

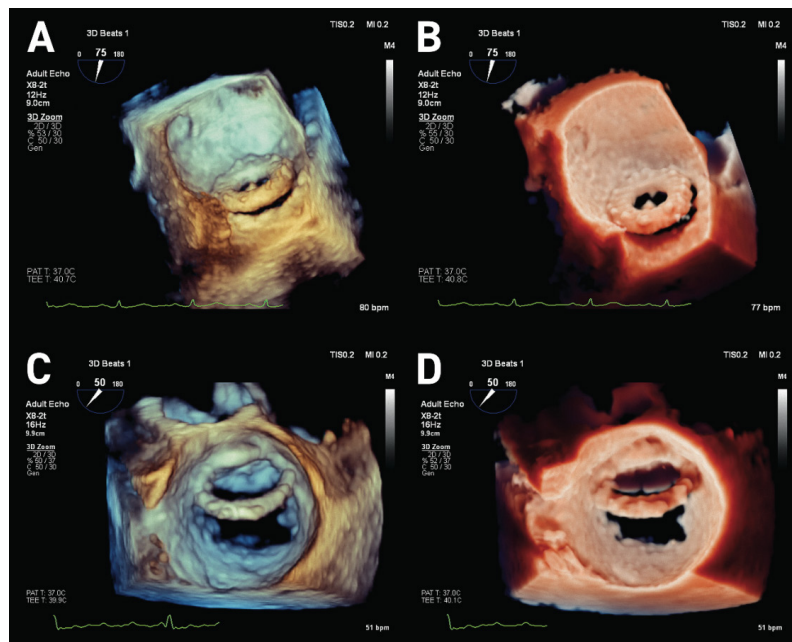


Figura 1 da Pág. 359

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

Papel Diagnóstico do NT-proBNP em Lesões por AC

Equações de Martin/Hopkins e Sampson

Risco Associado à Obesidade e Aptidão Física

Reabilitação pelo Exercício em Receptores de Transplante de Rim e Fígado

Correlação entre Circunferência de Cintura e VOP

Ecocardiograma na Covid-19

Resultados Precoces do Procedimento de Norwood

A (-)-Carvona tem Ação Antiarrítmica em Ratos

Burnout em Mulheres Médicas durante a COVID-19

Dilatação Fluxo-Mediada em COVID-19

Sumário - Contents

Artigo Original - Original Article

Papel Diagnóstico do NT-proBNP em Pacientes com Comprometimento por Amiloidose Cardíaca: Uma Metanálise

Diagnostic Role of NT-proBNP in Patients with Cardiac Amyloidosis Involvement: A Meta-Analysis

Yingwei Zhang e Hasi Chaolu

..... página 212

Minieditorial - Short Editorial

Utilidade de Biomarcadores na Suspeita de Amiloidose Cardíaca: Oportunidade para Diagnóstico mais Frequente e Precoce

Utility of Biomarkers in Suspected Cardiac Amyloidosis: Opportunity for More Frequent and Early Diagnosis

João Marcos Barbosa-Ferreira e Andreza Araújo de Oliveira

..... página 223

Artigo Original - Original Article

Comparação das Novas Equações de Martin/Hopkins e Sampson para o Cálculo do Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade em Pacientes Diabéticos

Comparison of Novel Martin/Hopkins and Sampson Equations for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Diabetic Patients

Abdulrahman Naser, Khagani Isgandarov, Tolga Sinan Güvenç, Rengin Çetin Güvenç, Müslüm Şahin

..... página 225

Minieditorial - Short Editorial

Friedewald, Martin/Hopkins ou Sampson/NIH: Qual o Melhor Método para Estimar o LDL-Colesterol?

Friedewald, Martin/Hopkins, or Sampson/NIH: Which is the Best Method to Estimate LDL-Cholesterol?

Fernando Cesena

..... página 234

Artigo Original - Original Article

Risco Cardiometabólico em Crianças e Adolescentes: O Paradoxo entre Índice de Massa Corporal e Aptidão Cardiorrespiratória

Cardiometabolic Risk in Children and Adolescents: The Paradox between Body Mass Index and Cardiorespiratory Fitness

Luciana Tornquist, Debora Tornquist, Letícia B. Schneiders, Silvia I. R. Franke, Jane D. P. Renner, Cézar P. Reuter

..... página 236

Minieditorial - Short Editorial

A Influência da Obesidade e da Atividade Física no Risco Cardiovascular

The Influence of Obesity and Physical Activity on Cardiovascular Risk

Claudio Leinig Pereira da Cunha

.....página 244

Artigo Original - Original Article

Implementação Clínica de Diferentes Estratégias para Reabilitação Baseada em Exercícios em Receptores de Transplante de Rim e Fígado: Um Estudo Piloto

Clinical Implementation of Different Strategies for Exercise-Based Rehabilitation in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Pilot Study

Paula A. B. Ribeiro, Mathieu Gradassi, Sarah-Maude Martin, Jonathan Leenknecht, Mathilde Baudet, VyVan Le, Marie-Pascale Pomey, Agnes Räkel, François Tournoux

.....página 246

Minieditorial - Short Editorial

Reabilitação Baseada em Exercícios para Pacientes Pré e Pós Transplante de Órgãos Sólidos

Exercise-Based Rehabilitation for Pre- and Post-Solid Organ Transplant Patients

Rosane Maria Nery

.....página 255

Artigo Original - Original Article

Correlação entre a Circunferência de Cintura e Medidas Centrais da Pressão Arterial

Correlation among Waist Circumference and Central Measures of Blood Pressure

Gilberto Campos Guimarães Filho, Lucas Tavares Silva, Ruth Mellina Castro e Silva

.....página 257

Minieditorial - Short Editorial

Circunferência da Cintura: Um Parâmetro da Saúde Vascular

Waist Circumference: A Parameter of Vascular Health

Erika Maria Gonçalves Campana e Andréa Araujo Brandão

.....página 265

Artigo Original - Original Article

Achados Ecocardiográficos Anormais em Pacientes Internados com Covid-19: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Abnormal Echocardiographic Findings in Hospitalized Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis

Silvio Henrique Barberato, Eduardo G. Bruneto, Gabriel S. Reis, Paula Rauen Franco de Oliveira, Alexandre F. Possamai, Odilson Silvestre, Miguel M. Fernandes Silva

.....página 267

Minieditorial - Short Editorial

Revisões Sistemáticas e Metanálises: Faróis na Tempestade de Informação da COVID-19

Systematic Reviews and Meta-Analyses: Lighthouses in the Data Storm from the COVID-19 Pandemic

Henrique Turin Moreira e André Schmidt

.....página 280

Artigo Original - Original Article

Resultados Precoces do Procedimento de Norwood em um Centro de Referência no Brasil

Early Outcomes of the Norwood Procedure in a Reference Center in Brazil

Rodrigo Freire Bezerra, Juliana Torres Pacheco, Sônia Meiken Franchi, Rosangela Belbuche Fittaroni, José Francisco Baumgratz, Rodrigo Moreira Castro, Luciana da Fonseca da Silva, José Pedro da Silva

.....página 282

Minieditorial - Short Editorial

O Primeiro Estágio da Operação de Norwood no Brasil – Elevamos o Nível

The First Stage Norwood Operation, in Brazil – The Bar Was Raised

Walter Villela de Andrade Vicente

.....página 292

Artigo Original - Original Article

A (-)-Carvona Modula a Sinalização de Cálcio Intracelular com Ação Antiarrítmica em Corações de Ratos

(-)-Carvone Modulates Intracellular Calcium Signaling with Antiarrhythmic Action in Rat Hearts

Gilmara Beatriz Andrade da Silva, Diego Santos Souza, José Evaldo Rodrigues Menezes-Filho, Júlio Alves da Silva-Neto, Jader dos Santos Cruz, Danilo R. Roman-Campos, Lucindo José Quintans-Júnior, Carla Maria Lins de Vasconcelos

.....página 294

Minieditorial - Short Editorial

Para Onde Vamos com os Produtos Naturais? Explorando o Verdadeiro Potencial de Novos Medicamentos Derivados de Plantas no Campo Cardiovascular

Where are We Going with Natural Products? Exploring the True Potential of New Plant-Based Drugs in the Cardiovascular Field

Artur Santos-Miranda

.....página 305

Artigo Original - Original Article

Mulheres Médicas: Burnout durante a Pandemia de COVID-19 no Brasil

Women Physicians: Burnout during the COVID-19 Pandemic in Brazil

Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Viviana Guzzo Lemke, Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva, Giordana Zeferino Mariano, Elizabeth Regina Giunco Alexandre Silva, Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva, Magaly Arrais dos Santos, Imara Correia de Queiroz Barbosa, Carla Janice Baister Lantieri, Elizabeth da Rosa Duarte, Maria Cristina Oliveira Izar, Karin Jaeger Anzolch, Milena Alonso Egea Gerez, Mayara Viana de Oliveira Ramos, Maria Antonieta Albanes Albuquerque de Medeiros Lopes, Emilia Matos do Nascimento, Nanette Kass Wenger

.....página 307

Minieditorial - Short Editorial

Muito Mais que Apenas Mulheres: Mulheres Maravilha

Much More Than Just Women: Wonder Women

Marcia Koike e Luciana Aikawa

.....página 317

Artigo Original - Original Article

Avaliação da Disfunção Endotelial em Casos de COVID-19 com Dilatação Fluxo-Mediada

Evaluation of Endothelial Dysfunction in COVID-19 with Flow-Mediated Dilatation

Asli Kurtar Mansiroglu, Hande Seymen, Isa Sincer, Yilmaz Gunes

..... página 319

Minieditorial - Short Editorial

Manifestações Cardiovasculares Tardias da COVID-19 – Uma Ciência em Construção

COVID-19 and late cardiovascular manifestations – building up evidence

Sofia Cabral

..... página 326

Artigo de Revisão - Review Article

Rastreamento, Diagnóstico e Manejo da Fibrilação Atrial em Pacientes com Câncer: Evidências Atuais e Perspectivas Futuras

Screening, Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation in Cancer Patients: Current Evidence and Future Perspectives

Pedro Gonçalves-Teixeira, Telma Costa, Isabel Fragoso, Diogo Ferreira, Mariana Brandão, Adelino Leite-Moreira, Francisco Sampaio, José Ribeiro, Ricardo Fontes-Carvalho

..... página 328

Ponto de vista - Viewpoint

Medicina Translacional e Ciência da Implementação: Como Transformar o que Sabemos no que Efetivamente Fazemos

Translational Medicine and Implementation Science: How to Transform What We Know Into What We Do

Protásio Lemos da Luz e Francisco Rafael Martins Laurindo

..... página 342

Carta Científica - Research Letter

Preditores de Fibrilação Atrial no Monitoramento de Holter após Acidente Vascular Cerebral - Um Flashback de Dez Anos

Predictors of Atrial Fibrillation in Holter Monitoring after Stroke – A Ten Year Flashback

Tânia Proença, Ricardo Alves Pinto, Miguel Martins de Carvalho, Carla Sousa, Paula Dias, Manuel Campelo, Filipe Macedo

..... página 346

Carta Científica - Research Letter

Um Achado Acidental de um Sarcoma Cardíaco

An Incidental Finding of Cardiac Sarcoma

Rita Reis Santos, João Abecasis, Daniel A. Gomes, Mariana Sousa Paiva, Bruno Rocha, Regina Ribeiras, Pedro Freitas, Miguel Abecasis, Marisa Trabulo

..... página 349

Carta Científica - Research Letter

Monitorização Residencial da Pressão Arterial e Controle Pressórico em Hipertensos Tratados

Home Blood Pressure Monitoring and Blood Pressure Control in Treated Hypertensives

Andréa Araujo Brandão, Weimar Kunz Sebba Barroso, Audes Feitosa, Eduardo Costa Duarte Barbosa, Roberto Dischinger Miranda, Priscila Valverde de Oliveira Vitorino, Roberto Pozzan, Lucio Paulo Ribeiro, Abraham Epelman, Giovanni Alves Saraiva, Fabio Serra Silveira, Antônio Almeida Braga, Marco Mota Gomes

.....página 353

Imagem - Image

“Iluminando o Coração” com Eco 3D: Transiluminação de Deiscência de Prótese Valvular Mitral

“Lightning The Heart” with 3D Echo: Transillumination of a Prosthetic Mitral Valve Dehiscence

Mariana Ribeiro Silva, Ana Isabel Azevedo, Francisco Sampaio, José Ribeiro, Ricardo Fontes-Carvalho

.....página 358

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Doenças Crônicas Progressas e sua Relação com a Infecção por COVID-19

Previous Chronic Diseases and their Relationship with COVID-19 Infection

Bruna Redivo de Souza, Eliane Mazzuco, Layse Wiggers Kemper

.....página 361



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Corpo Editorial

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não Invasivos

Nuno Bettencourt

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – Assist. Medica Internacional LTDA., Rio de Janeiro, RJ – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paulo Roberto S. Brofman – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

Alan Maisel – Long Island University, Nova York – EUA

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – EUA

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

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

Conselho Administrativo – Mandato 2022 (Sociedade Brasileira de Cardiologia)

Região Norte/Nordeste

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

Região Leste

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

Região Paulista

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

Região Central

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

Região Sul

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

Comitê Científico

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

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Henrique Oliveira de Albuquerque

SBC/BA – Roberto Pinheiro Sena

SBC/DF – Fausto Stauffer Junqueira de Souza

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Humberto Graner Moreira

SBC/MA – Francisco de Assis Amorim de Aguiar Filho

SBC/MG – Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto

SBC/MS – Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior

SBC/NNE – José Albuquerque de Figueiredo Neto

SBC/PB – Guilherme Veras Mascena

SBC/PE – Carlos Japhet Da Matta Albuquerque

SBC/PI – Jônatas Melo Neto

SBC/PR – Olímpio R. França Neto

SOCERJ – Ronaldo de Souza Leão Lima

SBC/RN – Antônio Amorim de Araújo Filho

SOCERGS – Fábio Cañellas Moreira

SOCESP – Ieda Biscegli Jatene

Departamentos e Grupos de Estudo

SBC/DA – Marcelo Heitor Vieira Assad

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Cristiane Nunes Martins

SBC/DCM – Maria Cristina Costa de Almeida

SBC/DECAGE – José Carlos da Costa Zanon

SBC/DEIC – Mucio Tavares de Oliveira Junior

SBC/DEMCA – Álvaro Avezum Junior

SBC/DERC – Ricardo Quental Coutinho

SBC/DFCVR – Elmiro Santos Resende

SBC/DHA – Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães

SBC/DIC – André Luiz Cerqueira de Almeida

SBCCV – João Carlos Ferreira Leal

SOBRAC – Fatima Dumas Cintra

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

DCC/GECOP – Maria Verônica Câmara dos Santos

DCC/GEPREVIA – Isabel Cristina Britto Guimarães

DCC/GAPO – Luciana Savoy Fornari

DCC/GEAT – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECETI – João Luiz Fernandes Petriz

DCC/GEDORAC – Sandra Marques e Silva

DCC/GEECG – Nelson Samesima

DCC/GERTC – Adriano Camargo de Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

DERC/GECESP – Marconi Gomes da Silva

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira

DERC/GERCPC – Pablo Marino Corrêa Nascimento

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 119, Nº 2, Agosto 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
Marketing

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.

Papel Diagnóstico do NT-proBNP em Pacientes com Comprometimento por Amiloidose Cardíaca: Uma Metanálise

Diagnostic Role of NT-proBNP in Patients with Cardiac Amyloidosis Involvement: A Meta-Analysis

Yingwei Zhang¹  e Hasi Chaolu¹ 

First Hospital of Shanxi Medical University, ¹ Yingze District, Taiyuan – China

Resumo

Fundamento: A amiloidose é definida como um distúrbio caracterizado pela deposição de material proteico amiloide extracelular nos tecidos.

Objetivos: O N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-proBNP) é usado para prever a amiloidose cardíaca (AC), mas seu efeito diagnóstico no comprometimento por AC ainda não é claro, especialmente em termos de especificidade e sensibilidade.

Métodos: Foi feita uma busca de literatura nos bancos de dados Pubmed, Embase e a biblioteca Cochrane, e o QUADAS 2 foi utilizado para avaliação da qualidade. O comando Midas no Stata 12.0 foi usado para analisar os indicadores dos sujeitos. O teste Q de Cochran e o I^2 foram usados como testes de heterogeneidade, e a heterogeneidade significativa foi definida como $p < 0,05$ e/ou $I^2 > 50\%$. A análise de correlação de Spearman foi usada para avaliar o efeito de limiar, e o viés da publicação foi avaliado pelo teste de assimetria. A significância estatística foi definida em $p < 0,05$.

Resultados: Como resultados, 10 conjuntos de dados de 7 estudos foram incluídos para análise, apresentando alta qualidade metodológica e pequenos vieses de confusão. A sensibilidade e a especificidade do NT-proBNP no diagnóstico do comprometimento cardíaco para pacientes com amiloidose foram 0,93 e 0,84, respectivamente. As curvas ROC também sugeriram uma validade diagnóstica alta do NT-proBNP com AUC de 0,95. Um nomograma de Fagan demonstrou que as probabilidades de NT-proBNP positivo e negativo no avanço do comprometimento por AC eram de 90% e 8%, respectivamente. O gráfico de funil de Deek não sugeriu viés significativo de publicação entre os estudos incluídos, e os resultados foram estáveis e confiáveis.

Conclusões: O NT-proBNP desempenha um papel positivo no diagnóstico precoce do comprometimento por AC, com alta sensibilidade e especificidade.

Palavras-chave: Amiloidose; Diagnóstico; Metanálise em Rede.

Abstract

Background: Amyloidosis is defined as a disorder characterized by the deposition of extracellular protein material of amyloid in tissues.

Objectives: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is used to predict the cardiac amyloidosis (CA), but its diagnostic effect on CA involvement remains unclear, especially in terms of specificity and sensitivity.

Methods: A search for literature was conducted in the Pubmed, Embase, and Cochrane library databases, and QUADAS 2 was used for quality assessment. Midas command in Stata 12.0 was used to analyze the subject indicators. Cochran's Q and I^2 were to test for heterogeneity, and the significant heterogeneity was set at $p < 0.05$ and/or $I^2 > 50\%$. Spearman correlation analysis was used to evaluate the threshold effect, and the publication bias was assessed using the asymmetry test. The statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: As results, 10 sets of data from 7 studies were included for analysis, showing high methodological quality and minimal confounding bias. The sensitivity and specificity of NT-proBNP in the diagnosis of cardiac involvement for patients with amyloidosis were 0.93 and 0.84, respectively. ROC curves also suggested a high diagnostic validity of NT-proBNP with an AUC of 0.95. A Fagan's nomogram plot showed probabilities for NT-proBNP positive and negative in developing CA involvement were 90% and 8%, respectively. The Deek's funnel plot suggested no significant publication bias across included studies, and the results were stable and reliable.

Conclusions: NT-proBNP plays the positive role in the early diagnosis of CA involvement with high sensitivity and specificity.

Keywords: Amyloidosis. Diagnosis. Network Meta-Analysis.

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

Correspondência: Hasi Chaolu •

Department of Laboratory Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, No.85, The Liberation of South Road, Yingze District, Taiyuan 030001 - China
E-mail: yingwei721125@163.com

Artigo recebido em 08/06/2021, revisado em 12/10/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210486>

Introdução

A amiloidose é definida como um distúrbio caracterizado pela deposição de material proteico amiloide extracelular nos tecidos, e ela é patologicamente causada por clivagem, desnaturação ou produção excessiva de proteína anormal.^{1,2} O coração é o principal órgão afetado por vários tipos fibrosos de amiloidose.² A amiloidose cardíaca (AC) é uma cardiomiopatia invasiva causada por amiloidose que pode levar à insuficiência cardíaca e distúrbio de condução.³ A prevalência do comprometimento de AC na população geral varia entre 5% e 74%, e a ampla diferença sobre variabilidade de pesquisa está associada aos critérios de seleção da população e às estratégias diagnósticas.⁴ As principais causas de comprometimento por AC são proteínas mal dobradas e depósitos de cadeias leves de imunoglobulina amiloide (AL) e proteínas transtiretinas amiloides (ATTR), que podem ser induzidas pela mutação do gene TTR.⁵ A heterogeneidade fenotípica e atrasos no diagnóstico causados por comorbidades contribuem para o prognóstico ruim do comprometimento cardíaco para pacientes com amiloidose.⁶ Muitos casos de comprometimento por AC geralmente são confirmados na tardiamente na evolução da doença quando as opções de tratamento são limitadas.⁷ Portanto, aumentar o entendimento do comprometimento de AC e desenvolver biomarcadores relacionados à amiloidose para um diagnóstico precoce vai efetivamente melhorar o resultado clínico dos pacientes.

