcome in transcriptional active erythroparvovirus-positive patients. *J Clin Med.* 2021;10(9):1928.
202. Gullestad L, Aass H, Fjeld JC, Wikebay L, Andreassen AK, Ihlen H, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2001;103(2):220-225.
203. Aukrust P, Yndestad A, Ueland T, Damas JK, Froland SS, Gullestad L. The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006;112(1):40-5.
204. Kishimoto C, Fujita M, Kinoshita M, Dec CW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Immunglobulin therapy for myocarditis in an acute dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1999;100(18):1405-8.
205. Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R, Tokarczick T, Alvarez Jr RJ, MacGowan GA, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(18):177-80.
206. Tedeschi A, Airaghi L, Giannini S, Ciceri L, Massari FM. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acute myocarditis. A case report and review of the literature. *J Intern Med.* 2002;251:169-173.
207. Robinson J, Hartling L, Crumley E, et al. A systematic review of intravenous gamma globulin for the therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5(1):12-8.
208. Goland S, Czer LS, Siegel RJ, Tabak S, Jordan S, Lutheringer D, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literature. *Can J Cardiol.* 2008;24(7):571-4.
209. Kishimoto C, Shioji K, Hashimoto T, Nonogi H, Lee JD, Kato S, et al. Therapy with immunoglobulin in patients with acute myocarditis and cardiomyopathy: analysis of leukocyte balance. *Heart Vessels.* 2014 May;29(3):336-42. doi: 10.1007/s00380-013-0368-4.
210. Kuhl U, Noutsias M, Schultheiss HP. Immunohistochemistry in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1995;16(Suppl 0):100-6.
211. Caforio AL, Grazzini M, Mann JM, Keeling PJ, Bottazzo GF, McKenna WJ, et al. Identification of a- and b-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1992;85(5):1734-42.
212. Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C. Autoantibodies against b-adrenoceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 1989;64(1):97-103.
213. Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebeke J. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy: characterization of antibodies against the b1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation.* 1994;89(6):2760-7.
214. Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH, Liljeqvist JA, Waagstein F, Hjalmarson A, et al. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 1993;91(5):1964-8.
215. Dörfel WV, Felix SB, Wallukat G, et al. Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997;95:1994-1997.
216. Felix S, Staudt A, Dörfel WV, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1590-1598.
217. Staudt A, Schaper F, Stangl V, Plagemann A, Böhm M, Merkel K, et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation.* 2001;103(22):2681-6.
218. Felix SB, Beug D, Dorr M. Immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *Expert Rev. Cardiovasc Ther.* 2014;13(2):145-52.
219. Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, Wakabayashi Y, Monkawa T, Kitakaze M, et al. Randomized Controlled Trial. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy using tryptophan column-A prospective, multicenter, randomized. *J Clin Apher.* 2016;31(6):535-44.
220. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212.
221. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3):436-539.
222. Hein M, Roehl AB, Baumert JH, Scherer K, Steendijk P, Rossaint R. Anti-ischemic effects of inotropic agents in experimental right ventricular infarction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(7):941-8. doi:10.1111/j.1399-6576.2009.01994.x
223. Parissis JT, Filippatos G. Levosimendan in viral myocarditis: not only an inodilator but also a cardioprotector? *Eur J Clin Invest.* 2009;39(10):839-40.
224. Parissis JT, Andreadou I, Markantonis SL, Bistola V, Louka A, Pyriochou A et al. Effects of levosimendan on circulating markers of oxidative and nitrosative stress in patients with advanced heart failure. *Atherosclerosis* 2007;195:e210-5.
225. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93(19):1309-12.
226. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(18):2108-15.
227. Shah N, Phelan DM. Myocarditis in the athlete. *Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 31;1-8.
228. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation.* 2009;119(8):1085-92.
229. Maron BJ, Udelsman JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes Nard, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive

- athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132(8):e273–80.
230. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al., et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice: a consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):347–57.
 231. Wilson MG, Hull JH, Rogers J, Pollock N, Dodd M, Hainesm J, et al. Cardiorespiratory considerations for return-to-Play in elite athletes after COVID-19 infection: a practical guide for sport and exercise medicine physicians. *Br J Sports Med*. 2020;54(19):1157–61.
 232. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk for hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J*. 2017;38(5):326–3.
 233. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2016;36(2):202–6.
 234. Kuntz J, Crane B, Weinmann S, Naleway AL, and Vaccine Safety Datalink Investigator Team. Myocarditis and pericarditis are rare following live viral vaccinations in adults. *Vaccine*. 2018 March 14; 36(12):1524E-1527E.
 235. Engler RJ, Nelson MR, Collins LC Jr, Spooner C, Hemann BA, Gibbs BT, et al. A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118283.
 236. Ammirati E, Veronese G, Cipriani M, Moroni F, Garascia A, Brambatti M, et al. Acute and Fulminant Myocarditis: a Pragmatic Clinical Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(11):114.
 237. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(4):279–86.