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um tipo de hormônio secretado por miócitos, e podem funcionar na manutenção da homeostase dos fluidos pela ação do sódio, diurese e vasodilatação.⁸ O peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) é clivado para proBNP, que é secretado por cardiomiócitos.⁸ Considera-se que o NT-proBNP seja diretamente regulado por cadeia leve e possa ser usado como biomarcador para amiloidose AL após análise e validação.⁹ Entretanto, um estudo relevante indicou que o NT-proBNP pode ser um biomarcador sensível, mas não específico, para a avaliação da AC.¹⁰ Palladini et al. também demonstraram que a gravidade da disfunção cardíaca em pacientes com AC poderia ser avaliada por biomarcadores cardíacos NT-proBNP e troponinas cardíacas (cTn) e que suas avaliações eram altamente sensíveis.¹¹ Outras incertezas em relação ao papel do NT-proBNP na previsão do comprometimento por AC tem origem principalmente nas limitações do tamanho da amostra.¹² Considerando-se as controvérsias de pesquisa acima, espera-se que sejam realizados estudo de porte relevantemente maior para explorar o papel independente e a especificidade diagnóstica do NT-proBNP para prever o comprometimento por AC.

Portanto, conduzimos esta metanálise para obter uma amostra maior, integrando dados de estudos anteriores, e para avaliar o valor diagnóstico do NT-proBNP para comprometimento por AC a partir de vários aspectos, tais como, sensibilidade, especificidade, razões de probabilidade e outros. Este estudo apresenta um marcador diagnóstico para comprometimento cardíaco em pacientes com amiloidose, o qual pode ajudar os pacientes a receber diagnósticos e tratamentos precoces mais precisos.

Métodos

Estratégia de coleta da literatura

Foi feita uma busca de literatura nos bancos de dados Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Embase (<https://www.embase.com/>) e a biblioteca Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>) com data de corte em 28 de janeiro de 2021, e as palavras-chave incluíram: 1) Amiloidose OR amiloidoses; 2) cardiomiopatia OR (comprometimento cardíaco) OR (comprometimento do coração) OR (disfunção miocárdica); 3) NT-proBNP OR (pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral) OR (Pró-Peptídeo Natriurético Cerebral N-Terminal). Esses três grupos de palavras-chave foram combinados com "AND". Além disso, palavras sobre o tema e palavras livres foram combinadas na pesquisa, e as estratégias de coleta variaram de acordo com as características de três bancos de dados. O processo de coleta detalhado e os resultados relacionados estão apresentados na Tabela suplementar 1-3. Ademais, a versão impressa da literatura foi coletada manualmente, e as referências dos artigos incluídos e resenhas relevantes também foram triadas de acordo com o critério de inclusão.

Seleção das publicações

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) sujeitos com amiloidose AL ou amiloidose relacionada ao TTR; 2) sujeitos com disfunção do ventrículo direito/esquerdo, insuficiência cardíaca e outras disfunções cardíacas diagnosticadas por imagens por ressonância magnética cardíaca ou biópsia; 3) apresentação de resultados diagnósticos de injúria cardíaca causada pelo NT-proBNP incluindo verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN) e falso negativo (FN), ou que podem ser extrapolados de acordo com dados da literatura. Publicações que não são artigos originais, tais como resenhas, cartas, comentários e outros, foram excluídas deste estudo.

Aquisição de dados e avaliação de qualidade

Dois pesquisadores registraram os dados independentemente de acordo com um formulário padronizado elaborado com antecedência. As informações coletadas incluíram o nome do primeiro autor, ano de publicação, área de estudo, tamanho da amostra, idade e sexo dos sujeitos, dados de VP, FP, VN e FN, e critérios para lesões cardíacas. Após a extração dos dados, foi conduzida uma discussão para resolver inconsistências. O QUADAS 2 foi aplicado para avaliar a qualidade dos métodos de pesquisa usados em cada estudo incluído.¹³

Análise estatística

O comando Midas (modelo de efeito misto bivariado) do Stata 12.0 versão 12 SE (Stata Corporation, TX, EUA) foi aplicado para a análise estatística de índices de sujeitos, incluindo a curva sumária de características de operação do receptor (SROC), sensibilidade, especificidade, razões de probabilidade positiva (RPP), razões de probabilidade negativa (RPN), razão de chance diagnóstica (RCD), e intervalos de confiança (IC) de 95%. O valor da RCD variou de 0 a infinito,

e o valor mais alto indicou a capacidade discriminatória maior dos métodos diagnósticos.¹⁴ A curva SROC foi estabelecida com base em sensibilidade e especificidade, e quanto mais próxima a área sob a curva (AUC) estiver de 1, mais alta será a validade diagnóstica.¹⁵ Os testes Q de Cochran e I^2 foram usados para avaliar a heterogeneidade,¹⁶ e $p > 0,05$ e/ou $I^2 > 50\%$ indicava heterogeneidade significativa entre os estudos. A análise de correlação de Spearman foi usada para avaliar o efeito de limiar, e $p < 0,05$ indicava um efeito de limiar significativo.¹⁷ O gráfico de funil de Deek foi usado para avaliar se havia viés de publicação significativo entre os estudos,¹⁸ enquanto o nomograma de Fagan foi usado para avaliar a utilidade clínica do NT-proBNP.¹⁹ Foi realizada a análise de sensibilidade usando um modelo gráfico para avaliar se o mesmo tinha algum possível erro de especificação, bondade do ajuste, para identificar pontos de dados anormais e possivelmente influentes.²⁰

Resultados

Triagem da literatura

Os processos e resultados da coleta de literatura são apresentados na Figura 1. Foram obtidos 450, 146 e 29 artigos dos bancos de dados de Embase, PubMed e biblioteca

Cochrane, respectivamente. Um total de 494 artigos passaram pela triagem após a eliminação de duplicatas. Entre eles, 483 artigos foram retirados após a leitura dos títulos e resumos. Em seguida, após a leitura integral dos artigos, 4 outros artigos também foram eliminados. Além disso, a busca manual não conseguiu identificar publicações que atenderam aos requisitos. Por fim, 7 artigos^{12,21-26} foram incluídos nesta análise.

Características dos artigos incluídos

Um total de 7 artigos foi incorporado a este estudo. Entre eles, o estudo de Nicol et al.²⁵ continha dois conjuntos de dados, o estudo de Palladini et al.²⁶ continha três conjuntos de dados, e os outros cinco estudos continham um conjunto de dados cada um. Portanto, foram incluídos 10 conjuntos de dados no total para análises posteriores. Esses sete estudos, publicados entre 2003 e 2020, envolvendo 810 sujeitos no total (incluindo 490 pacientes com comprometimento por AC e 320 controles), e foram conduzidos na Holanda, na Alemanha, na França, na Itália e em outros países. Além disso, todos os níveis de NT-proBNP foram detectados por imunoensaio nos estudos incluídos. Entre eles, 4 estudos focaram em amiloidose AL, 2 estudos incluíram amiloidose TTR, e os demais estudos incorporaram amiloidose AL e TTR. Entretanto, a amiloidose foi confirmada por biópsia em 6 estudos, exceto no estudo de

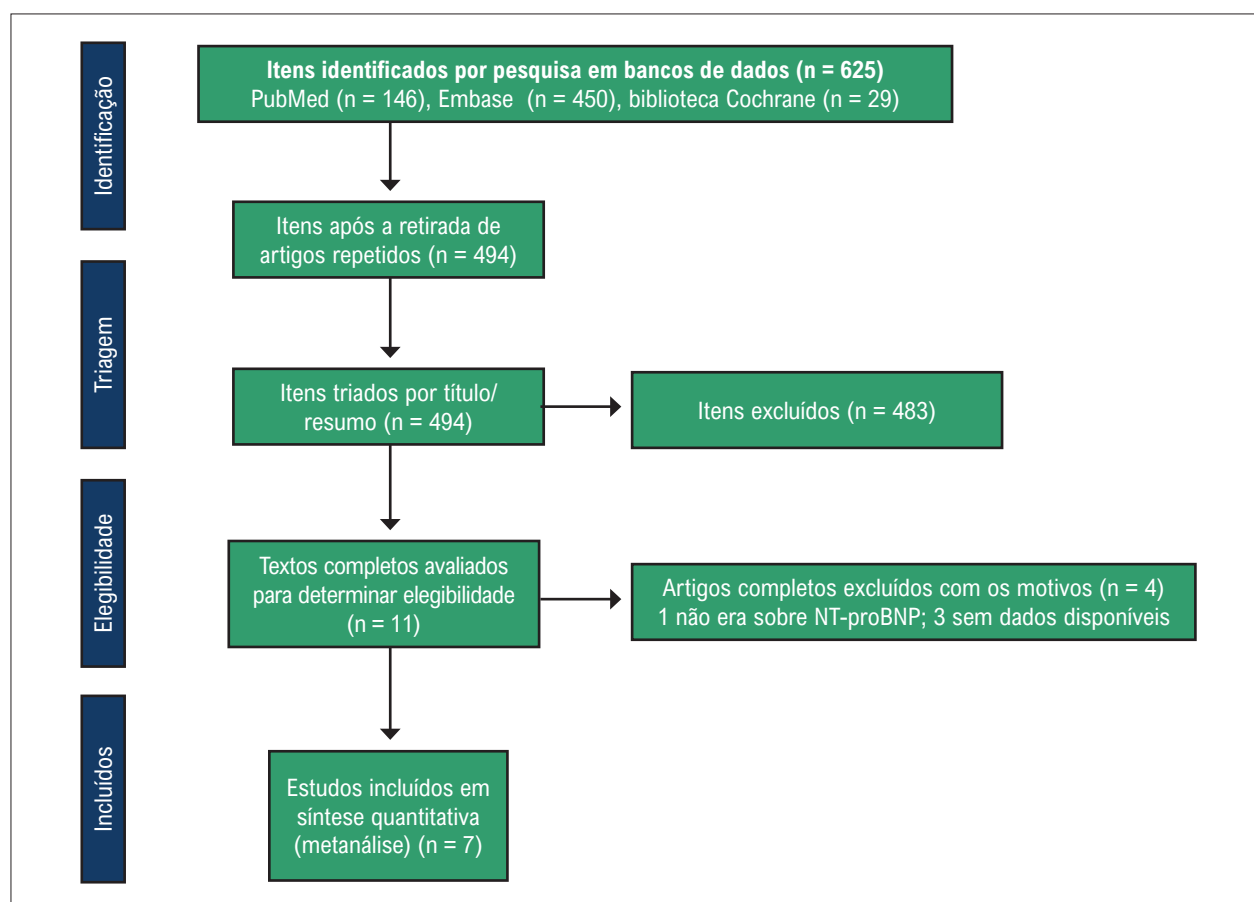


Figura 1 – Os processos e resultados da busca de literatura.

Artigo Original

Damy et al.,²¹ que não informaram a estratégia de diagnóstico. As características desses 7 estudos, incluindo os critérios de comprometimento cardíaco e limiares diagnósticos, foram sintetizadas na Tabela 1. Entre os 7 estudos incluídos, 5^{12,21-23,25} geraram análise diferencial sobre a idade dos sujeitos, e 4 estudos^{12,21-23} compararam a diferença de sexo entre casos e controles. Nesses estudos, Damy et al.²¹ encontraram diferenças significativas associadas ao sexo e à idade dos sujeitos do estudo ($p < 0,05$); as amostras incluídas por Klaassen et al. foram significativamente diferentes em idade ($p < 0,05$); e outras comparações com $p \geq 0,05$ foram consideradas como equivalentes em relação a idade e/ou sexo. Outros três estudos de Nicol²⁵ e Palladini et al.^{24,26} não compararam diferenças de idade e/ou sexo. Em seguida, foi utilizado o QUADAS 2 para fazer a avaliação de qualidade das publicações, e os resultados demonstraram um risco baixo de vies e alta qualidade da metodologia dos estudos envolvidos (Figura suplementar 1).

Valor diagnóstico do NT-proBNP

Um total de 7 artigos (10 conjuntos de dados de população) relataram os resultados dos níveis de NT-proBNP no diagnóstico das lesões cardíacas em pacientes com amiloidose, e a análise de correlação de Spearman sugeriu que $p = 1,00$ é o resultado que indicou que não havia efeito de limiar significativo. Em seguida, foi estabelecido um modelo de efeito misto bivariado para investigar o valor diagnóstico do NT-proBNP na lesão cardíaca com base em

indicadores diferentes, e os testes de Cochran e I^2 foram aplicados para analisar a heterogeneidade entre estudos. Os resultados (Figura 2) demonstraram que a sensibilidade e a especificidade estimadas eram 0,93 e 0,84, respectivamente. Não houve heterogeneidade significativa em sensibilidade ($p = 0,67$, $I^2 = 0,0\%$), mas houve uma heterogeneidade significativa em especificidade ($p = 0,01$, $I^2 = 58,86\%$) entre os estudos. Na Figura 3, o valor combinado da RPP era 5,77 com uma heterogeneidade significativa entre estudos ($p = 0,01$, $I^2 = 34,74\%$), enquanto o valor para RPN era 0,80 sem heterogeneidade significativa ($p = 0,79$, $I^2 = 0,0\%$). A Figura 4A mostra que esses conjuntos de dados eram significativamente heterogêneos na RCD ($p < 0,01$, $I^2 = 84,77\%$), com uma estimativa combinada de 69,53 A AUC da SROC era 0,95 e esses estudos não foram significativamente distribuídos em uma forma curvilínea (Figura 4B), sugerindo uma grande validade diagnóstica do NT-proBNP na lesão cardíaca.

Utilidade clínica do NT-proBNP

Em seguida, foi realizado um nomograma de Fagan para avaliar a utilidade clínica do NT-proBNP, conforme ilustrado na Figura 5, e o gráfico do nomograma de Fagan apresentou a probabilidade pré-teste, a RPP, a RPN e a probabilidade pós-teste do NT-proBNP no diagnóstico da injúria cardíaca. Os resultados sugeriram que a probabilidade pré-teste com lesão cardíaca era de 60,5%, e a probabilidade pós-teste era 90% e 8% para pacientes com resultado positivo e negativo,

Tabela 1 - Características dos 7 estudos incluídos nesta metanálise

Estudo	Área	Comprovação da amiloidose	Tipo de amiloidose	Critério de comprometimento cardíaco	N	Caso/Controle			Corte, pg/ml	VP	FP	FN	VN
						n	Idade, anos	Sexo masculino, n (%)					
Cappelli, F ¹² 2014	Itália	Biópsia	AL	DVD	76	23/53	70,7±9,2/ 68,9±10,1	9 (39,1)/ 24 (45,3)	≥2977	20	8	3	45
Damy, T ²¹ 2013	França	NR	TTR	DVE	36	26/10	65(56-74)/ 40 (33-56) *	20 (76,9)/ 3 (30,0) *	≥82	24	1	2	9
Klaassen, SHC ²² 2017	Holanda	Biópsia	TTR	Anormalidades da parede miocárdica estrutural e/ou distúrbio de condução	77	39/38	59,3±10,9/ 46,1±13,0 *	25 (64,1)/ 18 (47,4)	≥125	36	13	3	25
Lehrke, S ²³ 2009	Alemanha	Biópsia	AL ou TTR	Biópsia cardíaca positiva e/ou HVE	34	25/9	55,5±11,0/ 59,8±7,8	10 (40,0)/ 6 (66,7)	≥1736,5	23	3	2	6
Nicol, M ²⁵ 2020	França	Biópsia	AL	RMC e biópsia endomiocárdica	114	82/32	66 (58-73)/ 68 (60-76)	NR	≥850	75	8	7	24
					73	48/25	NR	NR	≥850	44	1	4	24
Palladini, G ²⁴ 2003	Itália	Biópsia	AL	Sintomas clínicos de insuficiência cardíaca, HVE	152	90/62	61 (34-78) #	NR	≥152	84	6	6	56
Palladini, G ²⁶ 2012	Itália	Biópsia	AL	Espessura da parede do ventrículo esquerdo > 12 mm	109	62/47	62 (29-83) #	63 (58) #	≥332	62	5	0	42
					77	54/23	64 (35-85) #	34 (44) #	≥543	50	2	4	21
					62	41/21	65 (38-82) #	33 (53) #	≥2642	38	6	3	15

AL: cadeia leve de amiloide; TTR: relacionada à transtirretina hereditária; RMC: ressonância magnética cardíaca; DVD: disfunção do ventrículo direito; DVE: disfunção do ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo; NR: não relatado; VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadeiro negativo. #, dados da amostra total. As significâncias estatísticas de todos os estudos, com exceção do de Palladini et al.^{24,26}, foram definidas como $p < 0,05$, e * indica a diferença estatística.

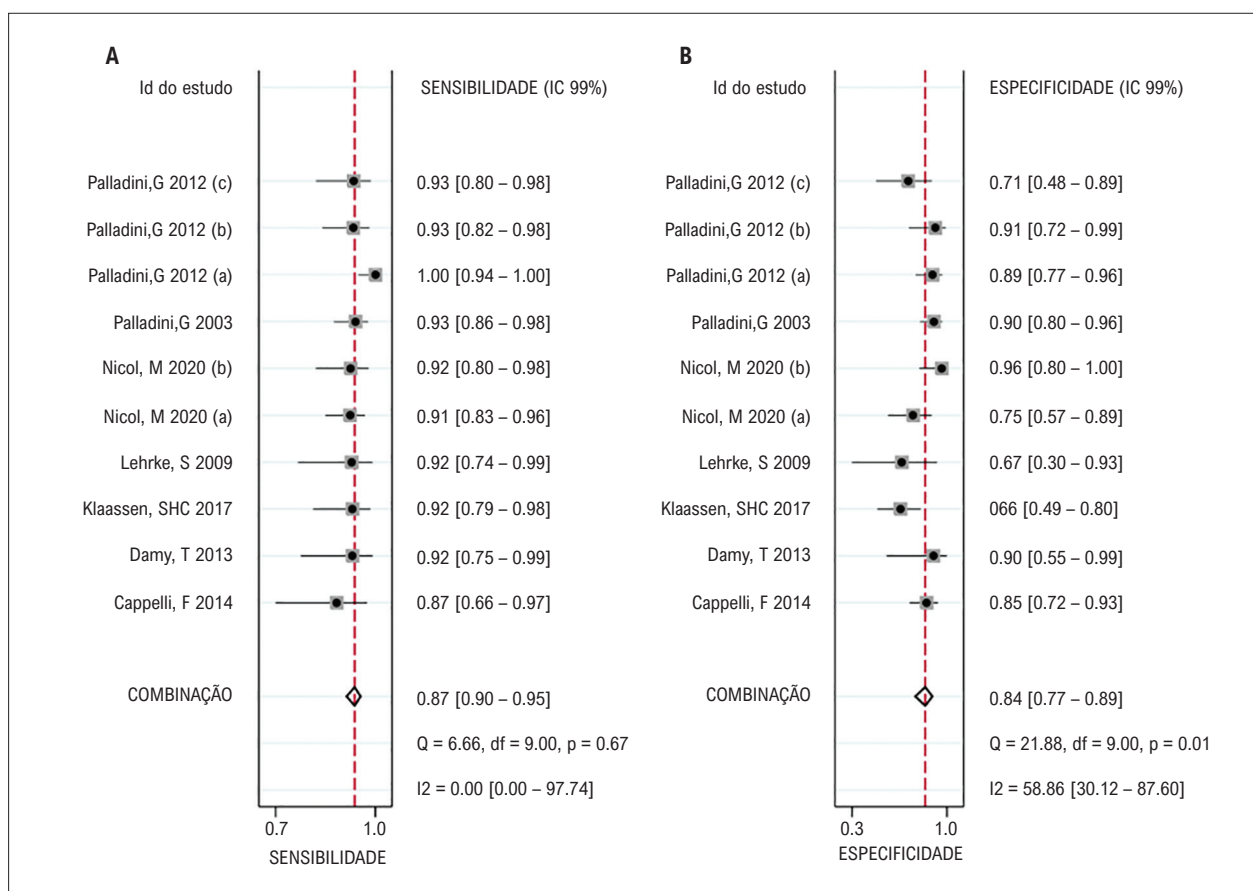


Figura 2 – Gráficos de floresta de estimativas de sensibilidade (A) e especificidade (B) no diagnóstico do NT-proBNP para lesão cardíaca de 10 conjuntos de dados.

respectivamente. Isso significa que, após o diagnóstico do NT-proBNP, a probabilidade de desenvolvimento de lesão cardíaca nas populações com NT-proBNP positivo era de 90%, enquanto a possibilidade em populações com NT-proBNP negativo era de apenas 8%.