 238. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, Sermani P, Varrenti M, Raineri C, et al. Survival and Left Ventricular Function Changes in Fulminant Versus Nonfulminant Acute Myocarditis. *Circulation*. 2017;136(6):529–45.
 239. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, et al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):299–311.
 240. Cooper L, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007;116(19):2216–33.
 241. Pankuweit S, Maisch B. Etiology, diagnosis, management, and treatment of myocarditis. Position paper from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Herz*. 2013;38(8):855–61.
 242. Tanawuttiwat T, Trachtenberg BH, Hershberger RE, Hare JM, Cohen MG. Dual percutaneous mechanical circulatory support as a bridge to recovery in fulminant myocarditis. *ASAIO J*. 2011;57(5):477–9.
 243. Montero S, Aissaoui N, Tadié JM, Bizouarn P, Scherrer V, Persichini R, et al. Fulminant giant-cell myocarditis on mechanical circulatory support: Management and outcomes of a French multicentre cohort. *Int J Cardiol*. 2018;253:105–112.
 244. Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2016;102(3):184–90.
 245. Chamorro-Pareja N, Marin-Acevedo JA, Chirila RM. Cardiac Sarcoidosis: Case presentation and Review of the literature. *Rom J Intern Med*. 2019; 57(1):7–13.
 246. Viles-Gonzalez JF, Pastori L, Fischer A, Wisnivesky JP, Goldman MG, Mehta D. Supraventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis prevalence, predictors, and clinical implications. *Chest*. 2013 Apr;143(4):1085–90.
 247. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, et al.
 248. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis Digested Version *Circulation*. 83.11 (2019): 2329–88.
 249. Krasniqi N, Eriksson U. Gene expression profiling: time to file diagnostic uncertainty in inflammatory heart diseases?. *Eur Heart J*. 2014;35:2138–9.
 250. Kawai H, Sardi M, Kato Y, Naruse M, Watanabe A, Matsuyana T, et al. Diagnosis of isolated cardiac sarcoidosis based on new guidelines. *ESC Heart Failure*;2020;7(5):2662–71.
 251. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):411–21.
 252. Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Lancellotti P5, Hyafil F, Blankstein R, Schwartz RG, et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2018 Feb;25(1):298–319.
 253. Kopriva P, Griva M, Tüdös T. Management of cardiac sarcoidosis- A practical guide. *Cor et Vasa*. 2018;60:e155–e164.
 254. James WE, Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(7):677–87
 255. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol*. 2013 Sep;29(9):1034–41.
 256. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018 Oct;15(10):e190–e252. Erratum in: *Heart Rhythm*. 2018 Sep 26.
 257. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation*. 2015;131(7):624–32.
 258. Yokoyama R, Miyagawa M, Okayama H, et al. Quantitative analysis of myocardial 18F-fluorodeoxyglucose uptake by PET/CT for detection of cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol*. 15 Sep 2015;195:180–7.
 259. Ning N, Guo HH, Iagaru A, Mittra E, Fowler M, Witteles R. Serial Cardiac FDG-PET for the Diagnosis and Therapeutic Guidance of Patients With Cardiac Sarcoidosis. *J Card Fail*. 2019 Apr;25(4):307–11.
 260. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, Ikezoe K, Handa T, Ogino S, et al.
 261. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med*. 2014;53(5):2761.
 262. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999;14(5):1117–22.
 263. Demeter SL. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest*. 1988;94(1):202–3.
 264. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavins S, Lo KH, Kavuru MS, et al. for the Centocor T48 Sarcoidosis Investigators. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* 2008;31(6):1189–96.
 265. Adler BL, Wang CJ, Bui TL, Wang CJ, Schilperoort HM, Hannah M, et al. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety. *Sem Arth Rheumat*. 2019;48(6):1093–104. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.005.

266. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, Wahl A, Zurn C, Kramer U, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):501–11.
267. Hulten E, Agarwal V, Cahill M, Cole G, Vita T, Parrish S, et al. Presence of late gadolinium enhancement by cardiac resonance among patients with suspected cardiac sarcoidosis is associated with adverse cardiovascular prognosis: a systematic review and meta- *Circ Cardiovasc Img*. 2016;9(9):e005001.
268. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al
269. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):329–36.
270. Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, Ito H. Comparison of outcomes in patients with probable versus definite cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 1 May 2015;115:1293–7.
271. Ahmadian A, Pawar S, Govender P, Berman J, Ruberg FL, Miller EJ. The response of FDG uptake to immunosuppressive treatment on FDG PET/CT imaging for cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2017;24:413–24.
272. Katsanos S, Debonnaire P, Kamperidis V, Bax JJ, Taube C, Delgado V, et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. Joyce E, Ninaber MK, *Eur J Heart Fail*. 2015 Jan;17(1):51–62.
273. Kiko T, Yoshihisa A, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Miyata-Tatsumi M, et al. A Multiple Biomarker Approach in Patients with Cardiac Sarcoidosis. *Int Heart J*. 2018 Sep 26;59(5):996–1001.
274. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Kaikkonen K, et al. Usefulness of Cardiac Troponins as Markers of Early Treatment Response in Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 15;116(6):960–4
275. Xu J, Brooks EG. Giant Cell Myocarditis: A Brief Review. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(12):1429–34.
276. Kasouridis I, Majo J, MacGowan G, Clark AL. Giant cell myocarditis presenting with acute heart failure. *BMJ Case Rep*. 2017 May 22;2017:bcr2017219574.
277. Chiu MH, Trpkov C, Rezazadeh S, Chew DS. Monomorphic Ventricular Tachycardia as a Presentation of Giant Cell Myocarditis. *Case Rep Cardiol*. 2019 Jun 19;2019:7276516.
278. Maleszewski JJ, Orellana VM, Hodge DO, Kuhl U, Schultheiss HP, Cooper LT. Long-term risk of recurrence, morbidity and mortality in giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2015;115(12):1733–8.
279. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Räisänen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):15–22.
280. Vaideeswar P, Cooper LT. Giant cell myocarditis: clinical and pathological features in an Indian population. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(1):70–4.
281. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, Räisänen-Sokolowski A, Salmenkivi K, Kupari M. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Giant Cell Myocarditis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(12):e004559.
282. Dogan G, Hanke J, Puntigam J, Haverich A, Schmitto JD. Hemoadsorption in cardiac shock with bi ventricular failure and giant-cell myocarditis: A case report. *Int J Artif Organs*. 2018;41(8):474–9.
283. Cooper LT Jr, Berry GJ, Rizeq M, Schroeder JS. Giant cell myocarditis. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(2):394–401.
284. Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, et al. Giant Cell Myocarditis Treatment Trial Investigators. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1535–9.
285. Scott RL, Ratliff NB, Starling RC, Young JB. Recurrence of giant cell myocarditis in cardiac allograft. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:375–80.
286. Elamm CA, Al-Kindi SG, Bianco CM, Dhakal BP, Oliveira GH. Heart Transplantation in Giant Cell Myocarditis: Analysis of the United Network for Organ Sharing Registry. *J Card Fail*. 2017;23(3):566–9.
287. Leone O, Pieroni M, Rapezzi C, Olivetto I. The spectrum of myocarditis: from pathology to the clinics. *Virchows Arch*. 2019;475(3):279–301.
288. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(2):92–100.
289. Pinto AY, Valente SA, Valente VC, Ferreira Junior AC, Coura JR. Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia Brasileira. Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(6):602–14.
290. Souza DS, Araújo MT, Santos PR, Furtado JC, Figueiredo MT, Póvoa RM. Aspectos Anátomo-patológicos da Miocardite Chagásica Aguda por Transmissão Oral. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):77–80.
291. Ortiz JV, Pereira BV, Couceiro KN, Silva MR, Doria SS, Silva PR, et al. Avaliação Cardíaca na Fase Aguda da Doença de Chagas com Evolução Pós-Tratamento em Pacientes Atendidos no Estado do Amazonas, Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2019;102(3):240–6.
292. Noya BA, Colmenares C, Díaz-Bello C, Ruiz-Guevara R, Medina K, Muñoz-Calderon A, et al. Orally-Transmitted Chagas disease: Epidemiological, clinical, serological and molecular outcomes of a school microepidemic in Chichiriviche de La Costa, Venezuela. *Parasite Epidemiol Control*. 2016;1(2):188–98.
293. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas aguda e crônica. Brasília: Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2018
294. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favaloro R, Perrone S, Laguens R, Levin MJ. Early diagnosis of recurrence of Trypanosoma cruzi infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(11):1114–7.
295. Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, da Silva AJ. Sensitive and specific detection of Trypanosoma cruzi DNA in clinical specimens using a multitarget real-time PCR approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(7):e1689. doi: 10.1371/journal.pntd.0001689.
296. Maldonado C, Albano S, Vettorazzi L, Salomone O, Zlocowski JC, Abiega C, et al. Using polymerase chain reaction in early diagnosis of re-activated Trypanosoma cruzi infection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Dec;23(12):1345–8.
297. Fiorelli AI, Santos RH, Oliveira JL Jr, Lourenço-Filho DD, Dias RR, Oliveira AS, da Silva MF, Ayoub FL, Bacal F, Souza GE, Bocchi EA, Stolf NA. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. *Transplant Proc*. 2011;43(1):220–4.
298. Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, Patel JK, Montgomery SP, Velleca A, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant*. 2013;13(12):3262–8.
299. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas Boas F, Oliveira GM, Bacal F, Bocchi EA, et al. I Latin American Guideline for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 3):434–42.
300. Dias JC, Ramos Jr AN, Gontijo ED, Luqueti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, Torres R, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas disease, 2015. *Rev Bras Med Trop*. 2016;49(Suppl 1):1–59.
301. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical and management. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169–e209.
302. Moolani Y, Bukhman G, Hotez PJ. Neglected Tropical Diseases as Hidden Causes of Cardiovascular Disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 6(6):e1499.
303. Nayak KC, Meena SL, Gupta BK, Kumar S, Pareek V. Cardiovascular involvement in severe vivax and falciparum malaria. *J Vector Borne Dis*. 2013;50(4):285–91.