Análise de sensibilidade e teste de viés da publicação

Em seguida, o modelo gráfico foi realizado para análise de sensibilidade. Os resultados sugeriram uma grande bondade do ajuste de base residual do modelo (Figura 6A), que basicamente se conformava à premissa de normalidade bivariada (Figura 6B). Também se identificou que cada estudo independente não tinha efeito significativo nos resultados combinados do modelo, e nenhum outlier foi identificado (Figura 6C-D). Por último, foi criado um gráfico de funil de Deek para testar o viés da publicação, e os resultados na Figura 7 sugeriram que não havia viés de publicação, com um $p = 0,31$ no teste de assimetria. Esses achados propõem resultados combinados estáveis e confiáveis nesta metanálise.

Discussão

O diagnóstico de comprometimento cardíaco em pacientes com amiloidose geralmente é atrasado pela diversidade de

manifestações clínicas, resultando, portanto, em um prognóstico ruim.⁵ Relata-se que uma vez que a amiloidose AL apresenta sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, pacientes não tratados têm uma sobrevivência mediana de menos de 6 meses.² Portanto, é essencial desenvolver um biomarcador relacionado à AC para melhorar a eficiência do diagnóstico precoce. O NT-proBNP tem sido usado como um biomarcador potencial para se avaliar a gravidade do comprometimento cardíaco na amiloidose AL,²⁷ mas o papel independente do comprometimento por AC e sua especificidade diagnóstica não foram totalmente investigados. Dessa forma, realizamos esta metanálise com base em 7 artigos, e avaliamos a influência do NT-proBNP no diagnóstico do comprometimento por AC. Nossos resultados sugerem que o NT-proBNP tem valores diagnósticos significativos para lesão cardíaca em pacientes com amiloidose, com uma sensibilidade de 0,93, uma especificidade de 0,84, uma RPP de 5,77, uma RPN de 0,08 e uma RCD de 69,53. A AUC da curva SROC também é próxima a 1 (0,95), demonstrando, portanto, uma grande validade diagnóstica do NT-proBNP.

Relata-se que a destruição local de cardiomiócitos leva a níveis elevados de NT-proBNP, e o aumento do nível de NT-proBNP poderia ser considerado um preditor de comprometimento cardíaco antes do surgimento da insuficiência cardíaca.⁷ Banyersad et al. também identificaram uma correlação entre

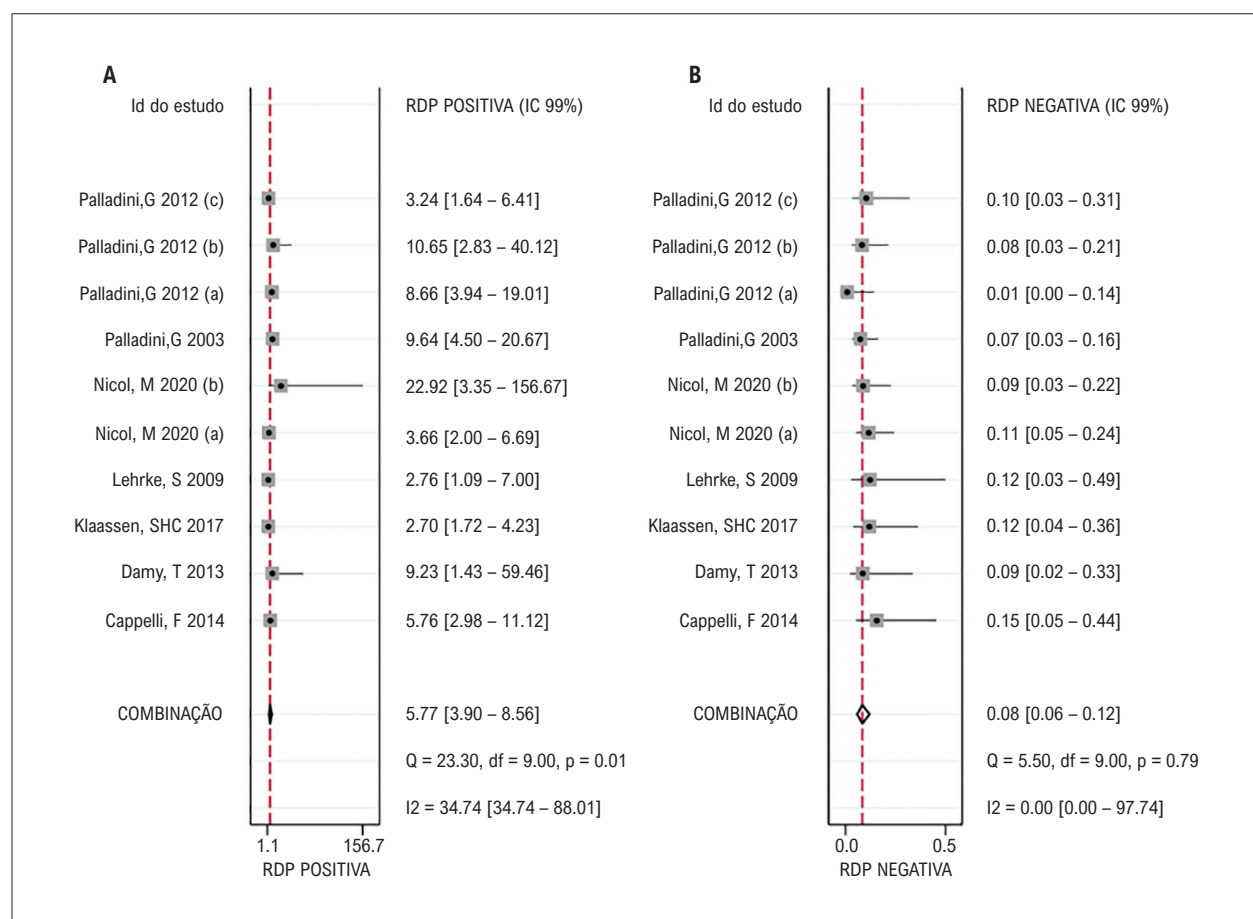


Figura 3 – Gráficos de floresta de estimativas de RPP (A) e RPN (B) no diagnóstico do NT-proBNP para lesão cardíaca de 10 conjuntos de dados.

doença cardíaca e NT-proBNP em 100 pacientes com amiloidose AL detectada por imagens por ressonância magnética nuclear.²⁸ Além disso, a mortalidade após 1 ano de 125 pacientes com amiloidose AL pode ser prevista pela análise de estratificação de risco de NT-proBNP e cTn.²⁹ Em relação a um mecanismo de regulação potencial da expressão do NT-proBNP no amiloide em cardiomiócitos, Shi et al. propuseram que proteínas de cadeia leve isoladas de tecidos com cardiomiopatia amiloide podem induzir o sinal de proteínas quinases ativadas por mitógenos p38 (MAPK), contribuindo, dessa forma, para o stress oxidativo e a morte de cardiomiócitos.³⁰ Além disso, para a amiloidose AL, o sinal MAPK poderia mediar a transcrição de BNP, e sua interação pode suportar o efeito tóxico de proteínas de cadeia leve.³¹ Em combinação com os achados acima, especula-se que a expressão do NT-proBNP poderia ser diretamente regulada pela via de transdução de sinal MAPK induzida por proteínas de cadeia leve em cardiomiócitos, e o aumento do nível de expressão do NT-proBNP pode prever o ataque da insuficiência cardíaca.

Há uma variedade de estudos com foco na influência do NT-proBNP no comprometimento cardíaco incluindo insuficiência cardíaca, cardiomiopatia e infarto do miocárdio. Uma metanálise relacionada relatou que a sensibilidade e

a especificidade do nível de NT-proBNP na diferenciação da efusão associada a insuficiência cardíaca era de 94%, com uma RPP de 15,2 e uma RPN de 0,06.³² O aumento do nível de NT-proBNP também demonstra uma forte capacidade de prever o prognóstico de cardiomiopatia.³³ Além disso, pela comparação ao índice de risco cardíaco revisado, o biomarcador NT-proBNP de alta sensibilidade pode melhorar a previsão do infarto do miocárdio após uma grande cirurgia não cardíaca.³⁴ Esses achados corroboram nossas conclusões, mas Januzzi et al. propuseram ainda que o nível de NT-proBNP estava relacionado à gravidade dos sintomas de insuficiência cardíaca, e a sensibilidade e a especificidade da insuficiência cardíaca variaram entre as várias faixas etárias.³⁵ Neste estudo, não se observou uma relação direta entre idade e os níveis de NT-proBNP, e não foi possível confirmar a importância da idade no comprometimento por AC diagnosticado por NT-proBNP. Além disso, estudos também identificaram que sujeitos do sexo feminino têm níveis mais altos de NT-proBNP do que sujeitos do sexo masculino de idades equivalentes.³⁶ Portanto, será realizada análise estratificada posteriormente para explorar as diferenças dos marcadores NT-proBNP com base em desempenho analítico, para proporcionar informações diagnósticas mais precisas para pacientes com comprometimento por AC em estratificações clínicas diferentes.

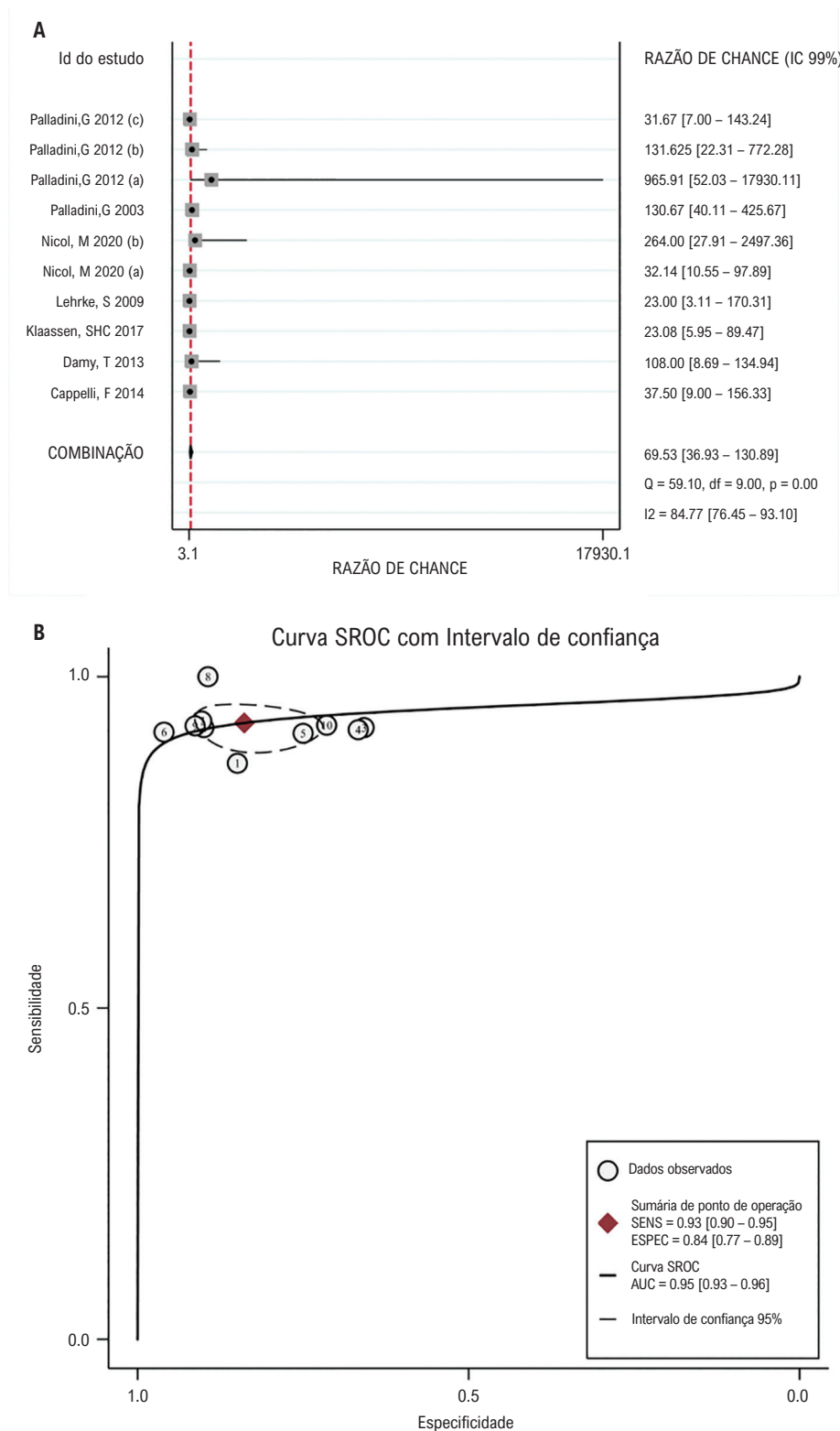


Figura 4 – Validade diagnóstica do NT-proBNP para lesão cardíaca. A. Gráficos de floresta de estimativas de RCD de 10 conjuntos de dados. B. As curvas SROC mostram a validade diagnóstica do NT-proBNP na lesão cardíaca com AUC de 0,95.

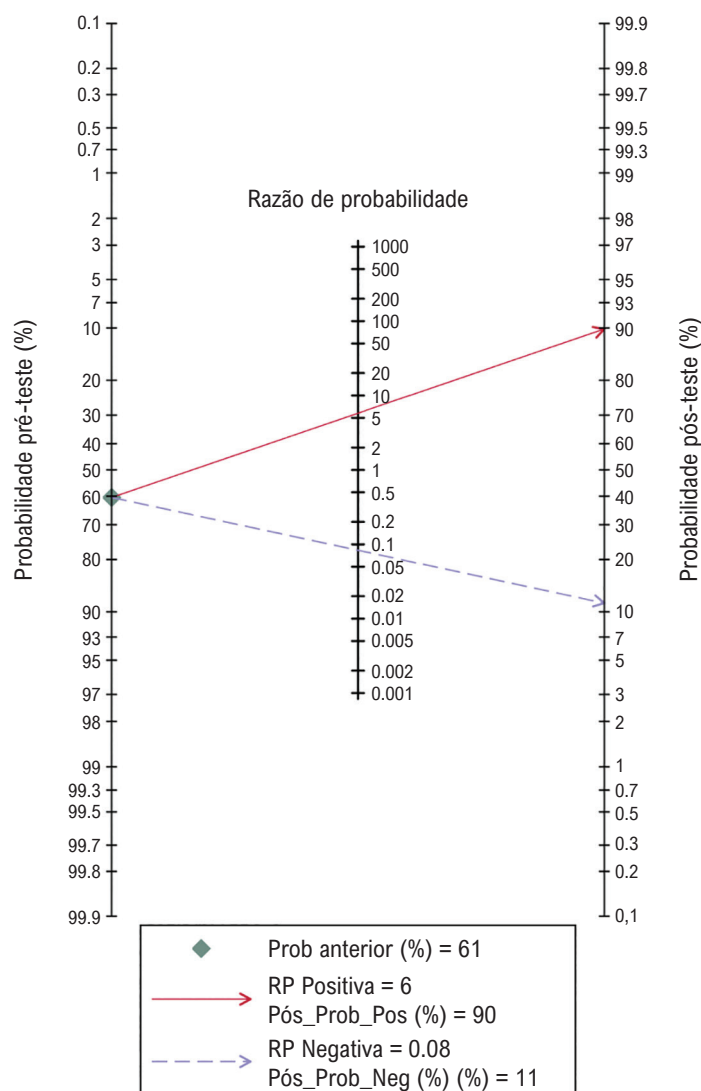


Figura 5 – Utilidade clínica do NT-proBNP. O gráfico do nomograma de Fagan mostra a probabilidade pré-teste, a RPP, a RPN e a probabilidade pós-teste do NT-proBNP para o diagnóstico da injúria cardíaca.

As vantagens deste estudo incluem o fato de que o estudo incorporado tinha metodologia altamente qualificada, e o viés de confusão era pequeno. Além disso, não houve viés de publicação significativo neste estudo, e a análise de influência também sugeria que os resultados combinados não foram afetados por cada estudo independente. Mais importante, os resultados combinados de todos os indicadores foram relativamente consistentes, sugerindo que o NT-proBNP tinha um alto valor de aplicação no diagnóstico de lesão cardíaca em pacientes com amiloidose, e os resultados foram estáveis e confiáveis. Embora nossos resultados sugiram alta sensibilidade e especificidade do NT-proBNP no diagnóstico do comprometimento por AC, a heterogeneidade significativa em especificidade, RPP e RCD entre os estudos incluídos foi uma das limitações. No entanto, também havia diferenças

nos critérios diagnósticos, tipos de amiloidose e critérios para se determinar lesões cardíacas entre os sujeitos. Entretanto, devido ao tamanho limitado da amostra de estudos incluídos, é difícil explorar a fonte de heterogeneidade por métodos quantitativos, tais como a metarregressão. Segundo todos os estudos incluídos foram realizados em populações europeias, com uma generalização ruim dos resultados. Ainda é necessário realizar estudos de alta qualidade na Ásia, na África e em outras regiões para validar o desempenho dos resultados.

Conclusão

Para concluir, este estudo sugere que o NT-proBNP desempenha um papel positivo no diagnóstico precoce do comprometimento cardíaco em pacientes com amiloidose.

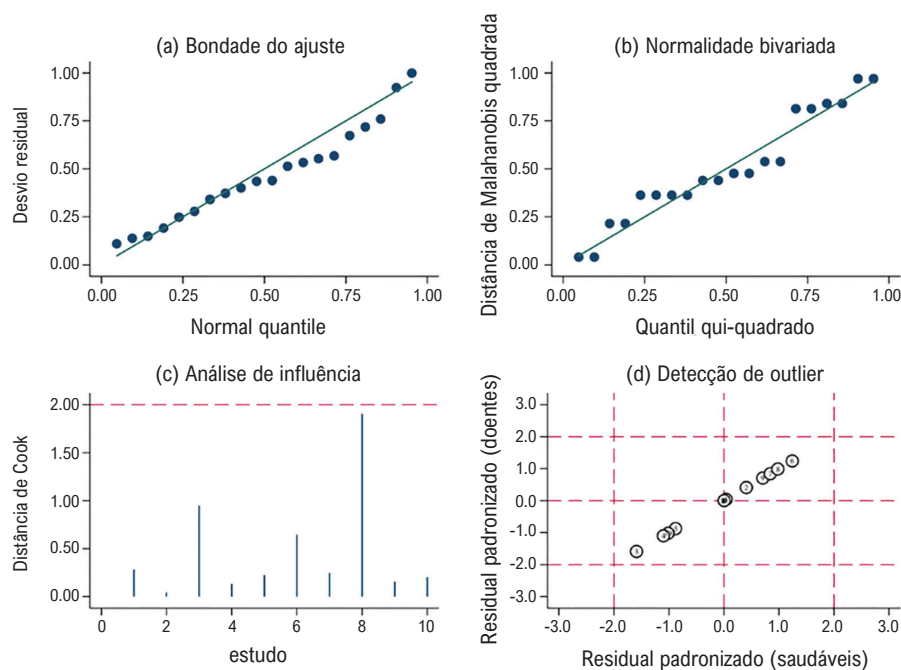


Figura 6 – Análise de sensibilidade em um modelo gráfico. A-B mostram a bondade do ajuste e normalidade bivariada do modelo. C. Análise de influência do estudo independente nos resultados combinados. D. Detecção de outliers do estudo independente.