304. Alencar-Filho AC, Marcos J, Luis J, Fabbri C, Marcelo W, Machado A, et al. Cardiovascular changes in patients with non-severe *Plasmodium vivax* malaria. *Int J Cardiol. Heart Vasc.* 2016;11(16):12–6.
305. Póvoa TF, Alves AMB, Oliveira CAB, Nuovo GJ, Chagas VLA, Paes MV, et al. The Pathology of Severe Dengue in Multiple Organs of Human Fatal Cases: Histopathology, Ultrastructure and Virus Replication. 2014; *PLoS ONE* 9(4): e83386.
306. Mirabel M, Vignaux O, Lebon P, Legmann P, Weber S, Meune C. Acute myocarditis due to Chikungunya virus assessed by contrast-enhanced MRI. *Int J Cardiol.* 2007;121(1):e7–8.
307. Bonifay T, Prince C, Neyra C, Demar M, Rousset D, Kallel H, et al. Atypical and severe manifestations of chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. *PLoS One.* 2018;13(12):e0207406.
308. Aletti M, Lecoules S, Kanczuga V, Soler C, Maquart M, Simon F, et al. Transient Myocarditis Associated With Acute Zika Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;64(5):678–9.
309. Minhas AM, Nayab A, Iyer S, Narmeen M, Fatima K, Khan MS, et al. Association of Zika Virus with Myocarditis, Heart Failure, and Arrhythmias: A Literature Review. *Cureus.* 2017;9(6):e1399.
310. Paixão GMM, Nunes MCP, Beato B, Sable C, Beaton AZ, Oliveira KKB, et al. Cardiac Involvement by Yellow Fever (from the PROVAR+ Study). *Am J Cardiol.* 2019;123(5):833–8.
311. Agrawal AS, Garron T, Tao X, Peng BH, Wakamiya M, Chan TS, et al. Generation of a transgenic mouse model of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection and disease. *J Virol.* 2015;89(7):3659–70.
312. Schaecher SR, Stabenow J, Oberle C, Schriewer J, Buller RM, Sagartz JE, et al. Na immunosuppressed Syrian Golden hamster model for SARS-CoV infection. *Virology.* 2008;380(2):312–21.
313. Nakagawa K, Narayanan K, Wada M, Makino S. Inhibition of stress granule formation by Middle East respiratory syndrome coronavirus 4a accessory protein facilitates viral translation, leading to efficient virus replication. *J Virol* 2018;92(20):e00902–e00918.
314. Narayanan K, Huang C, Lokugamage K, Kamitani W, Ikegami T, Tsang CT, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 suppresses host gene expression, including that of type I interferon, in infected cells. *J Virol.* 2008;82(9):4471–9.
315. Chantreuil J, Favrais G, Soule N, Vermesse ZM, Chaillon A, Chantepie A, et al. Tachycardie atriale chaotique au cours d'une infection respiratoire à coronavirus NL63. *Arch Pediatr.* 2013;20(3):278–81.
316. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M, Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020. 41(19):1798–800.
317. Riski H, Hovi T, Frick MH. Carditis associated with coronavirus infection. *Lancet.* 1980;2(8185):100–1.
318. Atri D, Siddiqui HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Trans Sci.* 2020 Apr 10;5(5):518–36. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.04.002.
319. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78–80.
320. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwos HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* 2003 Jun 4;289(21):2801–9.
321. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463–71. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
322. Qian Z, Travanty EA, Oko L, Edeen K, Berglund A, Wang J, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;48(6):742–8.
323. Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL. ACE2 gene expression is upregulated in the human failing heart. *BMC Med.* 2004 May 19;2:19.
324. Guo J, Wei X, Li Q, Li L, Yang Z, Shi Y, et al. Single-cell RNA analysis on ACE2 expression provides insight into SARS-CoV-2 blood entry and heart injury. *J cell Physiol.* 2020; Jun 8;235(12):9884–94. doi.org/10.1101/2020.03.31.20047621.
325. Ding Y, Wang H, Shen H, Liz Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003 Jul;200(3):282–9.
326. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May; 395(10234):1417–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
327. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navio GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631–7.
328. Pagnoux C, Cohen P, Guillemin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S71–81.
329. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three covid-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411–5.
330. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich F, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–71.
331. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV2 and other respiratory pathogens. *JAMA.* 2020;:323(20):2085–6. Doi: a0.1001/jama.2020.6266.
332. Myers VD, Gerhard GS, McNamara DM, Tomar D, Madesh M, Kaniper S, et al. Association of variants in BAG3 with cardiomyopathy outcomes in African American individuals. *JAMA Cardiol.* 2018;3(10):929–38.
333. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zang J, Huang L. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
334. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 5(7):1–6. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
335. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2020;42(2):46. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190.
336. Esfandiari M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:127–55.
337. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Salvo G Di, Donal E, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and health care personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(6):592–8.
338. Libby P. The Heart in COVID19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC: Basic Transl Sci.* 2020;5(5):537–42. doi: doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.001.
339. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–10 doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
340. Araujo-Filho JAB, Dantas Júnior RN, Assunção Júnior NA, et al. COVID-19 e Imagem Cardiovascular: Vamos Além da Ecocardiografia? *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.* 2020; 33(2):COV01.
341. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

342. Januzzi JL. Troponin and BNP use in COVID-19. *Cardiology Magazine*. March 18 2020. Available from: www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19.
343. Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382:2478-80. doi: 10.1056/NEJMc2009020.
344. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, Gimelli A, Pontone G, Allard SD, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 May 11;21(7):709-14. doi: 10.1093/ehjci/jeaa136.
345. Choi AD, Abbata S, Branch KR, Feuchtnner GM, Ghoshhajra B, Nieman K, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography guidance for use of cardiac computed tomography amidst the COVID-19 pandemic. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(2):101-4.
346. Costa IBSS, Bittar, CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAK, Machado TIV, et al. The heart and COVID-19: what cardiologists need to know. *Arq Bras Cardiol*. 2020 May 11;114(5):805-16.
347. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(2 supl.1): 1-52.
348. Cardinale DM, Barac A, Torbicki A, Khandheria BK, Lenihan D, Minotti G. Cardio-oncological management of patients. *Semin Oncol*. 2019 Dec;46(6):408-13.
349. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3889-97.
350. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3898-900.
351. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation*. 2017;136(21):2085-7.
352. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Leson DB, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018;391(10124):933.
353. Volkova M, Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Nov; 7(4): 214-20.
354. Henriksen PA. Anthracycline Cardiotoxicity: An Update on Mechanisms, Monitoring and Prevention. *Heart*. 2017;104(12):971-7.
355. Favreau-Lessard AJ, Sawyer DB, Francis AS. Anthracycline Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(7): e005194
356. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, Paterson I, Larrat L, Oudit GY, et al. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy A Case Report, Review, and Recommendations for Management. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2013; 1(1):1-2.
357. Haanen JB, Robert C. Immune Check point Inhibitors. *Prog Tumor Res*. 2015;42:55-66.
358. Aoun F1, Kourie HR2, Sideris S2, Roumeguère T3, van Velthoven R1, Gil T2. Checkpoint inhibitors in bladder and renal cancers: results and perspectives. *Immunotherapy*. 2015;7(12):1259-71.
359. Zhou YW, Zhu YJ, Wang MN, Xie Y, Chen CY, Zhang T, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Cardiotoxicity: Current Understanding on Its Mechanism, Diagnosis and Management. *Front Pharmacol*. 2019 Nov 29;10:1350.
360. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018; 11;378(2):158-68.
361. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederly S, Cohen A, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(2):80-91.
362. Moslehi JJ, Brinkley DM, Meijers WC. Fulminant Myocarditis: Evolving Diagnosis, Evolving Biology, Evolving Prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 23;74(3):312-4.
363. Yeh ETH, Ewer MS, Moslehi J, Dlugosz-Danecka M, Banchs J, Chang HM, Minotti G. Mechanisms and clinical course of cardiovascular toxicity of cancer treatment I. *Oncology Semin Oncol*. 2019 Dec;46(6):397-402. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.10.006.
364. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res*. 2019 Apr 15;115(5):854-68.
365. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins NB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin. Oncol*. 2018;36(17):1714-68. doi:10.1200/jco.2017.77.6385.
366. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018;392(10145):382-3.
367. Awadalla M, Mahmood S, Groar JD, Hassan MZ, Nohria A, Rokicki A, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75 75, 467-478, doi:10.1016/j.jacc.2019.11.049 (2020).
368. Arangalage, D. et al. Survival After Fulminant Myocarditis Induced by Immune-Checkpoint Inhibitors. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):683-4. doi: 10.7326/117-0396.
369. Frigeri M, Meyer P, Banfic C, Giraud R, Hachulla AL, Spoere D, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a new challenge for cardiologists. *Can J Cardiol*. 2018;34(1):e91-e93.
370. Zadok OIB, Avraham BB, Nohria A, Orvin K, Nassar M, Iakobishvili Z, et al. Immune-Checkpoint Inhibitor-Induced Fulminant Myocarditis and Cardiogenic Shock. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):141-4.
371. Jain V, Mohebtash M, Rodrigo ME, Ruiz G, Atkins MB, Barac A. Autoimmune myocarditis caused by immune checkpoint inhibitors treated with antithymocyte globulin. *J Immunother*. 2018;41(7):332-5.
372. Tay RY, Blackley E, McLean C, Moore M, Bergin P, Sanjeev G, et al. Successful use of equine anti-thymocyte globulin (ATGAM) for fulminant myocarditis secondary to nivolumab therapy. *Br J Cancer*. 2017;117(7):921-4.
373. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, Brecho TN, Johnson DB, Moslehi J, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2377-9. doi:10.1056/NEJMc1901677.