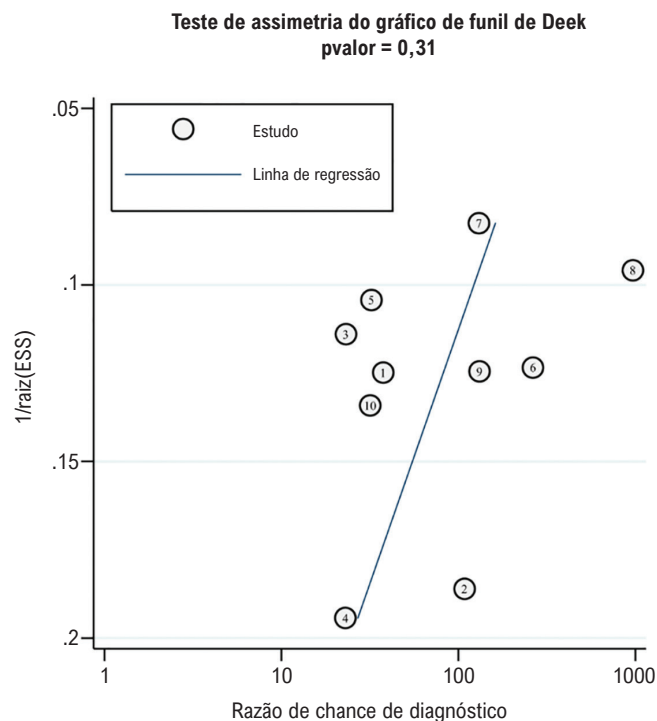


Figura 7 – Teste de viés de publicação. O gráfico de funil de Deek mostra o viés da publicação no teste de assimetria

Estudos em larga escala em outras regiões e raças são necessários para verificar a extrapolação dos resultados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Zhang Y; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chauolu H.

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. Eisenberg D, Jucker M. The Amyloid State of Proteins in Human Diseases. *Cell*. 2012;148(6):1188-203. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.022.
2. Puig-Carrion GD, Reyentovich A, Katz SD. Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Clin Auton Res*. 2019;29(Suppl 1):45-53. doi: 10.1007/s10286-019-00629-5.
3. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020;71:203-19. doi: 10.1146/annurev-med-052918-020140.
4. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(21):2638-51. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.056.
5. Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art Radionuclide Imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(1):158-73. doi: 10.1007/s12350-018-01552-4.
6. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin Cardiac Amyloidosis: An Update on Diagnosis and Treatment. *ESC Heart Fail*. 2019;6(6):1128-39. doi: 10.1002/ehf2.12518.
7. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43(1):10-34. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003.
8. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. Rationale, Application and Clinical Qualification for NT-proBNP as a Surrogate End Point in Pivotal Clinical Trials in Patients with AL Amyloidosis. *Leukemia*. 2016;30(10):1979-86. doi: 10.1038/leu.2016.191.
9. Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Ali U, Balion C, et al. A Systematic Review of BNP and NT-proBNP in the Management of Heart Failure: Overview and Methods. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):413-9. doi: 10.1007/s10741-014-9440-0.
10. Mavrogeni SI, Vartela V, Ntalianis A, Vretou R, Ikonomidis I, Tselegkidou M, et al. Cardiac Amyloidosis: In Search of the Ideal Diagnostic Tool. *Herz*. 2021;46(Suppl 1):9-14. doi: 10.1007/s00059-019-04871-5.
11. Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, et al. The Combination of High-sensitivity Cardiac Troponin T (hs-cTnT) at Presentation and Changes in N-Terminal Natriuretic Peptide Type B (NT-proBNP) After Chemotherapy Best Predicts Survival in AL Amyloidosis. *Blood*. 2010;116(18):3426-30. doi: 10.1182/blood-2010-05-286567.
12. Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, Padeletti L, Attanà P, Pignone AM, et al. Biohumoral Markers as Predictor of Right Ventricular Dysfunction in AL Amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(2):97-102. doi: 10.3109/13506129.2014.884971.
13. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
14. Glas AS, Lijmer JC, Prins MH, Bossuyt PM. The Diagnostic Odds Ratio: A Single Indicator of test Performance. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(11):1129-35. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00177-x.
15. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining Independent Studies of a Diagnostic Test into a Summary ROC Curve: Data-analytic Approaches and Some Additional Considerations. *Stat Med*. 1993;12(14):1293-316. doi: 10.1002/sim.4780121403.
16. Higgins JP, Thompson SC, Deeks JJ, Altman DG. Measuring Inconsistency in Meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
17. Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, et al. Conducting Systematic Reviews of Diagnostic Studies: Didactic Guidelines. *BMC Med Res Methodol*. 2002;2:9. doi: 10.1186/1471-2288-2-9.
18. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The Performance of Tests of Publication Bias and Other Sample Size Effects in Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy was Assessed. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(9):882-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.01.016.
19. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med*. 1975;293(5):257. doi: 10.1056/NEJM197507312930513.
20. Dwamena B. MIDAS: Stata Module for Meta-Analytical Integration of Diagnostic Test Accuracy Studies. Boston: Boston College; 2007.
21. Damy T, Deux JF, Moutereau S, Guendouz S, Mohty D, Rappeneau S, et al. Role of Natriuretic Peptide to Predict Cardiac Abnormalities in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Amyloid*. 2013;20(4):212-20. doi: 10.3109/13506129.2013.825240.
22. Klaassen SHC, Tromp J, Nienhuis HLA, van der Meer P, van den Berg MP, Blokzijl H, et al. Frequency of and Prognostic Significance of Cardiac Involvement at Presentation in Hereditary Transthyretin-Derived Amyloidosis and the Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide. *Am J Cardiol*. 2018;121(1):107-12. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.029.
23. Lehrke S, Steen H, Kristen AV, Merten C, Lossnitzer D, Dengler TJ, et al. Serum Levels of NT-proBNP as Surrogate for Cardiac Amyloid Burden: New Evidence from Gadolinium-enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Amyloidosis. *Amyloid*. 2009;16(4):187-95. doi: 10.3109/13506120903421538.
24. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadalacca G, Perfetti V, et al. Serum N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2440-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2.

25. Nicol M, Baudet M, Brun S, Harel S, Royer B, Vignon M, et al. Diagnostic Score of Cardiac Involvement in AL Amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(5):542-8. doi: 10.1093/ehjci/jez180.
26. Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, et al. Best Use of Cardiac Biomarkers in Patients with AL Amyloidosis and Renal Failure. *Am J Hematol*. 2012;87(5):465-71. doi: 10.1002/ajh.23141.
27. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac Amyloidosis: Updates in Diagnosis and Management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528-40. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051.
28. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 Mapping and Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(4):244-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehu444.
29. Kristen AV, Rinn J, Hegenbart U, Lindenmaier D, Merkle C, Röcken C, et al. Improvement of risk assessment in systemic light-chain amyloidosis using human placental growth factor. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(3):250-7. doi: 10.1007/s00392-014-0779-y.
30. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, et al. Amyloidogenic Light Chains Induce Cardiomyocyte Contractile Dysfunction and Apoptosis via a Non-canonical p38alpha MAPK Pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4188-93. doi: 10.1073/pnas.0912263107.
31. Koivisto E, Kaikkonen L, Tokola H, Pikkariainen S, Aro J, Pennanen H, et al. Distinct Regulation of B-type Natriuretic Peptide Transcription by p38 MAPK Isoforms. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;338(1-2):18-27. doi: 10.1016/j.mce.2011.02.015.
32. Porcel JM. Utilization of B-Type Natriuretic Peptide and NT-proBNP in the Diagnosis of Pleural Effusions Due to Heart Failure. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(4):215-9. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283455cda.
33. Stämpfli SF, Erhart L, Hagenbuch N, Stähli BE, Gruner C, Greutmann M, et al. Prognostic Power of NT-proBNP in Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2017;236:321-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.064.
34. Kopec M, Duma A, Helwani MA, Brown J, Brown F, Gage BF, et al. Improving Prediction of Postoperative Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T and NT-proBNP. *Anesth Analg*. 2017;124(2):398-405. doi: 10.1213/ANE.0000000000001736.
35. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP Testing for Diagnosis and Short-term Prognosis in Acute Destabilized Heart Failure: An International Pooled Analysis of 1256 Patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27(3):330-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631.
36. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the Diagnosis of Heart Failure: A Pooled Analysis of Three European Epidemiological Studies. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):269-73. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.010.

*Material suplementar

Para visualizar a figura suplementar, por favor, clique aqui.

Para visualizar as tabelas suplementares, por favor, clique aqui.



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

Utilidade de Biomarcadores na Suspeita de Amiloidose Cardíaca: Oportunidade para Diagnóstico mais Frequente e Precoce

Utility of Biomarkers in Suspected Cardiac Amyloidosis: Opportunity for More Frequent and Early Diagnosis

João Marcos Barbosa-Ferreira¹  e Andreza Araújo de Oliveira¹

Universidade Nilton Lins,¹ Manaus, AM – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Papel Diagnóstico do NT-proBNP em Pacientes com Comprometimento por Amiloidose Cardíaca:

Uma Metanálise

A metanálise intitulada “Diagnostic Role of NT-proBNP in Patients with Cardiac Amyloidosis Involvement: A Meta-Analysis” nos traz uma importante revisão da utilidade da dosagem de NT-proBNP em pacientes com acometimento cardíaco pela amiloidose. A demonstração de boa sensibilidade e especificidade deste biomarcador reforça sua utilidade no diagnóstico da amiloidose cardíaca (AC).¹

A amiloidose cardíaca tem sido cada vez mais diagnosticada, principalmente em pacientes com o fenótipo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.² Pouco mais da metade dos pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca apresentam fração de ejeção preservada, especialmente os indivíduos idosos. Este achado habitualmente é considerado apenas como disfunção diastólica relacionada à idade e a comorbidades associadas. Porém, tal fator deve ser um dos sinais de alerta para o diagnóstico de AC, principalmente quando associado a níveis elevados de biomarcadores.³ É descrita uma grande variabilidade na frequência do diagnóstico de amiloidose cardíaca na população geral podendo chegar de 5 a 74% entre os diversos estudos.¹ Esta variabilidade pode estar relacionada a fatores como baixa suspeição clínica ou dificuldades de acesso aos exames complementares necessários para o diagnóstico do acometimento cardíaco na amiloidose. O fluxograma diagnóstico em pacientes com suspeita de acometimento cardíaco pela amiloidose é baseado, principalmente, em exames de imagem.⁴⁻⁶ Estes exames, podem apresentar alto custo, como: cintilografia miocárdica, ecocardiograma com strain e ressonância magnética cardíaca e, muitas vezes, estão disponíveis apenas em centros de referência cardiológica tornando o diagnóstico da AC mais difícil e tardio.³ Além disto, é importante salientar que o diagnóstico tardio destes pacientes pode influenciar

diretamente no prognóstico, por atrasar o início do tratamento, levando, por exemplo, a uma média de 6 meses de sobrevida após o desenvolvimento dos sintomas na forma AL da amiloidose.⁴

Portanto, principalmente em centros menos desenvolvidos, a AC ainda é subdiagnosticada, configurando um grave problema de saúde pública. Com isto, a utilização de exames não invasivos, de fácil acesso e baixo custo pode ser importante. Neste cenário, a dosagem de biomarcadores como o NT pro-BNP, troponina ou outros pode ser útil não só na avaliação inicial, mas também na avaliação prognóstica de pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca. O NT pro-BNP se utiliza há vários anos no diagnóstico, acompanhamento clínico e prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca de uma forma geral.^{7,8} Estudos com NT-proBNP na AC tem evidenciado boa acurácia diagnóstica, inclusive fazendo parte da avaliação para estadiamento prognóstico da doença.^{9,10} Além da avaliação diagnóstica e prognóstica os biomarcadores podem também ser utilizados na avaliação da eficácia terapêutica destes pacientes, principalmente em pacientes hematológicos nos quais a quimioterapia pode ser cardiotóxica.⁴

É importante salientar que a amiloidose cardíaca é uma doença cada vez mais frequente, até pelo envelhecimento da população. No entanto, esta doença ainda é subdiagnosticada, principalmente em centros menos desenvolvidos ou onde exames de alto custo não são de fácil acesso à população que utiliza serviços públicos. Portanto, é necessária a organização de fluxogramas diagnósticos mais acessíveis à maior parte da população e a dosagem de biomarcadores como o NT-proBNP é muito útil neste cenário.

Palavras-chave

Amiloidose Cardíaca; Biomarcadores; NT-proBNP; Volume Sistólico; Insuficiência Cardíaca; Disfunção Ventricular; Diagnóstico por Imagem/métodos

Correspondência: João Marcos Barbosa-Ferreira •

Universidade do Estado do Amazonas – Av. Carvalho Leal, SN. CEP 69010-120, Manaus, AM – Brasil
E-mail: jmbemfica@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220437>

Referências

1. Zhang Y e Chaolu H. Diagnostic Role of NT-proBNP in Patients with Cardiac Amyloidosis Involvement: A Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(2):212-222
2. Mesquita ET, Jorge AJ, Souza Junior CV, Andrade TR. Cardiac amyloidosis and its new clinical phenotype: heart failure with preserved ejection fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109(1):71-80. <https://doi.org/10.5935/abc.20170079>
3. Fernandes F, Alencar Neto AC, Bueno BV, Cafezeiro CR, Rissato JH, Szor RS et al. Clinical, laboratory, and imaging profile in patients with systemic amyloidosis in a Brazilian Cardiology Referral Center. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(2):422-32. doi: 10.36660/abc.20201003.
4. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LE, et al. Position statement on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(3):561-98. <https://doi.org/10.36660/abc.20201003>
5. Simões MV, Alves SM, Fernandes F, Coelho-Filho OR, Mangini S. Emerging topics in heart failure: new paradigms in cardiac amyloidosis. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(5):945-8. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20201126>
6. Silva TO, Darze ES, Ritt LE, Almeida AL, Ximenes A. Transthyretin Amyloidosis (ATTR) - The role of multimodality in the definitive diagnosis. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(4Suppl.1):8-12. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20201126>.
7. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Constantinou B, Noutsias M, Vassilikos V. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):221. doi: 10.1186/s12872-018-0952-8.
8. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins JP, Rogers CA, Dayer M, et al. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Syst Rev.* 2018;7(1):112. doi: 10.1186/s13643-018-0776-8.
9. Zhu Q, Gao P, Fu S, Wang H, Bai Y, Luo L, Ye P. prognostic value of plasma NT-proBNP levels in hospitalized patients older than 80 years of age in a hospital in Beijing, China *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1027-36. doi: 10.36660/abc.20190158.
10. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.



Comparação das Novas Equações de Martin/Hopkins e Sampson para o Cálculo do Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade em Pacientes Diabéticos

Comparison of Novel Martin/Hopkins and Sampson Equations for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Diabetic Patients

Abdulrahman Naser,^{1,2} Khagani Isgandarov,¹ Tolga Sinan Güvenç,^{1,3} Rengin Çetin Güvenç,⁴ Müslüm Şahin^{1,3}

Hospital Medical Park Pendik, Departamento de Cardiologia,¹ Istanbul – Turquia

Universidade de Istanbul – Faculdade de Medicina Cerrahpasa, Departamento de Bioestatística e Informática da Medicina, Fatih,² Istanbul – Turquia

Faculdade de Medicina da Istinye, Divisão de Ciências Médicas Internas, Departamento de Cardiologia,³ Istanbul – Turquia

Faculdade de Medicina da Okan, Divisão de Ciências Médicas Internas, Departamento de Cardiologia,⁴ Istanbul – Turquia

Resumo

Fundamentos: A determinação precisa do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) é importante para se alcançar concentrações de LDL-C recomendadas por diretrizes e para reduzir resultados cardiovasculares adversos em pacientes diabéticos. A equação de Friedewald comumente usada (LDL-Cf) produz resultados imprecisos em pacientes diabéticos devido a dislipidemia diabética associada. Recentemente, duas novas equações – Martin/Hopkins (LDL-CMH) e Sampson (LDL-Cs) – foram desenvolvidas para melhorar a precisão da estimativa de LDL-C, mas os dados são insuficientes para sugerir a superioridade de uma equação sobre a outra.

Objetivos: O presente estudo comparou a precisão e a utilidade clínica das novas equações de Martin/Hopkins e Sampson em pacientes diabéticos.

Método: Foram incluídos no estudo quatrocentos e dois (402) pacientes com diabetes. O risco cardiovascular dos pacientes e as metas de LDL-C foram calculadas por diretrizes europeias. As concentrações de LDL-Cmh, LDL-Cs, e LDL-Cf calculadas foram comparadas à concentração de LDL-C direto (LDL-Cd) para testar a concordância entre essas equações e LDL-Cd. Um P valor <0,05 foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados: A LDL-CMH e a LDL-Cs tiveram concordância melhor com o LDL-Cd em comparação com a LDL-Cf, mas não houve diferenças estatísticas entre as novas equações para concordância com o LDL-Cd (Alfa de Cronbach de 0,955 para ambos, p=1). Da mesma forma, a LDL-CMH e a LDL-Cs tinham um grau semelhante de concordância com o LDL-Cd para determinar se o paciente estava dentro da meta de LDL-C (96,3% para LDL-Cmh e 96,0% para LDL-Cs), que eram ligeiramente melhores que a LDL-Cf (94,6%). Em pacientes com uma concentração de triglicérides >400 mg/dl, a concordância com o LDL-Cd foi ruim, independentemente do método usado.

Conclusão: As equações de Martin/Hopkins e Sampson mostram uma precisão similar para o cálculo de concentrações de LDL-C nos pacientes com diabetes, e ambas as equações são ligeiramente melhores que a equação de Friedewald.

Palavras-chave: Doenças Metabólicas; Aterosclerose; Dislipidemias; Doença da Artéria Coronariana; Diabetes Mellitus; Lipoproteína de Baixa Intensidade; LDL-Colesterol.

Abstract

Background: The accurate determination of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is important to reach guideline-recommended LDL-C concentrations and to reduce adverse cardiovascular outcomes in diabetic patients. The commonly used Friedewald equation (LDL-Cf), gives inaccurate results in diabetic patients due to accompanying diabetic dyslipidemia. Recently two new equations – Martin/Hopkins (LDL-CMH) and Sampson (LDL-Cs) – were developed to improve the accuracy of LDL-C estimation, but data are insufficient to suggest the superiority of one equation over the other one.

Objective: The present study compared the accuracy and clinical usefulness of novel Martin/Hopkins and Sampson equations in diabetic patients.

Correspondência: Abdulrahman Naser •

Medical Park Pendik Hospital, Fevzi Çakmak, Eski Karakol Str. No:9, 34899 Pendik/Istanbul

E-mail: abdulrahman_naser@hotmail.com

Artigo recebido em 29/07/2021, revisado em 23/10/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210641>

Methods: This study included 402 patients with diabetes. Patients' cardiovascular risk and LDL-C targets were calculated per European guidelines. Calculated LDL-C_{mh}, LDL-C_s, and LDL-C_f concentrations were compared with direct LDL-C concentration (LDL-C_d) to test agreement between these equations and LDL-C_d. A p-value <0.05 was accepted as statistically significant.

Results: Both LDL-C_{mh} and LDL-C_s had a better agreement with LDL-C_d as compared to LDL-C_f, but no statistical differences were found among novel equations for agreement with LDL-C_d (Cronbach's alpha 0.955 for both, p=1). Likewise, LDL-C_{mh} and LDL-C_s showed a similar degree of agreement with LDL-C_d in determining whether a patient was in a guideline-recommended LDL-C target (96.3% for LDL-C_{mh} and 96.0% for LDL-C_s), which were marginally better than LDL-C_f (94.6%). In patients with a triglyceride concentration >400 mg/dl, agreement with LDL-C_d was poor, regardless of the method used.

Conclusion: Martin/Hopkins and Sampson's equations show a similar accuracy for calculating LDL-C concentrations in patients with diabetes, and both equations were marginally better than the Friedewald equation.

Keywords: Metabolic Diseases; Atherosclerosis, Dyslipidemias; Coronary Artery Disease; Diabetes Mellitus; Lipoproteins, LDL; Cholesterol, LDL.