374. Esfahani K, Bulaiga N, Thebault P, Johnson NA, Lapointe R. Alemtuzumab for Immune-Related Myocarditis Due to PD-1 Therapy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2375-6. doi:10.1056/NEJMc1903064
375. Sharma M, Suero-Abreu G A, Kim BA. Case of Acute Heart Failure due to Immune Checkpoint Blocker Nivolumab. *Cardiol Res*. 2019;10(2):120-3. doi:10.14740/cr838
376. Simonaggio A, Michot JN, Voisin AL. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1310-7. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1022
377. Lee D H, Armanious M, Huang J, Jeong D, Druta M, Fradley MG. Case of pembrolizumab-induced myocarditis presenting as torsades de pointes with safe re-challenge. *J Oncol Pharm. Pract*. 2020;26(6):1544-8. doi:10.1177/1078155220904152.
378. Reddy N, Moudgil R, Lopez-Maltei J, Karimzad K, Mouhayar EN, Somaiah N, et al. Progressive and Reversible Conduction Disease With Checkpoint Inhibitors. *Can J Cardiol*. 2017;33(10):1013-35. 33, 1335.e1313-1335. e1315, doi:10.1016/j.cjca.2017.05.026 (2017).
379. Almuwaqqat Z, Meisel JL, Barac A, Parashar S. Breast Cancer and Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2019;15(1):65-75.

380. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
381. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1318-32.
382. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchini JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1333-40.
383. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD003917.
384. Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ, et al. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):854-62.
385. Venturini M, Michelotti A, Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *L Clin Oncol*. 1996;14(12):3112-20.
386. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351(2):145-53.
387. Marty M, Espié M, Llombart A, Monnier A, Rapoport B, Stahelova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annals of oncology: J Eur Soc Med Oncol*. 2006; 17(4): 614-22.
388. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):493-500.
389. Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, Neuberger DS, Asselin BL, Athale UH, et al. Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1106-11.
390. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2258-62.
391. Kaya MG, Ozkan M, Gunbakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-10.
392. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):420-6.
393. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80.
394. Cardinale D, Colombo A, Sandri M, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
395. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-37.
396. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Goncalves Brandao SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90.
397. Pituskin E, Mackey J, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky M, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): a Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-7.
398. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2859-68.
399. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):595-603.
400. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*. 2009;27(8):942-7.
401. Freedman SB, Haladyn K, Floh A, et al. Pediatric Myocarditis: Emergency Department Clinical Findings and Diagnostic Evaluation. *Pediatrics*. 2007;120(6):1278-85.
402. Howard A, Hasan A, Brownlee J, Mehmood N, Ali M, Mehta S, et al. Pediatric Myocarditis Protocol: An Algorithm for Early Identification and Management with Retrospective Analysis for Validation. *Pediatr Cardiol*. 2020; 41(2):316-26.
403. Buntubatu S, Prawirohartono E, Arguni E. Myocarditis Prevalence in Paediatric Dengue Infection: A Prospective Study in Tertiary Hospital in Yogyakarta, Indonesia. *J Trop Pediatr*. 2019;65(6):603-8.
404. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1079-87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03699-0>
405. Ryan TD, Nagarajan R, Godown J. Cardiovascular Toxicities in Pediatric Cancer Survivors. *Cardiol Clin* 2019;37:533-544.
406. Kuhl, U.; Schultheiss, H.P. Myocarditis in children. *Heart Fail Clin*. 2010, 6, (4):483-96.
407. Chang Y-J, Hsiao H-J, Hsia S-H, Lin J-J, Hwang M-S, Chung H-T, et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e02114087.
408. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, Sleeper LA, Webber AS, Pahl E, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail*. 2010;3(6):689-97.
409. Farinha IT, Miranda JO. Myocarditis in Paediatric Patients: Unveiling the Progression to Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *J. Cardiovasc. Dev Dis*. 2016;3(4):31.
410. Bejiqi R, Retkoceri R, Maloku A, Mustafa A, Bejiqi H, Bejiqi GR. The Diagnostic and Clinical Approach to Pediatric Myocarditis: A Review of the Current Literature. *Maced J Med Sci*. 2019 Jan 15; 7(1):163-74.
411. Neonatal EC Registry of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *Ann Arbor (Mi)*; 1995.
412. Heidendael JF, Den Boer SL, Wildenbeest J G, Dalinghaus M, Straver B, Pajkrt D. Intravenous immunoglobulins in children with new onset dilated cardiomyopathy. *Cardiol Young*. 2017;28(1):46-54.

413. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64.
414. Klein AL, Abbasa S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(9):965-1012.
415. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherio R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010;121(7):916-28.
416. Imazio M, Cooper LT. Management of myopericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(2):193-201.
417. Imazio M, Cecchi E, Demicheli B, Chinaglia A, Ierna S, Demarie D, et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart*. 2008;94(4):498-501.
418. Imazio M, Trincherio R. Myopericarditis: etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol*. 2008;127(1):17-26.
419. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, Ferroni F, Maestroni S, Ligabue G, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation*. 2013;128(1):42-9.
420. Di Bella G, Imazio M, Bogaert J, Pizzino F, Camastra G, Monti L, et al. Clinical Value and Prognostic Impact of Pericardial Involvement in Acute Myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):e008504.