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

Introdução

Existe uma relação bem conhecida entre colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e doença arterial coronariana (DAC) aterosclerótica.¹ Pacientes com diabetes não apenas têm maior probabilidade de ter DAC, mas também têm mais tendência a dislipidemias, incluindo triglicérides (TG) elevado, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), e maiores concentrações de partículas densas de LDL-C.²⁻⁴ Existem evidências fortes que sugerem resultados cardiovasculares melhores com tratamento de redução de colesterol em portadores de diabetes mellitus (DM) com dislipidemias, e, embora o relacionamento entre LDL-C e DCVs seja menos certo em pacientes com DM, as diretrizes internacionais disponíveis recomendam o uso de LDL-C como a meta principal para decisões de tratamento.⁵⁻⁸ Portanto, a medição precisa de LDL-C é primordial em pacientes com DM.

O padrão de ouro para medição de LDL-C é a β -quantificação, mas essa técnica é exigente tecnicamente e usa muitos recursos, por isso não é empregada rotineiramente na prática.⁹ Apesar de os ensaios de LDL-C direto (LDL-C_d) estarem comercialmente disponíveis agora, eles não são amplamente adotados, e muitos laboratórios ainda informam as concentrações de LDL-C calculado no lugar.¹⁰ A equação de Friedewald (LDL-C_f), que é o método mais comum empregado na prática, não é confiável quando a concentração de triglicérides ultrapassa 150 mg/dl e o LDL-C está abaixo de 70 mg/dl.¹¹⁻¹² Essa é uma preocupação particular para pacientes com DM, já que a hipertrigliceridemia é um componente comum da dislipidemia diabética. Recentemente, as equações de Martin/Hopkins (LDL-C_{mh}) e de Sampson (LDL-C_s) foram desenvolvidas para dar uma melhor estimativa da concentração de LDL-C, especialmente quando o TG estiver elevado.¹³⁻¹⁴ Entretanto, poucos estudos apresentaram uma comparação direta dessas duas equações e não há dados em pacientes com DM.¹⁵⁻¹⁷

Na presente análise, o objetivo foi comparar as equações LDL-C_{mh}, LDL-C_s e LDL-C_f ao LDL-C_d para entender que equação tinha uma melhor concordância com LDL-C_d em pacientes diabéticos e até que ponto essas novas equações poderiam mudar a tomada de decisão clínica em comparação com a LDL-C_f.

Materiais e métodos

Seleção dos pacientes

Para a presente investigação, registros de pacientes cardiológicos ambulatoriais foram analisados retrospectivamente para os anos de 2019 e 2020. Pacientes com 18 anos de idade ou mais e portadores de diabetes no momento da internação foram incluídos no estudo. Pacientes cujos registros estavam incompletos foram excluídos. Nenhum outro critério de inclusão ou exclusão foi utilizado. Diabetes foi definido como a presença de um dos seguintes: i) estar em tratamento antidiabético com um diagnóstico anterior de diabetes ou ii) concentração de hemoglobina glicada igual ou maior que 6,5%. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes foram coletados retrospectivamente a partir de um banco de dados eletrônico institucional. A taxa de filtração glomerular foi calculada usando-se a equação de dieta modificada em doença renal – taxa de filtração glomerular, e pacientes com uma taxa de filtração glomerular <60 ml/min/1,73 m² foram aceitos como portadores de doença renal crônica. Os pacientes foram classificados como em risco cardiovascular intermediário, alto e muito alto, de acordo com as diretrizes europeias de 2019 sobre a gestão das dislipidemias.⁷ As metas de LDL-C para cada paciente individualmente foram determinadas usando as mesmas diretrizes. O estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki de 1975 e suas revisões subsequentes, e a aprovação ética foi obtida de um comitê de ética local.

Medição de LDL-C direto e o cálculo de LDL-C estimado

As amostras de sangue foram coletadas usando métodos padrão, e as amostras foram enviadas ao laboratório em até 30 minutos após a coleta. O LDL-C_d foi medido por um método colorimétrico usando o sistema de análise integrado Abbott Architect Plus ci8200 (Abbott Labs, Chicago, IL, EUA) e reagentes de teste Archem LDL-C_d (Archem Health Ind, Turquia).

Artigo Original

Outras análises químicas de sangue, incluindo parâmetros lipídicos, foram realizados usando métodos-padrão e a mesma amostra de sangue foi usada para todas as análises. A LDL-Cf foi calculada como:

$$Eq1. \text{ LDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C} - (\text{TG}/5)$$

conforme descrito anteriormente. Para o cálculo da LDL-Cs, foi utilizada a segunda equação relatada no trabalho de Sampson e colegas,¹³ que é a seguinte:

$$Eq2. \text{ (CT / 0,948) - (HDL-C / 0,971) - (TG / 8,56) + [(TG * Não HDL-C / 2140) - (TG2 / 16100)] - 9,44}$$

A LDL-Cmh precisa de um VLDL diferente: Os "fatores" de TG para cálculo em uma única equação matemática não podiam ser usados para derivar a LDL-CMH.¹⁴ Em vez disso, a LDL-CMH foi calculada usando planilhas disponibilizadas por um site mantido e apoiado pela Faculdade de Medicina da Johns Hopkins University.¹⁸

Análises estatísticas

Variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP) e variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagem. Para as variáveis contínuas, os padrões de distribuição foram analisados pelo teste de Shapiro-Wilk e inspeção visual dos histogramas. Análises de correlação foram feitas com o teste de Pearson, e foram apresentados coeficientes de correlação para dar uma medida da força da relação entre métodos diferentes. Os gráficos de Bland-Altman foram elaborados para avaliar visualmente a concordância entre as concentrações de LDL-Cd e LDL-C calculado. Da mesma forma, o alfa de Cronbach e os coeficientes de correlação intraclasse foram calculados para a avaliação quantitativa da concordância. Os valores de alfa de Cronbach foram comparados usando-se o método de Feldt.¹⁹ A classificação correta para estar dentro da meta de LDL-C recomendada pelas diretrizes, bem como as taxas de reclassificação relativas a LDL-Cd, foram expressas em porcentagem. Os coeficientes de Kappa para a concordância foram calculados para cada par. Os pacientes foram estratificados por concentrações de TG (TG<150 mg/dl, TG 150-400 mg/dl, e TG>400 mg/dl) e análises de subgrupo separadas foram feitas para cada faixa. Por último, pacientes em uso de medicamentos antilipídicos foram analisados para entender a concordância entre as concentrações de LDL-Cd e LDL-C calculado em termos de alcançar a meta de concentração de LDL-C. Um p-valor <0,05 foi aceito como estatisticamente significativo para todas as comparações. As análises estatísticas foram realizadas com o Jamovi (The jamovi project (2020), Jamovi (Versão 1.2) para Windows. Retirados de (<https://www.jamovi.org>) e pacotes estatísticos SPSS 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY, EUA).

Resultados

As características demográficas e clínicas do grupo do estudo são apresentadas na Tabela 1. Mais de quatro quintos da coorte do estudo tinham risco alto ou muito alto, enquanto apenas um quarto dos pacientes fazia uso de pelo menos um medicamento antilipídico. O LDL-C médio, calculado com todas as três equações, foi mais baixo que o LDL-Cd, e a maior diferença ocorreu entre o LDL-Cd e a LDL-Cf.

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais da amostra do estudo

Característica	Valor
Idade (anos)	56 $\pm$ 13
Sexo (feminino)	189 (47,0%)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	29,4 $\pm$ 4,4
Pressão arterial sistólica (mmHg)	134,0 $\pm$ 17,5
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80,5 $\pm$ 10,1
Tabagismo, n(%)	118 (29,4%)
Doença arterial coronariana (%)	83 (20,6%)
Doença renal crônica (%)	10 (2,7%)
Antidiabéticos orais (%)	372 (92,5%)
Insulina (%)	58 (14,4%)
Medicamentos anti-hipercolesterolemia (%)	111 (27,6%)
Glicemia jejum (mg/dl)	140,0 $\pm$ 54,1
Hemoglobina glicada (%) (n=336)	7,0 $\pm$ 1,7
Creatinina (mg/dl)	0,88 $\pm$ 0,24
TFG (ml/min/m ²)	90,4 $\pm$ 38,1
Colesterol total (mg/dL)	199,0 $\pm$ 45,3
Triglicérides (mg/dL)	163 (108 – 223)
Colesterol HDL (mg/dl)	45,3 $\pm$ 10,6
Colesterol LDL direto (mg/dl)	125,0 $\pm$ 35,0
Faixa de risco SCORE	
Risco intermediário	75 (18,7%)
Risco alto	212 (52,7%)
Risco muito alto	115 (28,6%)
Colesterol LDL Martin/Hopkins	120,0 $\pm$ 38,4
Colesterol LDL Sampson	123,0 $\pm$ 38,1
Colesterol LDL Friedewald	24,5 (7,6)

TFG: Taxa de filtração glomerular; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; ADO: Antidiabético oral; SCORE: Systematic coronary risk evaluation (Avaliação de risco coronário sistemática).

Correlação e concordância entre LDL-Cd e LDL-C calculado

Todas as três equações apresentaram uma forte correlação com o LDL-Cd, mas a LDL-Cf tinha o valor mais baixo (r=0,915) em comparação com a LDL-Cmh (r=0,932) e a LDL-Cs (r=0,929) (Figura 1). Dados sobre a concordância entre LDL-Cd e o LDL-C calculado foram apresentados na Tabela 2. A LDL-Cmh e a LDL-Cs tinham uma concordância virtualmente similar com o LDL-Cd, enquanto ambas as equações tinham uma concordância significativamente melhor em comparação com a LDL-Cf (p<0,001 para ambos). Nos gráficos Bland-Altman, o número de casos que ultrapassaram os limites de concordância superior e inferior foi de 12 (2,98%) para LDL-Cmh, 15 (3,73%) para LDL-Cs, e 16 (3,98%) para LDL-Cf (Figura 2).

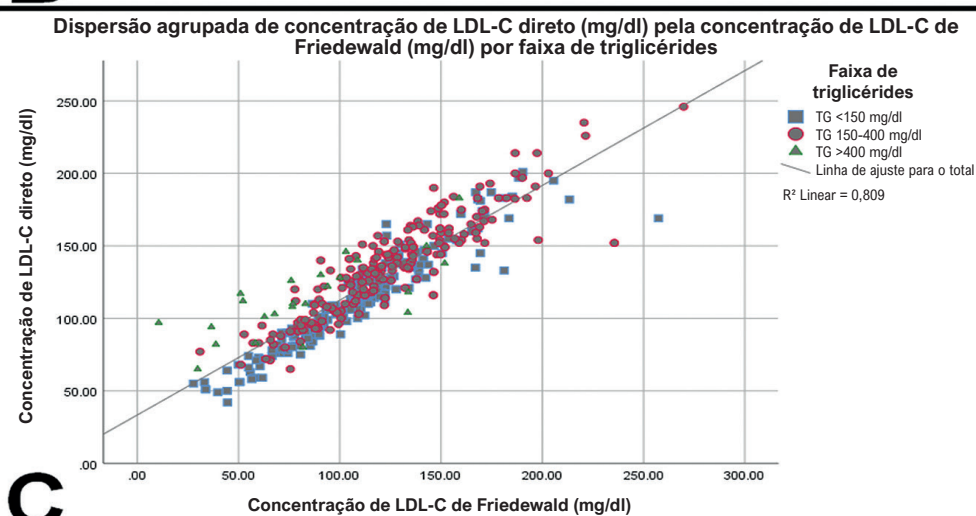
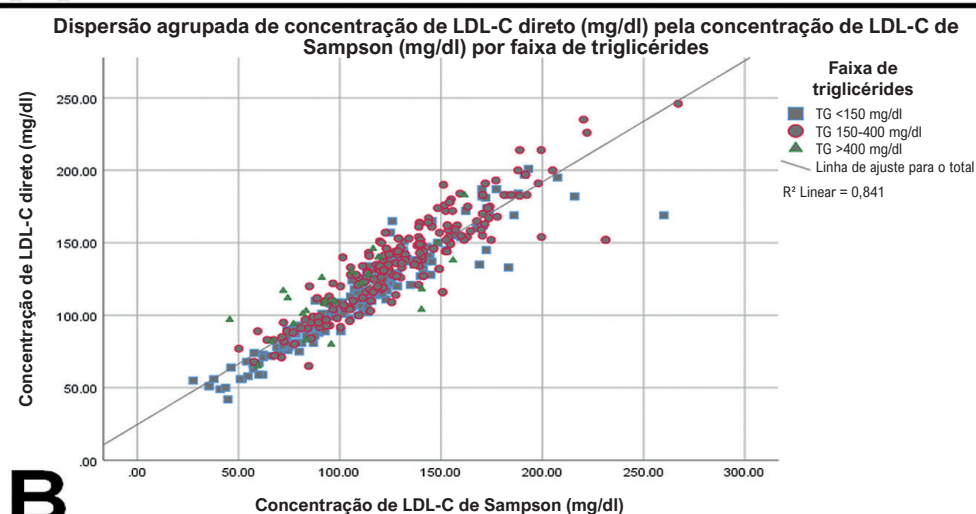
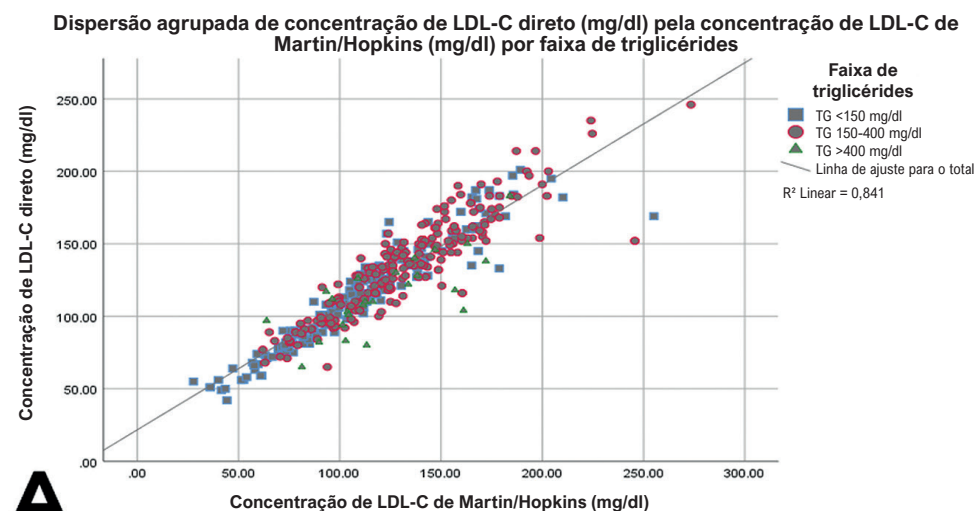


Figura 1 – Gráficos de dispersão demonstrando a correlação de concentrações de colesterol LDL direto e concentrações de colesterol LDL calculado com (A) equação de Martin/Hopkins, (B) equação de Sampson e (C) equação de Friedewald. Os gráficos foram codificados por cores para refletir as concentrações de colesterol LDL em concentrações de triglicérides diferentes.

Tabela 2 – Concordância entre concentração de colesterol LDL direto e concentração de colesterol LDL calculado

Método	Alfa de Cronbach				ICC	
	alfa	p (vs. Martin)	p (vs. Sampson)	p (vs. Friedewald)	Coefficiente	IC 95%
Martin/Hopkins	0,955	-	1	<0,001	0,912	0,893 - 0,928
Sampson	0,955	1	-	<0,001	0,905	0,870 - 0,929
Friedewald	0,943	<0,001	<0,001	-	0,867	0,754 - 0,918

IC: Intervalo de confiança; ICC: Coeficiente de correlação intraclass.

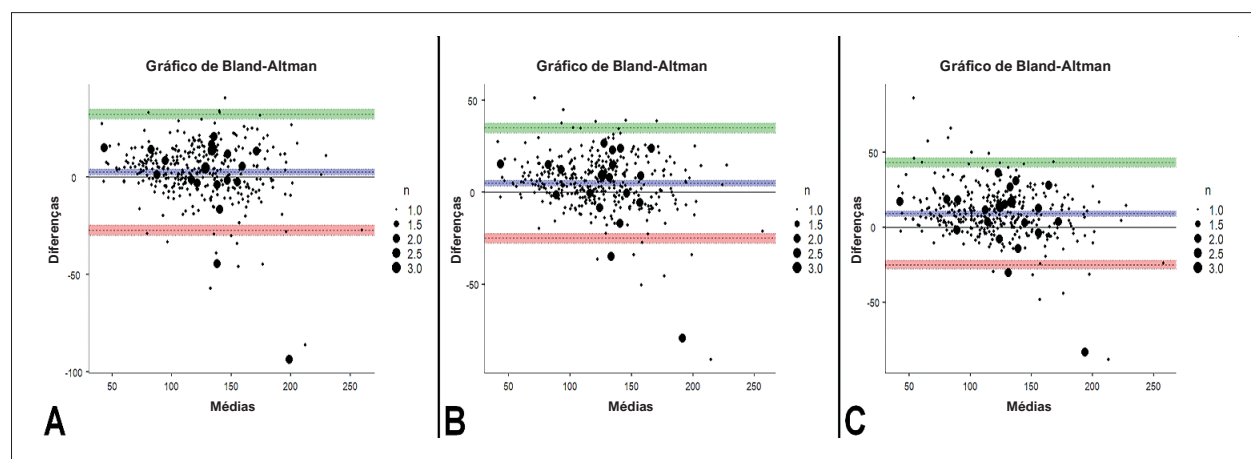


Figura 2 – Gráficos de Bland-Altman demonstrando a concordância de concentrações de colesterol LDL direto e concentrações de colesterol LDL calculado com (A) equação de Martin/Hopkins, (B) equação de Sampson e (C) equação de Friedewald. As áreas coloridas nas partes superiores e inferiores dos gráficos mostram intervalos de confiança de 95% dos limites de concordância superiores e inferiores.

Concordância e reclassificação

Dados sobre a concordância com o LDL-Cd por “estar dentro da meta de LDL-C”, bem como os índices de reclassificação, foram apresentados na Tabela 3. A concordância foi semelhante para LDL-Cmh e LDL-Cs, e 3,7% e 3,9% dos casos podem ser reclassificados com o LDL-Cd, respectivamente. Os índices de reclassificação foram mais baixos com ambas as equações, quando comparados à LDL-Cf, já que o LDL-Cd reclassificou 5,5% dos casos que foram identificados dentro ou fora da meta de LDL-C pela LDL-Cf.

Concordância e reclassificação por faixa de TG

Em pacientes com TG <400 mg/dl; todas as três equações tiveram boa concordância com o LDL-Cd, mas a concordância foi ligeiramente melhor com a LDL-Cmh e a LDL-Cs se comparada à LDL-Cf (Tabelas suplementares 1 e 2). A concordância foi razoavelmente melhor com a LDL-Cmh em pacientes dentro da faixa TG <150 mg/dl e com a LDL-Cs em pacientes com TG 150-400 mg/dl, mas as diferenças foram pequenas. Os índices de reclassificação também foram similares, embora a concordância com o LDL-Cd seja razoavelmente melhor com a LDL-Cmh do que com a LDL-Cs em pacientes com TG 150-400 mg/dl. É importante notar que o índice de reclassificação foi similar com a LDL-Cf quando comparado às novas equações nos

pacientes com TG <150 mg/dl, mas não nos pacientes com TG >150 mg/dl.

A concordância entre LDL-Cd e equações novas foi ruim nos pacientes com concentração de TG acima de 400 mg/dl. A concordância por “estar dentro da meta” foi razoavelmente melhor para a LDL-Cs em comparação com a LDL-Cmh, embora a diferença fosse bastante trivial (Tabela suplementar 2).

Pacientes em tratamento antilipidêmico

Assim como em toda a coorte do estudo, os desempenhos da LDL-Cmh e da LDL-Cs foram semelhantes no subgrupo de pacientes em uso de medicamentos antilipidêmicos. É importante observar que ambas as equações tiveram uma concordância pequena, mas significativamente melhor, com o LDL-Cd, em comparação com a LDL-Cf, e os índices de reclassificação foram razoavelmente mais baixos quando a LDL-Cmh ou a LDL-Cs foram usadas em vez da LDL-Cf (Tabelas suplementares 3 e 4).

Pacientes com LDL-C <70 mg/dl

No presente estudo, 20 pacientes (4,9%) tinham um LDL-Cd <70 mg/dl, enquanto 33 (8,2%), 28 (7,0%) e 44 (10,9%) tinham LDL-C <70 mg/dl quando as equações de Sampson, Martin/Hopkins e Friedewald foram usadas. O número de

Tabela 3 – Concordância entre o método de colesterol LDL direto e outros métodos para se alcançar as metas de colesterol LDL recomendadas por diretrizes

Método	Concordância	Subestimação	Superestimação	Kappa	p-valor
Martin/Hopkins	387 (96,3%)	12 (3,0%)	3 (0,7%)	0,774	<0,001
Sampson	386 (96,0%)	14 (3,4%)	2 (0,5%)	0,768	<0,001
Friedewald	380 (94,6%)	20 (5,0%)	2 (0,5%)	0,703	<0,001

Concordância significa que ambos os métodos concordam se um paciente estava dentro ou fora da meta de colesterol LDL. Subestimação significa que o método em questão classificou casos como dentro da meta de colesterol LDL especificada, embora esses casos não atingissem a meta de colesterol LDL por métodos de colesterol LDL diretos. Superestimação significa que o método em questão classificou casos como fora da meta de colesterol LDL especificada, enquanto o método de colesterol LDL direto sugeria o contrário.

pacientes classificados incorretamente como tendo LDL-C foi 15 (3,7%), 12 (3,0%) e 26 (6,4%) quando foram usadas LDL-Cs, LDL-Cmh e LDL-Cf, respectivamente. A Tabela suplementar 5 resume os índices de reclassificação com LDL-Cd para pacientes com um LDL-C calculado abaixo de 70 mg/dl. Os índices de reclassificação foram comparáveis para LDL-Cmh e LDL-Cs, mas proporcionalmente mais pacientes com LDL-Cf <70 mg/dl puderam ser reclassificados com LDL-Cd em comparação a pacientes com LDL-Cmh ou LDL-Cs <70 mg/dl.

Discussão

No presente estudo, as concentrações de LDL-C calculadas foram comparadas ao LDL-Cd em pacientes diabéticos, com o foco específico na comparação de LDL-CMH e LDL-Cs, para se entender qual nova equação seria a mais útil clinicamente. Os principais aprendizados do presente estudo foram: i) LDL-CMH e LDL-Cs tinham uma relação forte e boa concordância com LDL-Cd, e não há grandes diferenças entre as equações em termos de reclassificação; ii) ambas as equações foram melhores que a LDL-Cf, especialmente em pacientes com TG > 150 mg/dl, mas os benefícios de se usar qualquer uma das equações foram muito pequenos; iii) a LDL-Cmh teve uma concordância quase excelente com o LDL-Cd nos pacientes com uma concentração de TG entre 150-400 mg/dl, sendo que apenas 1,5% dos pacientes foram classificados erroneamente quando a LDL-Cmh era usada; iv) todas as equações tiveram um desempenho ruim quando as concentrações de TG ultrapassavam 400 mg/dl, sendo que menos de 90% dos pacientes puderam ser classificados corretamente, mesmo com a equação de melhor desempenho, a LDL-Cs; e v) a concordância entre LDL-Cd e LDL-C calculado foi ruim em pacientes com um LDL-C calculado abaixo de 70 mg/dl, sendo que mais de um quarto dos pacientes foi reclassificado como LDL-Cd, independentemente da equação usada. Ainda assim, nesse último subgrupo, a LDL-Cs e a LDL-Cmh tiveram um desempenho melhor que a LDL-Cf.

Com a possível exceção dos pacientes mais jovens com curta exposição a hiperglicemia, pacientes diabéticos têm alto risco de infarto do miocárdio e mortalidade coronária.²⁰ Como a dislipidemia também é comum nesses pacientes, várias linhas de evidência sugerem que pacientes diabéticos se beneficiam de uma intensa redução de LDL-C com modificações no estilo de vida e o uso de medicamentos anti-hipercolesterolêmicos.^{3,21,22} Entretanto, o cálculo preciso

do LDL-C é mais problemático em pacientes diabéticos considerando que níveis elevados de TG são comuns em diabéticos, e altas concentrações de TG levam à estimativa imprecisa do LDL-C. Isso é especialmente verdade para os cálculos feitos com a equação de Friedewald, que dá estimativas inadequadas de LDL-C quando as concentrações de TG estão acima de 150 mg/dl.¹¹ As equações de Martin/Hopkins propiciam estimativas mais robustas de LDL-C e são menos sensíveis a mudanças em TG, desde que as concentrações de TG fiquem abaixo de 400 mg/dl.¹⁴ Mais recentemente, Sampson e colegas definiram uma nova equação, e seus achados iniciais sugerem que essa equação produz estimativas corretas de LDL-C desde que as concentrações de TG fiquem abaixo de 800 mg/dl.¹³ Entretanto, ainda não havia certeza sobre até que ponto esses achados iniciais se aplicavam a pacientes diabéticos, ou se essas novas equações poderiam ter algum impacto no tratamento de pacientes. Um estudo recente que incluiu 1828 pacientes japoneses com diabetes detectou que as equações de Martin/Hopkins têm uma concordância melhor com o LDL-Cd e em comparação com a LDL-Cf, especialmente se os níveis de TG forem superiores a 150 mg/dl.²³ Entretanto, esse estudo usou diretrizes japonesas para determinar se os pacientes estavam dentro das metas recomendadas por diretrizes, e, como as diretrizes japonesas não são amplamente usadas fora do Japão, a aplicabilidade de seus resultados para outras populações é incerta.²³ Embora nossos resultados confirmem amplamente esse trabalho anterior, achados atuais também indicam que a concordância entre o LDL-C calculado e o LDL-Cd é superior a 90%, independentemente da equação usada, e, portanto, os benefícios clínicos do uso das novas equações de Martin/Hopkins ou Sampson, em vez da de Friedewald, são muito menos aparentes do que a hipótese inicial. Com isso em mente, considerando que ambas as equações permitem a classificação correta de uma proporção de casos significativamente mais alta praticamente sem custos adicionais (talvez com a exceção de incorporar equações mais complexas aos sistemas de automação existentes), o uso de qualquer uma das equações poderia ser recomendável em pacientes diabéticos.

Como as equações de Martin/Hopkins e de Sampson foram definidas nos últimos dez anos, estudos com comparações diretas dessas equações entre si ainda são raros. Dois estudos que compararam as equações de Martin/Hopkins e de Sampson à equação de Friedewald identificaram que

Artigo Original

sua capacidade de reclassificar casos era praticamente a mesma.^{15,16} Entretanto, esses estudos não compararam a precisão dessas equações em relação a um método de referência. Mais recentemente, Cwiklinska et al.,¹⁷ associados usaram tanto β -quantificação e um ensaio de LDL direto para comparar as equações de Martin/Hopkins e Sampson, e eles relataram que ambos os métodos eram mais precisos que a equação de Friedewald.¹⁷ Embora esse estudo não tenha oferecido uma comparação direta entre as duas novas equações, seus números indicam que o número de casos acima da meta de total de erros de 12% foi menor com a equação de Martin/Hopkins (134 vs. 157 casos).¹⁷ No entanto, esse estudo não relatou a possível importância clínica desses achados, e estes não foram específicos para pacientes com diabetes. Nossos resultados indicam que ambas as equações apresentaram uma concordância muito similar ao LDL-Cd e a tomada de decisão clínica deve ser semelhante na grande maioria dos pacientes, independentemente de que equação foi usada. Tendo dito isso, no subgrupo de pacientes com TG 150-400 mg/dl, a LDL-Cmh tinha uma concordância quase perfeita com o LDL-Cd em relação a estar “dentro da meta de LDL-C”, fazendo com que ela seja preferível para pacientes diabéticos nessa faixa de TG.

A estimativa do LDL-C se torna ainda mais difícil quando as concentrações de TG são superiores a 400 mg/dl, não apenas porque concentrações de lipoproteína de densidade muito baixa são subestimadas, mas também porque o LDL-C é suprimido aumentando-se os TG além desse ponto.¹³ Nem a equação de Friedewald, nem a de Martin/Hopkins apresentaram uma estimativa confiável de LDL-C acima do valor de corte.^{10,24} A equação de Sampson permitiu uma estimativa melhor do LDL-C para pacientes com hipertrigliceridemia com concentrações de TG de até 800 mg/dl, e, no estudo original, o índice de classificação indevida foi comparável ao da equação LDL-Cf para pacientes com TG <400 mg/dl.¹³ Uma nova equação promissora, que não foi incluída nesta análise, também foi apresentada recentemente para pacientes com doença renal crônica, nos quais a hipertrigliceridemia também é comum.²⁵ Esta última equação parece ser tão precisa quanto a LDL-Cmh nesse subconjunto de pacientes, mas não foi validada para outros pacientes além dos portadores de doença renal.²⁶ Na verdade, achados atuais não sugeriam a superioridade de uma equação nova em relação a outra. Nossos resultados indicaram que, apesar de a LDL-Cs ter a melhor concordância com o LDL-Cd, os índices de classificação indevida não eram aceitáveis, já que mais de 10% dos casos foram classificados indevidamente, independentemente da equação usada. Realmente, apenas um paciente adicional pode ser classificado corretamente quando a LDL-Cs foi usada em vez da LDL-Cmh (Tabela suplementar 2). Portanto, o uso do LDL-Cd ou de um método alternativo como o colesterol não HDL-C ou concentrações de apolipoproteína b devem ser preferíveis em relação ao LDL-Cd estimado nesses pacientes, até que uma equação mais confiável esteja disponível.

Por último, sugere-se que a LDL-Cf tenha um desempenho ruim em pacientes com LDL-C <70 mg/dl devido a seus “fatores fixos”, e isso pode ser melhorado com as novas equações.^{13,14} Nossos achados indicam que a LDL-Cf classifica

indevidamente até um terço dos pacientes diabéticos com um valor de LDL-Cf inferior a 70 mg/dl e esse número pode ser reduzido com o uso de novas equações, porém até um quarto desses pacientes ainda é classificado indevidamente como estando dentro das metas de tratamento mesmo com essas equações, sem diferenças importantes entre a LDL-Cs e a LDL-Cmh. Embora essa constatação corrobore o uso de novas equações em vez da LDL-Cf nesse subgrupo, ela, no entanto, sugere que nenhuma das equações disponíveis tem a confiabilidade adequada para pacientes diabéticos com LDL-C inferior a 70 mg/dl.

Limitações do estudo

Ensaio enzimáticos diretos de LDL-C foram criticados por sua falta de confiabilidade e padronização, e a β -quantificação continua a ser o método padrão ouro para se quantificar o LDL-C¹⁰. Entretanto, ensaios de última geração são muito mais confiáveis são endossados por diretrizes internacionais relevantes e testes enzimáticos de LDL-C já funcionaram como método de referência em vários estudos.^{7,23,27,28} A β -quantificação é muito trabalhosa para ser usada na prática de rotina, e mesmo a β -quantificação do LDL-C não está livre de erros, já que pode incluir colesterol de outras lipoproteínas.¹³ A população do estudo era bem pequena (402 casos) e o número de casos com TG >400 mg/dl era de apenas 24, uma condição que pode ter afetado a confiabilidade da análise do subgrupo nessa faixa.

Conclusões

Nos pacientes diabéticos, as equações de Martin/Hopkins e Sampson têm confiabilidade semelhante para a estimativa de LDL-C, sem vantagens óbvias de preferência de uma equação em relação à outra. Entretanto, ambas as equações foram superiores à equação de Friedewald em termos de concordância com o LDL-Cd e ambas tiveram índices de reclassificação mais baixos em comparação à LDL-Cf, especialmente em pacientes com TG >150 mg/dl. Como a diferença entre as duas equações foi trivial, qualquer uma das equações poderia ser preferida em relação à equação de Friedewald em pacientes diabéticos. No pequeno subgrupo de pacientes com concentração de TG acima de 400 mg/dl, nenhuma das equações teve precisão adequada, e, portanto, deve-se considerar a medição direta de LDL-C para esses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Abdulrahman Naser, Khagani Isgandarov, Tolga Sinan Güvenç, Rengin Çetin Güvenç, Müslüm Şahin. Obtenção de dados: Abdulrahman Naser, Khagani Isgandarov, Rengin Çetin Güvenç. Análise e interpretação dos dados: Abdulrahman Naser, Tolga Sinan Güvenç, Rengin Çetin Güvenç, Müslüm Şahin. Análise estatística: Tolga Sinan Güvenç.

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 pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Inye University Ethics Office on Human Research sob o número de protocolo (2017-KAEK-120) / 2/2020.G-080. Número: 2/2020.K-057.

Referências

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32): 2459–72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care*. 2005; 28:1588-93. doi: 10.2337/diacare.28.7.1588.
3. American Diabetes Association; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management; Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44: S125-S150. doi: 10.2337/dc21-S010. PMID: 33298421.
4. Saely CH, Drexel H. Is type 2 diabetes really a coronary heart disease risk equivalent? *Vascul Pharmacol*. 2013; 59(1-2):11–8. doi: 10.1016/j.vph.2013.05.003.
5. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64. doi: 10.1001/jama.2011.860.
6. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of followup. *Arch Intern Med*. 2004; 164(13):1422–6. doi: 10.1001/archinte.164.13.1422.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group; 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease; A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11): e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
9. Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Evaluation of methods for the measurement of low-density lipoprotein cholesterol. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005;10(1):45-54. doi: 10.1177/107424840501000106.
10. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem*. 2010; 56(6):977-86. doi: 10.1373/clinchem.2009.142810.
11. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 20;62(8):732-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.079.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502. PMID 4337382.
13. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):540-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0013.
14. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013 Nov 20; 310(19):2061-8. doi: 10.1001/jama.2013.280532.
15. Zafiri B, Saliba W, Flugelman MY. Comparison of novel equations for estimating low-density lipoprotein cholesterol in patients undergoing coronary angiography. *J Atheroscler Thromb*. 2020; 27(12):1359-73. doi: 10.5551/jat.57133.
16. Dinç Asarcıklı L, Kış M, Güvenç TS, Tosun V, Acar B, Avcı Demir F, et al. Usefulness of novel Martin/Hopkins and Sampson equations over Friedewald equation in cardiology outpatients: A CVSCORE-TR substudy. *Int J Clin Pract*. 2021 Feb 11;75(6):e14090. doi: 10.1111/ijcp.14090.
17. Ćwiklińska A, Wiecek E, Gliwińska A, Marcinkowska M, Czaplińska M, Mickiewicz A, et al. Non-HDL-C/TG ratio indicates significant underestimation of calculated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) better than TG level: a study on the reliability of mathematical formulas used for LDL-C estimation. *Clin Chem Lab Med*. 2020;59(5):857-67. doi: 10.1515/ccm-2020-1366.
18. Johns Hopkins-Medicine. LDL-Cholesterol Calculator. [Accessed in 2021 April 21] Available from: hopkinsmedicine.org/apps/all-apps/ldl-cholesterol-calculator.
19. Feldt LS, Woodruff DJ, Salih FA. Statistical inference for coefficient alpha. *Appl Psychol Meas*. 1987;11:93–103. doi:10.1177/014662168701100107.
20. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4): 229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
21. Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010.36(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736-61350-5. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21067804; PMCID: PMC2988224.
22. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006 Jul; 29:1478-85. doi: 10.2337/dc05-2415. PMID: 16801565.

23. Chaen H, Kinchiku S, Miyata M, Kajiya S, Uenomachi H, Yuasa T, et al. Validity of a Novel Method for Estimation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Diabetic Patients. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Dec 1; 23:1355-64. doi: 10.5551/jat.35972.
24. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem*. 2018 Jul; 64(7):1006-33. doi: 10.1373/clinchem.2018.287037.
25. Bauer F, Seibert FS, Rohn B, Babel N, Westhoff TH. Estimation of LDL cholesterol in chronic kidney disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(12):1402-8. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa003.
26. Izar MC. Can we improve accuracy in LDL-cholesterol estimation in chronic kidney disease? *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Oct 13;28(12):1409-10. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa048.
27. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. (2018) AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APha/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25):e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
28. Rim JH, Lee YH, Lee MH, Kim HY, Choi J, Lee BW, et al. Comparison and Validation of 10 Equations Including a Novel Method for Estimation of LDL-cholesterol in a 168,212 Asian Population. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14): e3230. doi: 10.1097/MD.0000000000003230.

*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

Friedewald, Martin/Hopkins ou Sampson/NIH: Qual o Melhor Método para Estimar o LDL-Colesterol?

Friedewald, Martin/Hopkins, or Sampson/NIH: Which is the Best Method to Estimate LDL-Cholesterol?

Fernando Cesena¹ 

Cenacor,¹ Guarulhos, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Comparação das Novas Equações de Martin/Hopkins e Sampson para o Cálculo do Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade em Pacientes Diabéticos

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) é a principal causa de morte no Brasil e na maior parte do mundo.¹ A redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) é o primeiro objetivo lipídico para prevenir a DCVA. A decisão sobre o início ou intensificação da terapia medicamentosa redutora de LDL-c é baseada no risco de eventos e no nível de LDL-c,² portanto, uma determinação precisa do LDL-c é altamente desejável.

O método padrão-ouro para determinar a concentração plasmática de LDL-c é a β -quantificação, um procedimento caro e demorado baseado em ultracentrifugação e precipitação. Os métodos diretos que usam produtos químicos patenteados em vez de ultracentrifugação também são demorados e caros. Além disso, carecem de padronização e a precisão nem sempre é boa.³

Durante várias décadas, o LDL-c foi estimado por uma fórmula proposta por Friedewald na década de 1970.⁴ O LDL-c é dado subtraindo o HDL-colesterol (HDL-c) e o VLDL-colesterol (VLDL-c) do colesterol total, e o VLDL-c é estimado pela divisão dos triglicerídeos (TG) por um fator fixo de 5. O problema é que a fração de TG que estima o VLDL-c não é constante. Quando o nível de TG é alto, ou a concentração de LDL-c é baixa, a fórmula de Friedewald superestima o VLDL-c e, consequentemente, subestima o LDL-c. Quando o nível de TG é ≥ 400 mg/dL, a precisão da fórmula de Friedewald é inaceitavelmente baixa.³ A subestimação do LDL-c pode impedir o tratamento adequado e exacerbar o baixo alcance das metas de LDL-c, questão relevante no combate à DCVA.^{5,6}

Outros métodos para calcular o LDL-c com mais precisão foram propostos, e o mais bem-sucedido até agora é a fórmula de Martin/Hopkins. Este método estima o VLDL-c dividindo os TG por um fator ajustável de acordo com os níveis de TG e do colesterol não-HDL.⁷ Essa equação é especialmente indicada quando o LDL-c é < 70 mg/dL, os TG estão entre 175 e 400 mg/dL, ou em

condições sem jejum, quando a fórmula de Friedewald tem mais limitações.^{3,8}

Em 2020, outra equação foi proposta por Sampson et al. usando amostras do *National Institutes of Health*. O VLDL-c foi estimado por regressão múltipla pelo método dos mínimos quadrados. Os autores afirmam que a fórmula tem acurácia semelhante ou superior a outras abordagens e é útil para o cálculo do LDL-c em condições de níveis elevados de TG até 800 mg/dL.⁹

Nesse contexto, Naser et al.,¹⁰ relatam nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia um estudo comparando o LDL-c calculado pelos métodos citados com o LDL-c medido diretamente em 402 pacientes com diabetes mellitus. Eles concluem que as equações de Martin/Hopkins e Sampson/NIH têm uma concordância semelhante com o LDL-c medido, um pouco melhor do que o observado com a fórmula de Friedewald. No entanto, todas as equações apresentaram desempenho ruim quando a concentração de TG foi > 400 mg/dL.¹⁰ Embora o comparador utilizado neste estudo (método direto) seja passível de críticas, como apontado acima, o trabalho contribui para o conhecimento ao avaliar a acurácia relativa do método Sampson/NIH. Nesse sentido, evidências de dois grandes bancos de dados usando LDL-c medido diretamente como comparador favoreceram a abordagem de Martin/Hopkins,^{11,12} enquanto um estudo menor mostrou que a fórmula de Sampson/NIH teve maior concordância com o LDL-c estimado usando o VLDL-c medido por ultracentrifugação em indivíduos com hiperlipidemia familiar combinada.¹³

Dois estudos recentes publicados por Sajja et al.,^{14,15} da Universidade Johns Hopkins levantaram preocupações sobre o método Sampson/NIH. Em um deles, os autores mostraram que uma versão estendida da equação de Martin/Hopkins teve melhor precisão do que as fórmulas de Friedewald e Sampson/NIH em indivíduos com níveis de TG de 400 a 799 mg/dL. No entanto, a subestimação do LDL-c foi comum em níveis baixos com todos os métodos, especialmente Friedewald e Sampson/NIH. É importante ressaltar que a ausência de jejum não alterou o desempenho do método Martin/Hopkins, mas reduziu a precisão da fórmula de Sampson/NIH.¹⁴ Em outro trabalho, os autores demonstraram diferenças clinicamente significativas no LDL-c calculado por diferentes fórmulas em pacientes com DCVA. O LDL-c foi geralmente maior com a equação de Martin/Hopkins, sugerindo uma maior taxa de subestimação do LDL-c com os métodos de Friedewald e Sampson/NIH.¹⁵

Palavras-chave

LDL-Colesterol; Hipercolesterolemia; Testes Laboratoriais/métodos; Hiperlipidemias

Correspondência: Fernando Cesena •

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.20220455>

Quais poderiam ser as recomendações práticas sobre a estimativa de LDL-c? Em níveis baixos de LDL-c ou altos de TG, o clínico deve lembrar que o LDL-c calculado pode estar subestimado, principalmente se a fórmula de Friedewald foi usada. Assim, as diretrizes atuais recomendam o método Martin/Hopkins quando o LDL-c é <70 mg/dL ou o nível de TG é 175–400 mg/dL.³ Embora a nova equação Sampson/NIH tenha se mostrado consistentemente melhor do que a fórmula de Friedewald, a precisão comparável à do método Martin/Hopkins tem sido questionada, e seu uso rotineiro deve esperar por mais dados de validação.