421. Dawson D, Rubens M, Mohiaddin R. Contemporary imaging of the pericardium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Jun;4(6):680-4.
422. Taylor AM, Dymarkowski S, Verbeken EK, Bogaert J. Detection of pericardial inflammation with late-enhancement cardiac magnetic resonance imaging: initial results. *Eur Radiol*. 2006 Mar;16(3):569-74.
423. Rezkalla S, Khatib G, Khatib R. Coxsackievirus B3 murine myocarditis. Deleterious effects of non-steroidal anti-inflammatory agents. *J Lab Clin Med*. 1986;107(4):393-5.
424. Khatib R, Reyes M.P., Smith, F.E. Enhancement of Coxsackievirus B3 replication in Vero cells by indomethacin. *J Infect Dis*. 1990;162(4):997-8.
425. Wu S, Yang YM, Zhu J, Wan HB, Wang J, Zhang H, Shao XH. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocarditis mimicking ST-segment elevation myocardial infarction: Analysis of a case series. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(19):e6863.
426. Zhang T, Miao W, Wang S, Wei M, Su G, Li Z. Acute myocarditis mimicking ST-elevation myocardial infarction: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med*. 2015 Aug;10(2):459-64.
427. Tandon V, Kumar M, Mosebach CM, Tandon AA. Severe Coronary Artery Disease Disguised as Myocarditis. *Cureus*. 2019 Feb 28;11(2):e4159.
428. Buja LM, Zehr B, Lelenwa L, Ogechukwu E, Zhao B, Dasgupta A, Barth RF. Clinicopathological complexity in the application of the universal definition of myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*. 2020;44:107153.
429. de Blik EC. ST elevation: Differential diagnosis and caveats. A comprehensive review to help distinguish ST elevation myocardial infarction from nonischemic etiologies of ST elevation. *Turk J Emerg Med*. 2018 Feb 17;18(1):1-10.
430. Arnold JR, McCann GP. Cardiovascular magnetic resonance: applications and practical considerations for the general cardiologist. *Heart*. 2020;106(3):174-81. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314856.
431. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Aug;14(4):235-50.
432. Ordunez P, Martinez R, Soliz P, Giraldo G, Mujica OJ, Nordet P. Rheumatic heart disease burden, trends, and inequalities in the Americas, 1990–2017: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2019;7(10):e1388-97.
433. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr*. 1994 Jan;124(1):9-16.
434. Branco CE, Sampaio RO, Bracco MM, Morhy SS, Vieira ML, Guilherme L, et al. Rheumatic Fever: a neglected and underdiagnosed disease. New perspective on diagnosis and prevention. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Nov;107(5):482-4.
435. Kamblock J, Payot L, Lung B, Costes P, Gillet T, Le Goanvic C, et al. Does rheumatic myocarditis really exist? Systematic study with echocardiography and cardiac troponin I blood levels. *Eur Heart J*. 2003;24(9):855-62.
436. Ribeiro AL, Duncan LC, Brant PA, Lotufo JG, Mill SM, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
437. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Buchman G, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *N Engl J Med*. 2017; 377(8):713-22.
438. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MC, Diamantino AC, Carmo GA, Oliveira KK, et al. PROVAR (Programa de Rastreamento da Valvopatia Reumática) investigators. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVAR study. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 15;219:439-45.
439. Pereira BAF, Belo AR, Silva NAD. Rheumatic fever: update on the Jones criteria according to the American Heart Association review - 2015. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(4):364-8.
440. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 May 19;131(20):1806-18.
441. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012 Mar 10;379(9819):953-64.
442. Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Dbaiho GS. Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country. *Pediatr Cardiol*. 2000 Mar-Apr;21(2):119-22.
443. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Feb 28;9(5):297-309.
444. Fabi M, Calicchia M, Miniaci A, Balducci A, Tronconi E, Bonetti S, et al. Carditis in Acute Rheumatic Fever in a High-Income and Moderate-Risk Country. *J Pediatr*. 2019 Dec;215:187-91.
445. Ozdemir O, Oguz D, Atmaca E, Sanli C, Yildirim A, Olgunturk R. Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis. *Pediatr Cardiol*. 2011 Jan;32(1):55-8.
446. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005;366(9480):155-68.
447. Carapetis JR, Brown A, Walsh W; National Heart Foundation of Australia Cardiac Society of Australia and New Zealand. The diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Australia: an evidence-based review. Australia: Heart Foundation; 2006.
448. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Wexler C, et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 supl 4):1-18.

449. Calegari JU, de Carvalho AC, Campos ER, Medeiros M, Gomes Ede F. Gálio 67 na febre reumática: experiência preliminar [Gallium-67 in rheumatic fever: preliminary report]. *Arq Bras Cardiol.* 1991 Jun ;56(6):487-92.
450. Soares Jr J - Cintilografia com Gálio-67 na doença reumática: contribuição ao diagnóstico de cardite nas fases aguda e crônica. (Tese) São Paulo: Faculdade de Medicina USP;1992.