Quando o nível de TG é >400 mg/dL, o LDL-c é melhor determinado pelo método direto. A medição da apolipoproteína B e o cálculo do nível de colesterol não-HDL também são úteis para refinar a estratificação de risco e ajudar nas decisões clínicas.³

Estimar o LDL-c por equações é uma questão em evolução. Os métodos mais recentes superaram a antiga fórmula de Friedewald. Em níveis baixos de LDL-c ou altas concentrações de TG (especialmente ≥ 400 mg/dL), recomenda-se cautela no cálculo de LDL-c devido à chance de subestimação e subtratamento.

Referências

1. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(1):115-373. doi: 10.36660/abc.20211012.
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune AN, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121
3. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(4):496-517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253.
4. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502. PMID: 4337382
5. Santos RD, Pereira C, Cesena F, Laurinavicius AG, Tabone V, Bittencourt MS. Cardiovascular Risk Misperception and Low Awareness of Familial Hypercholesterolemia in Individuals with Severe Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(4):706-712. doi: 10.36660/abc.20190516
6. Bernardi A, Olandoski M, Erbano LO, Guarita-Souza LC, Baena CP, Faria-Neto JR. Achievement of LDL-Cholesterol Goals after Acute Myocardial Infarction: Real-World Data from the City of Curitiba Public Health System. *Arq Bras Cardiol.* 2022;May 9;S0066-782X022005005203 doi: 10.36660/abc.20210328
7. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013;310(19):2061-8. doi: 10.1001/jama.2013.280532
8. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, et al. Fasting Versus Nonfasting and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Accuracy. *Circulation.* 2018;137(1):10-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030677
9. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol.* 2020;5(5):540-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0013.
10. Naser A, Isgandarov K, Güvenç TS, Güvenç RC, Şahin M. Comparison of Novel Martin/Hopkins and Sampson Equations for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Diabetic Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(2):225-233.
11. Song Y, Lee HS, Baik SJ, Jeon S, Han D, Choi SY, et al. Comparison of the effectiveness of Martin's equation, Friedewald's equation, and a Novel equation in low-density lipoprotein cholesterol estimation. *Sci Rep.* 2021;11(1):13545. doi: 10.1038/s41598-021-92625-x.
12. Ertürk Zararsız G, Bolat S, Cephe A, Kochan N, Yerlitaş S, et al. Validation of Friedewald, Martin-Hopkins and Sampson low-density lipoprotein cholesterol equations. *PLoS One.* 2022;17(5):e0263860. doi: 10.1371/journal.pone.0263860
13. Vargas-Vázquez A, Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Mehta R, Cruz-Bautista I, Aguilar-Salinas CA. Comparative assessment of LDL-C and VLDL-C estimation in familial combined hyperlipidemia using Sampson's, Martin's and Friedewald's equations. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):46. doi: 10.1186/s12944-021-01471-3.
14. Sajja A, Park J, Sathiyakumar V, Varghese B, Pallazola VA, Marvel FA, et al. Comparison of Methods to Estimate Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With High Triglyceride Levels. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128817. doi: 10.1001/jamanetworkopen
15. Sajja A, Li HF, Spinelli KJ, Blumenthal RS, Virani SS, Martin SS, Gluckman TJ. Discordance Between Standard Equations for Determination of LDL Cholesterol in Patients With Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(6):530-41. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.042



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

Risco Cardiometabólico em Crianças e Adolescentes: O Paradoxo entre Índice de Massa Corporal e Aptidão Cardiorrespiratória

Cardiometabolic Risk in Children and Adolescents: The Paradox between Body Mass Index and Cardiorespiratory Fitness

Luciana Tornquist,¹ Debora Tornquist,¹ Letícia B. Schneiders,² Silvia I. R. Franke,³ Jane D. P. Renner,³ Cézar P. Reuter³

Programa de Pós-graduação em Educação Física, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL),¹ Pelotas, RS – Brasil

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

Departamento de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC),³ Santa Cruz do Sul, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Foi demonstrado que o risco cardiometabólico está inversamente associado à aptidão cardiorrespiratória (APCR) e positivamente associado ao índice de massa corporal (IMC).

Objetivo: Analisar a associação de fatores de risco cardiometabólicos com IMC e APCR combinados em escolares de um município do sul do Brasil.

Métodos: Estudo transversal com uma amostra de 1252 escolares de sete a 17 anos. Foram avaliados colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c, triglicerídeos (TG), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). APCR e IMC foram agrupados em uma variável e os escolares classificados como eutróficos/aptos, eutróficos/inaptos, excesso de peso/aptos e excesso de peso/inaptos. Análises foram realizadas por meio de Regressão de Poisson e uma alfa de 0,05 foi adotado.

Resultados: Escolares classificados com excesso de peso/aptos demonstraram uma razão de prevalência (RP) de 1,50 (1,04 – 2,16) para TG alterado, 3,05 (2,05 – 4,54) para PAS e 2,70 (1,87 – 3,88) para PAD elevada. Escolares com excesso de peso/inaptos apresentaram RP para CT alto de 1,24 (1,11 – 1,39) e 1,51 (1,11 – 2,04) para baixos níveis de HDL. Além disso, apresentaram um risco de 2,07 (1,60 – 2,69) para TG alterado, 3,26 (2,31 – 4,60) para PAS e 2,42 (1,76 – 3,32) para PAD elevada.

Conclusão: O IMC apresentou um papel central na associação com o risco e a APCR demonstrou atenuar a associação entre fatores de risco e excesso de peso. Escolares com excesso de peso apresentaram um risco cardiometabólico mais elevado, mas o tamanho do efeito foi maior entre os inaptos.

Palavras-chave: Estudantes; Criança; Adolescente; Obesidade; Aptidão Cardiorrespiratória; Metabolismo; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Cardiometabolic risk has been shown to be inversely associated with cardiorespiratory fitness (CRF) and positively associated with body mass index (BMI).

Objective: Our objective was to analyze the association of cardiometabolic risk factors with combined BMI and CRF in schoolchildren from a city in southern Brazil.

Methods: Cross-sectional study with a sample of 1252 schoolchildren aged seven to 17 years. Total cholesterol (TC), HDL-c, LDL-c, triglycerides (TG), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were evaluated. CRF and BMI were grouped into one variable and the schoolchildren were classified as eutrophic/fit, eutrophic/unfit, overweight-obese/fit, and overweight-obese/unfit. Crude and adjusted analyzes were performed using Poisson Regression and an alpha of 0.05 was adopted.

Results: Overweight-obese and fit schoolchildren showed a prevalence ratio (PR) of 1.50 (1.04 – 2.16) for altered TG, 3.05 (2.05 – 4.54) for elevated SBP, and 2.70 (1.87 – 3.88) for elevated DBP. Overweight-obese and unfit schoolchildren showed a PR for high TC of 1.24 (1.11 – 1.39).

Correspondência: Luciana Tornquist •

Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde – Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) – Av. Independência, 2293, Universitário. CEP 96815-900, Santa Cruz do Sul, RS – Brasil

E-mail: luciana.tornquist@yahoo.com.br

Artigo recebido em 11/07/2021, revisado em 20/09/2021, aceito em 10/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210593>

and 1.51 (1.11 – 2.04) for low HDL levels. In addition, they had a risk of 2.07 (1.60 – 2.69) for altered TG, 3.36 (2.31 – 4.60) for elevated SBP and 2.42 (1.76 – 3.32) for altered DBP.

Conclusion: BMI played a central role in the association with risk and CRF was shown to attenuate the association between risk factors and obesity. Overweight-obese children and adolescents had a higher cardiometabolic risk, but the effect size was larger among the unfit.

Keywords: Students; Child; Adolescent; Obesity; Cardiorespiratory Fitness; Risk Factors.

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

Introdução

O índice de massa corporal (IMC) e a aptidão cardiorrespiratória (APCR) têm sido associados de forma independente e opostas à maior ocorrência de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes.¹⁻³ No entanto, a relação conjunta dessas variáveis com o risco ainda não está clara, mas as evidências indicam que a APCR poderia atenuar a associação entre o excesso de peso e os fatores de risco cardiometabólicos.⁴

Nesse sentido, as evidências sugerem que sujeitos com sobrepeso e obesidade, mas com bons níveis de aptidão cardiorrespiratória, apresentam perfil cardiometabólico mais favorável do que sujeitos com excesso de adiposidade, mas baixos níveis de APCR.^{1,5} Também há indícios de que níveis mais elevados de APCR estão relacionados a menor risco de mortalidade entre grupos com IMC semelhante⁶ e que níveis satisfatórios de APCR na infância podem mitigar riscos cardiometabólicos relacionados ao sobrepeso e obesidade na vida adulta.⁷

O paradoxo de indivíduos obesos, mas com bons níveis de APCR que não apresentam risco significativo para fatores cardiometabólicos, já foi evidenciado em adultos.^{8,9} Em crianças e adolescentes, esse paradoxo ainda é inconsistente.^{9,10} Diante dessas premissas, o objetivo do presente estudo é analisar a associação dos fatores de risco cardiometabólicos com o IMC e a APCR combinados em escolares de um município do sul do Brasil. Nossa hipótese é que escolares com sobrepeso e obesos, mas com boa aptidão cardiorrespiratória, apresentarão menor risco do que escolares com IMC semelhante, mas baixos níveis de aptidão.

Métodos

Estudo transversal com base nos dados da pesquisa “Saúde do Escolar – Fase II”, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos local, protocolo 3044/11. Para participar da pesquisa, as crianças e adolescentes precisaram apresentar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pelos responsáveis.

Os critérios de inclusão estabelecidos para o estudo foram: pertencer à faixa etária de 7 a 17 anos; não ter contraindicação para coleta de amostra biológica (sangue), não ter qualquer limitação para a realização de testes de aptidão física. Foram excluídos do estudo os alunos que não preencheram corretamente os instrumentos de investigação, não realizaram coleta de sangue ou teste de aptidão física.

As coletas de dados foram realizadas em 2011 e 2012 no campus da universidade, em dia e horário previamente

agendados pelos pesquisadores com a escola. O cálculo amostral foi realizado para regressão de Poisson, por meio do programa G * Power 3.1 (Heinrich-Heine-Universität – Düsseldorf, Alemanha), considerando um poder de teste (1 - β) = 0,95, nível de significância α = 0,05, e um tamanho do efeito de 0,30.

A seleção dos sujeitos que compuseram a amostra ocorreu de forma aleatória, com as escolas selecionadas estratificadas por área urbana e rural. A área urbana foi estratificada por centro e periferia (sul, norte, leste e oeste) e a rural por regiões sul, norte, leste e oeste. Aplicados os critérios de exclusão, a amostra do presente estudo é composta por 1252 escolares pertencentes a 19 escolas do município de Santa Cruz do Sul (RS, Brasil). A figura 1 apresenta o fluxograma com o processo de seleção amostral.

Foram realizadas medidas de peso e altura no início da manhã, com o sujeito em jejum e vestindo roupas leves e descalço. A partir dessas medidas, o IMC foi calculado utilizando a fórmula $IMC = peso / altura^2$ (kg/m²) e classificado de acordo com as curvas de percentil do CDC / NCHS,¹¹ segundo sexo e idade, considerando baixo peso (<p5), eutrófico ($\geq p5$ e <p85), sobrepeso ($p \geq 85$ e <p95) e obesidade ($\geq p95$).

A aptidão cardiorrespiratória foi avaliada por meio do teste de corrida e caminhada de 9 minutos realizado em pista de atletismo, conforme protocolo e pontos de corte para sexo e idade do manual Projeto Esporte Brasil (PROESP-BR).¹² O manual preconiza que para a realização do teste os alunos devem correr / caminhar a maior distância possível durante o tempo de nove minutos, sem pausas no período. Ao final, a distância percorrida pelos escolares (em metros) foi classificada considerando os valores críticos propostos pelo manual para idade e sexo.

Uma variável combinada foi gerada a partir das categorias de IMC e APCR, utilizada como exposição no presente estudo. Essa variável foi classificada em quatro categorias: (1) eutróficos/ aptos: escolares com baixo peso e eutróficos e classificados como aptos na avaliação da APCR; (2) Eutróficos/ inaptos: escolares com baixo peso e eutróficos e classificados como inaptos na avaliação da APCR; (3) excesso de peso/ aptos: escolares classificados com sobrepeso ou obesidade e como aptos na avaliação da APCR; (4) excesso de peso/ inaptos: escolares classificados com sobrepeso ou obesidade e inaptos.

Os desfechos avaliados foram os fatores de risco cardiometabólicos: colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL-c), colesterol LDL (LDL-c), triglicerídeos (TG), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). As variáveis bioquímicas foram avaliadas por meio da coleta de sangue

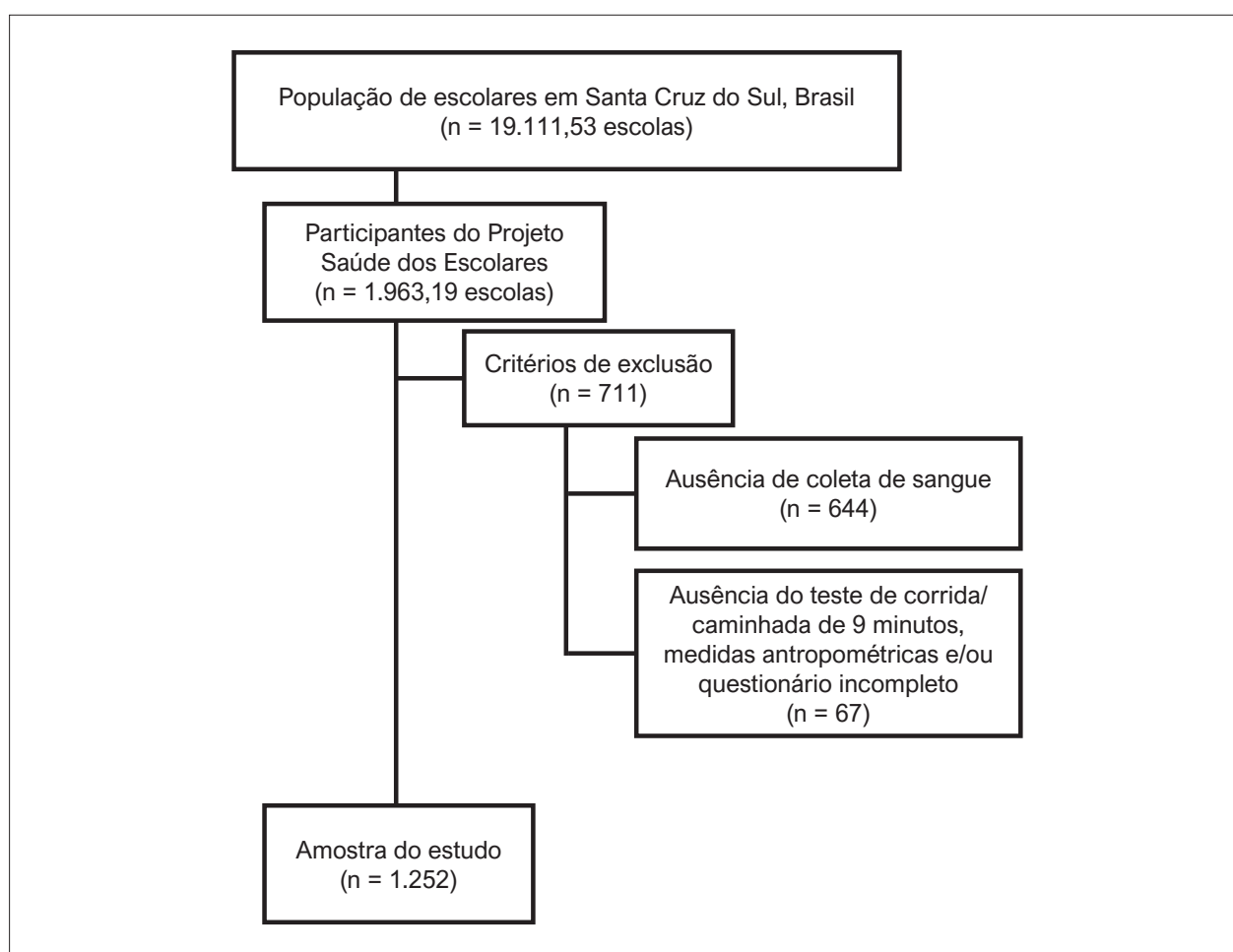


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção da amostra.

realizada na veia braquial, após jejum de 12 horas. As análises de CT, TG e HDL-c foram realizadas em amostra de soro, em equipamento automatizado Miura One (I.S.E, Roma, Itália), utilizando kits comerciais DiaSys (Diagnostic Systems, Alemanha). Para a determinação do LDL-c, foi utilizado o cálculo $LDL = CT - HDL-c - (Triglicerídeos/5)$ de acordo com a fórmula de Friedewald, Levy e Fredrickson.¹³ Os níveis de lipídios séricos dos alunos foram classificados de acordo com os pontos de corte do National Heart Lung and Blood Institute.¹⁴

Pressão arterial foi aferida com base no método auscultatório, utilizando-se esfigmomanômetro para perímetro braquial e estetoscópio colocado no braço esquerdo. O aluno ficava sentado, em repouso mínimo de 5 minutos. A classificação da PAS e PAD foi realizada de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.¹⁵

As variáveis sexo, idade, local de moradia, tipo de escola, classe econômica e atividade física foram coletadas por meio de questionário e utilizadas como variáveis de controle no presente estudo. A partir das idades informadas, a amostra foi classificada em duas faixas etárias: (1) crianças: de 7 a 12 anos e (2) adolescentes: de 13 a 17 anos.

A classe econômica dos escolares foi classificada pelo critério da ABEP.¹⁶ A partir dessa classificação, as classes econômicas foram agrupadas em alta – classes A1, A2, B1 e B2; (2) intermediária – classes C1 e C2 e (3) inferior – classes D e E. A prática de atividade física (AF) foi investigada a partir da questão “Você pratica atualmente algum esporte/ atividade física?”. Os escolares foram instruídos a relatar apenas atividades físicas realizadas no lazer, não contabilizando atividades realizadas em aulas de educação física, deslocamentos, laborais ou domésticas. Os escolares foram classificados em (1) ativos: escolares que praticam algum esporte ou atividade física e (2) inativos: escolares que relataram não praticar nenhuma atividade.