451. Narula J, Malhotra A, Yasuda T, Talwar KK, Reddy KS, Chopra P, et al. Usefulness of antimyosin antibody imaging for the detection of active rheumatic myocarditis. *Am J Cardiol.* 1999 Oct 15;84(8):946-50, A7.
452. Nagesh CM, Saxena A, Patel C, Karunanithi S, Nadig M, Malhotra A. The role of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET) in children with rheumatic carditis and chronic rheumatic heart disease. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2015;18(1):25-8.
453. Mavrogeni S, Schwiter J, van Rossum A, Nijveldt R, Aletras A, Kolovou G, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in myocardial inflammation in autoimmune rheumatic diseases: An appraisal of the diagnostic strengths and limitations of the Lake Louise criteria. *Int J Cardiol.* 2018 Feb 1;252:216-9.
454. Barlow JB, Marcus RH, Pocock WA, Barlow CW, Essop R, Sareli P. Mechanisms and management of heart failure in active rheumatic carditis. *S Afr Med J.* 1990 Aug 18;78(4):181-6.
455. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline. *N Z Med J.* 2008 Apr 4;121(1271):590-69.
456. Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2: CD003176.
457. Illingworth RS, Lorber J, Holt KS, Rendle-Short J. Acute rheumatic fever in children: a comparison of six forms of treatment in 200 cases. *Lancet.* 1957 Oct 5; 273(6997):653-9.
458. Herdy GV, Pinto CA, Oliveira MC, Carvalho EA, Tchou H, Cosendey R, et al. Rheumatic carditis treated with high doses of pulsetherapy methylprednisolone. Results in 70 children over 12 years. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(5):601-6.
459. Camara EJ, Braga JC, Alves-Silva LS, Camara GF, da Silva Lopes AA. Comparison of an intravenous pulse of methylprednisolone versus oral corticosteroid in severe acute rheumatic carditis: a randomized clinical trial. *Cardiol Young.* 2002 Mar;12(2):119-24.
460. Hillman ND, Tani LY, Veasy LG, Lambert LL, Di Russo GB, Doty DB, et al. Current status of surgery for rheumatic carditis in children. *Ann Thorac Surg.* 2004 Oct;78(4):1403-8.
461. Finucane K, Wilson N. Priorities in cardiac surgery for rheumatic heart disease. *Glob Heart.* 2013 Sep;8(3):213-20.
462. Mavrogeni S, Karabela G, Stavropoulos E, Gialafos E, Sfendouraki E, Kyrou L, Kolovou G. Imaging patterns of heart failure in rheumatoid arthritis evaluated by cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2013;168(4):4333-5.
463. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1878-84.
464. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, Allanore Y, Anantesakis A, Arads M, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur Heart J.* 2017; 38(35):2649-62.
465. Peretto G, Sala S, Rizzo F, De Luca, Campochiaro C, Sartorelli S, et al. Arrhythmias in myocarditis: State of the art. *Heart Rhythm.* 2019;16(5):793-801.
466. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini H, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felkix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 ;34(33):2638-48.
467. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry *Heart Rhythm.* 2017;14(7):e55–e96.
468. 419-e420. Cronin E, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(1):e2-e154,
469. Pelargonio G, Pinnacchio G, Narducci ML, Pieroni Pernd F, Bencardino G, et al et al. Long-Term Arrhythmic Risk Assessment in Biopsy-Proven Myocarditis. *JACC: Clin Electrophysiol.* 2020;6(5):574-82.
470. Al-Khatib, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 ANA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death. *Circulation.* 2018;138(13):e272-e391. Erratum in *Circulation.* 2018;138(13):e419-e420.
471. Pavlicek V, Kindermann I, Wintrich J, Mahfoud F, Klingel K, Bohm M, et al. Ventricular arrhythmias and myocardial inflammation: long-term follow-up patients with suspected myocarditis. *Int J Cardiol.* 2019;274:132-7.
472. Baksi AJ, Kananayagam GS, Prasad SK Arrhythmias in viral myocarditis and pericarditis. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7(2):269-81.
473. Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Cardiovasc Pathol.* 2001;10(3):109–17.
474. Salerno F, Giererd N, Chalabreysse L, Billaud G, Lina B, Chevalier P, et al. Myocarditis and cardiac channelopathies: a deadly association? *Int J Cardiol* 2011;147(3):468–70.
475. Subahi A, Akintoye E, Yassin AS, Abubakar H, Adegba D, Mishra T, et al. Impact of atrial fibrillation on patients hospitalized for acute myocarditis: Insights from a nationally-representative United States cohort. *Clin Cardiol.* 2019;42(1):26-31.
476. Chen S, Hoss S, Zeniou V, Shauer A, Admon D, Zwas DR, et al. Electrocardiographic Predictors of Morbidity and Mortality in Patients with Acute Myocarditis: the Importance of QRS-T Angle. *J Card Fail.* 2018 ;24(1):3-8.
477. White JA, Hansen R Abdelhaleem A, Mikami Y, Peng M, Rivest S, et al. Natural History of Myocardial Injury and Chamber Remodeling in Acute Myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019 ;12(7):e008614.