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS v.23.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, IBM Corp., NY, USA). Primeiramente, foram realizadas análises descritivas de frequências simples e relativas da amostra quanto às características de sexo, faixa etária, classe econômica, tipo de escola, local de moradia, prática de atividade física e fatores de risco cardiometabólico (CT, HDL-c, LDL-c, TG,

Artigo Original

PAS e PAD), de acordo com as categorias da variável IMC/ APCR. O teste do qui-quadrado de Pearson foi usado para essas comparações. A idade da amostra foi descrita através de média e desvio padrão.

Regressão de Poisson com estimativa robusta foi empregada para calcular as razões de prevalência (RP) brutas e ajustadas e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%) dos fatores de risco cardiometabólicos de acordo com a variável independente IMC/ APCR. Para as análises ajustadas, as variáveis sexo, idade, classe econômica, tipo de escola, local de moradia e prática de AF foram testadas para cada desfecho, sendo adotado um $p \leq 0,20$ para definir a entrada da variável no modelo. Para todos os modelos ajustados finais, o nível de significância obtido foi $<0,001$. Para todas as análises, o alfa adotado foi de 5%.

Resultados

Um total de 1.252 alunos foram incluídos no estudo. A média de idade de foi $11,88 \pm 3,02$ anos, a maioria é do sexo masculino, adolescentes e residem na zona urbana do município (Tabela 1). A taxa de inatividade física da amostra é de 36,5%. A taxa de sobrepeso e obesidade é de 29,0% e 50,8% tinham baixos níveis de aptidão cardiorrespiratória (dados não mostrados). As maiores prevalências de escolares

com sobrepeso/ obesidade e baixa aptidão física foram encontradas entre os adolescentes, do sexo feminino e residentes na zona urbana.

Com relação aos fatores de risco avaliados, as maiores prevalências são observadas para os níveis elevados de CT e LDL-c. Para todos os fatores de risco, exceto LDL-c e PAD, as maiores prevalências foram observadas entre estudantes com sobrepeso ou obesidade e baixa aptidão (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra as razões de prevalência brutas e ajustadas para os fatores de risco cardiometabólicos segundo o IMC e APCR, sendo utilizados como referência os escolares eutróficos/aptos. Escolares com sobrepeso e obesidade apresentaram maior prevalência de taxas de triglicerídeos aumentadas e níveis de pressão arterial sistólica elevada, sendo essa prevalência maior entre os não aptos. A prevalência de taxas alteradas de TG foi 50% maior entre escolares excesso de peso/ aptos e 107% entre escolares excesso de peso/ inaptos.

Escolares classificados com excesso de peso/ aptos e excesso de peso/ inaptos apresentaram uma prevalência duas vezes maior para PAS elevada. Escolares com sobrepeso e obesidade também apresentaram maior risco para PAD elevada, tanto aptos quanto inaptos. Em adicional, apenas escolares com excesso de peso e baixa aptidão física

Tabela 1 – Características da amostra de acordo com o IMC e a APCR dos escolares na faixa etária de 7 aos 17 anos do município de Santa Cruz do Sul (RS - Brasil), 2011-2012 (n= 1.252)

	Eutrófico/ apto n (%)	Eutrófico/ inapto n (%)	Excesso de peso/ apto n (%)	Excesso de peso/ inapto n (%)	Total n (%)	p*
Sexo						< 0,001
Masculino	229 (47,2)	77 (58,8)	150 (37,1)	111 (47,8)	567 (45,3)	
Feminino	256 (52,8)	54 (41,2)	254 (62,9)	121 (52,2)	685 (54,7)	
Faixa etária						< 0,001
Criança	140 (28,9)	54 (41,2)	63 (15,6)	85 (36,6)	342 (27,3)	
Adolescente	345 (71,1)	77 (58,8)	341 (84,4)	147 (63,4)	910 (72,7)	
Zona de moradia						0,004
Urbana	255 (52,6)	73 (55,7)	253 (62,6)	149 (64,2)	730 (58,3)	
Rural	230 (47,4)	58 (44,3)	151 (37,4)	83 (35,8)	522 (41,7)	
Classe econômica						0,480
Alta (A – B)	255 (52,6)	69 (52,7)	226 (55,9)	129 (55,6)	679 (54,2)	
Média (C)	217 (44,7)	55 (42,0)	170 (42,1)	95 (40,9)	537 (42,9)	
Baixa (D – E)	13 (2,7)	7 (5,3)	8 (2,0)	8 (3,4)	36 (2,9)	
Tipo de escola						0,683
Pública	453 (93,4)	121 (92,4)	380 (94,1)	221 (95,3)	1175 (93,8)	
Privada	32 (6,6)	10 (7,6)	24 (5,9)	11 (4,7)	77 (6,2)	
Atividade Física						0,004
Ativo	335 (69,1)	87 (66,4)	239 (59,2)	134 (57,8)	795 (63,5)	
Inativo	150 (30,9)	44 (33,6)	165 (40,8)	98 (42,2)	457 (36,5)	

*Teste do qui-quadrado.

Tabela 2 – Fatores de risco cardiometabólicos segundo o IMC e a APCR dos escolares na faixa etária de 7 a 17 anos do município de Santa Cruz do Sul (RS - Brasil), 2011-2012 (n = 1,252)

	Eutrófico/ apto n (%)	Eutrófico/ inapto n (%)	Excesso de peso/ apto n (%)	Excesso de peso/ inapto n (%)	Total n (%)	p*
Colesterol total						< 0,001
Normal	214 (44,1)	51 (38,9)	176 (43,6)	66 (28,4)	507 (40,5)	
Alterado	271 (55,9)	80 (61,1)	228 (56,4)	166 (71,6)	745 (59,5)	
HDL-c						0,021
Normal	404 (83,3)	107 (81,7)	347 (85,9)	177 (76,3)	1035 (82,7)	
Alterado	81 (16,7)	24 (18,3)	57 (14,1)	55 (23,7)	217 (17,3)	
LDL-c						0,025
Normal	272 (56,1)	68 (51,9)	256 (63,4)	124 (53,4)	720 (57,5)	
Alterado	213 (43,9)	63 (48,1)	148 (36,6)	108 (46,6)	532 (42,5)	
Triglicerídeos						< 0,001
Normal	403 (83,1)	99 (75,6)	335 (82,9)	149 (64,2)	986 (78,8)	
Alterado	82 (16,9)	32 (24,4)	69 (17,1)	83 (35,8)	266 (21,2)	
PAS						< 0,001
Normal	441 (90,9)	104 (79,4)	354 (87,6)	178 (76,7)	1077 (86,0)	
Alterada	44 (9,1)	27 (20,6)	50 (12,4)	54 (23,3)	175 (14,0)	
PAD						< 0,001
Normal	428 (88,2)	99 (75,6)	348 (86,1)	178 (76,7)	1053 (84,1)	
Alterada	57 (11,8)	32 (24,4)	56 (13,9)	54 (23,3)	199 (15,9)	

HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica. *Teste qui-quadrado.

apresentaram risco para CT e HDL-c alterados, com um risco de 24% para colesterol elevado e 51% para baixo HDL-c.

Discussão

Nossos achados demonstram que escolares com sobrepeso e obesidade apresentaram maior risco cardiometabólico, quando comparados aos escolares eutróficos e com bons níveis de aptidão física. Escolares eutróficos e com baixa aptidão não apresentaram maior prevalência de risco. Porém, nos escolares com excesso de peso, embora o risco para níveis elevados de TG e pressão arterial tenha sido demonstrado em escolares aptos, o tamanho de efeito foi maior entre escolares inaptos. Além disso, apenas escolares excesso de peso/ inaptos apresentaram risco para CT elevado e baixos níveis de HDL-c.

Em nosso estudo, a APCR parece não estar associada de forma independente a ocorrência de fatores de risco entre os escolares avaliados. Embora alguns estudos tenham apontado associação entre menor APCR e maior risco cardiometabólico,^{2,3} os resultados mostram que entre escolares eutróficos e inaptos não há associação com fatores de risco. Por outro lado, em escolares com excesso de peso, aptos e inaptos, há um aumento na prevalência de risco, propondo um papel central do IMC nessas associações. Esses achados são confirmados em estudo semelhante que

utilizou IMC e APCR combinados e demonstrou que o grupo eutrófico e boa aptidão física apresentou o menor escore para síndrome metabólica, enquanto o grupo com sobrepeso e inapto apresentaram o maior.⁵

Nossos achados demonstraram que escolares com baixa aptidão combinada com sobrepeso e obesidade apresentaram maior prevalência de risco para quase todas as variáveis, exceto para LDL-c e PAD. Outros estudos também mostraram um perfil lipídico mais favorável em crianças e adolescentes com menor IMC e boa aptidão física.¹⁷⁻²⁰ Foi demonstrado que crianças e adolescentes eutróficos e baixa APCR não apresentavam níveis pressóricos e perfil lipídico mais favoráveis do que eutróficos com bons níveis de APCR²⁰ e que crianças e adolescentes mais magros, mas menos aptos, têm um perfil cardiometabólico mais favorável do que seus pares mais pesados e com boa aptidão.¹⁹

Embora a relação entre baixa aptidão e risco não tenha sido demonstrada em indivíduos eutróficos, em indivíduos com sobrepeso/ obesidade os resultados indicam que há um aumento no risco, e indicando que APCR pode atenuar essa relação. Um estudo com adolescentes europeus constatou que a APCR pode mediar parcialmente cerca de 10% dessa relação, demonstrando que o risco relacionado ao excesso de peso pode ser parcialmente mitigado com a melhora dos níveis da APCR.⁴

Tabela 3 – Razões de prevalência brutas e ajustadas dos fatores de risco cardiometabólicos de acordo com IMC e APCR dos escolares na faixa etária de 7 a 17 anos do município de Santa Cruz do Sul (RS - Brasil), 2011-2012 (n = 1.252)

	Eutrófico/ inapto RP (IC95%)	Excesso de peso/ apto RP (IC95%)	Excesso de peso/ inapto RP (IC95%)	p*
Colesterol total				
Normal	1	1	1	
Alterado bruto	1,01 (0,90 – 1,14)	1,09 (0,93 – 1,28)	1,28 (1,14 – 1,43)	< 0,001
Alterado ajustado†	0,99 (0,88 – 1,11)	1,09 (0,93 – 1,28)	1,24 (1,11 – 1,39)	< 0,001
HDL-c				
Normal	1	1	1	
Alterado bruto	0,85 (0,62 – 1,15)	1,10 (0,73 – 1,66)	1,42 (1,05 – 1,93)	0,019
Alterado ajustado‡	0,81 (0,60 – 1,11)	1,19 (0,78 – 1,80)	1,51 (1,11 – 2,04)	0,003
LDL-c				
Normal	1	1	1	
Alterado bruto	0,83 (0,71 – 0,98)	1,10 (0,89 – 1,34)	1,06 (0,89 – 1,26)	0,030
Alterado ajustado§	0,85 (0,73 – 1,00)	1,17 (0,96 – 1,43)	1,14 (0,97 – 1,33)	0,005
Triglicerídeos				
Normal	1	1	1	
Alterado bruto	1,01 (0,76 – 1,35)	1,45 (1,01 – 2,07)	2,12 (1,63 – 2,75)	< 0,001
Alterado ajustado	0,98 (0,74 – 1,32)	1,50 (1,04 – 2,16)	2,07 (1,60 – 2,69)	< 0,001
PAS				
Normal	1	1	1	
Alterado bruto	1,36 (0,93 – 2,00)	2,27 (1,47 – 3,52)	2,57 (1,78 – 3,70)	< 0,001
Alterado ajustado¶	1,19 (0,82 – 1,72)	3,05 (2,05 – 4,54)	3,26 (2,31 – 4,60)	< 0,001
PAD				
Normal	1	1	1	
Alterado bruto	1,02 (0,98 – 1,06)	1,11 (1,04 – 1,19)	1,10 (1,05 – 1,16)	< 0,001
Alterado ajustado#	1,04 (0,75 – 1,46)	2,70 (1,87 – 3,88)	2,42 (1,76 – 3,32)	< 0,001

HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica. *Regressão de Poisson. Ajustado: †Sexo, faixa etária e região de moradia; ‡Idade contínua, região de moradia e tipo de escola; §Sexo, faixa etária, classe econômica, região de moradia, atividade física e tipo de escola; ||Sexo, faixa etária, atividade física e tipo de escola; ¶Sexo, idade contínua e atividade física; #Sexo, idade contínua, atividade física e tipo de escola.

Outros estudos também mostraram que bons níveis de APCR apresentaram um papel benéfico na compensação de risco em escolares com excesso de peso, sugerindo que níveis moderados a altos de APCR podem mitigar as consequências prejudiciais atribuídas ao excesso de adiposidade.^{5,18} Além disso, algumas evidências mostraram que, embora a APCR tenha uma associação inversa com os fatores de risco, após o ajuste para o IMC, as associações são atenuadas ou não são mais significativas, comprovando que o IMC tem uma influência importante na relação entre a APCR e os fatores de risco.²¹⁻²⁴

Nosso trabalho tem alguns pontos fortes a considerar, como o tamanho da amostra, representativo e preciso da população de escolares do município de Santa Cruz do Sul, município de médio porte do sul do Brasil. Diferindo da

maioria das investigações, realizadas em grandes centros urbanos. Destacamos a avaliação conjunta das variáveis IMC e APCR como variável de exposição, ainda pouco explorada, e os diversos fatores de risco utilizados como desfecho.

Como limitação é importante considerarmos a possível influência de fatores não mensurados, especialmente maturação sexual, fatores genéticos, dieta e outros fatores de estilo de vida, como o tempo sedentário, uma vez que o risco cardiometabólico é uma questão multifatorial. A utilização do IMC na avaliação da adiposidade e a avaliação dos níveis de APCR através de estimativas indiretas por teste de pista apresentam limitações, embora sejam amplamente utilizadas, principalmente em avaliações populacionais.

Destacamos as preocupantes prevalências encontradas em nosso estudo para inatividade física, sobrepeso e obesidade,

inaptidão física e fatores de risco cardiometabólicos. Nossos resultados são importantes do ponto de vista clínico e de saúde pública porque demonstram que, embora o IMC desempenhe um papel central na relação com os fatores de risco, níveis adequados de aptidão cardiorrespiratória podem mitigar o risco em escolares com sobrepeso e obesidade e, portanto, melhorar os níveis da aptidão pode ser uma estratégia importante, independente da perda de peso.

Nesse contexto, são preocupantes os indícios de que, embora os níveis de APCR tenham se mantido estáveis na última década na população pediátrica, mais de 80% dessas crianças apresentavam baixos níveis de aptidão.²⁵ Tornando-se imprescindível incentivar essa população a cumprir as recomendações para a prática de atividades físicas, haja vista a importante relação que níveis recomendados de AF têm com os melhores índices de APCR.²

A relevância de investir em estratégias que promovam melhorias na aptidão da população jovem é reforçada por evidências que indicam que bons níveis de APCR durante a infância resultam em um perfil cardiometabólico mais saudável na idade adulta⁷ e que indivíduos inaptos têm o dobro de risco de mortalidade, independentemente do IMC, quando comparados a indivíduos aptos e eutróficos.²⁶

Conclusão

O risco cardiometabólico em escolares com sobrepeso e obesidade pode ser mitigado parcialmente, embora não seja eliminado, por níveis satisfatórios de aptidão cardiorrespiratória. Os baixos níveis de APCR em escolares eutróficos não parecem estar diretamente relacionado ao risco. Nossos resultados contribuem com as evidências existentes, que sugerem um papel protetor do APCR, atenuando os efeitos deletérios da obesidade na saúde cardiometabólica.

Referências

1. Brouwer SI, Stolk RP, Liem ET, Lemmink KAPM, Corpeleijn E. The role of fitness in the association between fatness and cardiometabolic risk from childhood to adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(1):57-65. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00893.x
2. Boddy LM, Murphy MH, Cunningham C, Breslin G, Fowweather L, Gobbi R, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and clustered cardiometabolic risk in 10- to 12-year-old school children: The REACH Y6 study. *Am J Hum Biol*. 2014;26(4):446-451. doi:10.1002/ajhb.22537
3. Morikawa SY, Fujihara K, Hatta M, Osawa T, Ishizawa M, FuruKawa K, et al. Relationships among cardiorespiratory fitness, muscular fitness, and cardiometabolic risk factors in Japanese adolescents: Niigata screening for and preventing the development of non-communicable disease study-Agano (NICE EVIDENCE Study-Agano) 2. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):593-602. doi:10.1111/pedi.12623
4. Cristi-Montero C, Courel-Ibáñez J, Ortega FB, Castro-Pinero J, Santaliestra P, Vanheest L, et al. Mediation role of cardiorespiratory fitness on the association between fatness and cardiometabolic risk in European adolescents: The HELENA study. *J Sport Heal Sci*. 2019;00. doi:10.1016/j.jshs.2019.08.003
5. DuBose KD, Eisenmann JC, Donnelly JE. Aerobic fitness attenuates the metabolic syndrome score in normal-weight, at-risk-for-overweight, and overweight children. *Pediatrics*. 2007;120(5):e1262-8. doi:10.1542/peds.2007-0443
6. LaMonte MJ, Blair SN. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and adiposity: Contributions to disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(5):540-6. doi:10.1097/01.mco.0000241662.92642.08
7. Schmidt MD, Magnussen CG, Rees E, Dwyer T, Venn AJ. Childhood fitness reduces the long-term cardiometabolic risks associated with childhood obesity. *Int J Obes*. 2016;40(7):1134-1140. doi:10.1038/ijo.2016.61
8. Ortega FB, Ruiz JR, Labayen I, Lavie CJ, Blair SN. The Fat but Fit paradox: What we know and don't know about it. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):151-3. doi:10.1136/bjsports-2016-097400
9. Sasayama K, Ochi E, Adachi M. Importance of both fatness and aerobic fitness on metabolic syndrome risk in Japanese children. *PLoS One*. 2015;10(5):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0127400
10. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752-70. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306883
11. CDC/NCHS - Centers For Disease Control And Prevention/ National Center For Health Statistics. CDC growth charts for the United States: methods and development. 2000;11(246). https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_246.pdf
12. PROESP-BR - Projeto Esporte Brasil. Manual de aplicação de medidas de testes somatomotores. [Internet] [Cited in 09 mar 2009] Available from: www.proesp.ufrgs.br

Agradecimentos

A todos os envolvidos na pesquisa “Saúde dos escolares – Fase II”.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tornquist L, Tornquist D, Franke SIR, Renner JDP, Reuter CP; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Tornquist L, Tornquist D, Schneiders LB, Franke SIR, Renner JDP, Reuter CP; Análise e interpretação dos dados: Tornquist L, Tornquist D, Schneiders LB; Análise estatística: Tornquist L, Tornquist D; Obtenção de financiamento: Franke SIR, Renner JDP, Reuter CP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tornquist L, Franke SIR, Renner JDP, Reuter CP.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC e parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

Vinculação acadêmica

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

13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502. PMID: 4337382
14. NHLBI - National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2011;128(5):S213-56. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia(SBC) / Sociedade Brasileira de Hipertensão(SBH) / Sociedade Brasileira de Nefrologia(SBN). VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SBH). *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):1-51. PMID: 21085756
16. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa.(ABEP) Critério de Classificação Econômica Brasil. [Internet]. [Cited in 23 abr 2012] Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>
17. Reuter CP, da Silva PT, Renner JDP, Silva R, Burgos MS. Dyslipidemia is Associated with Unfit and Overweight-Obese Children and Adolescents. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(3):188-93. doi:10.5935/abc.20160025
18. Mesa JL, Ruiz JR, Ortega FB, Warnberg J, Gonzalez-Lamuno D, Moreno LA, et al. Aerobic physical fitness in relation to blood lipids and fasting glycaemia in adolescents: Influence of weight status. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(4):285-93. doi:10.1016/j.numecd.2006.02.003
19. Moschonis G, Mougios V, Papandreou C, Chrousos GP, Lionis C, Malandraki E, et al. "Leaner and less fit" children have a better cardiometabolic profile than their "heavier and more fit" peers: The Healthy Growth Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(11):1058-65. doi:10.1016/j.numecd.2012.11.010
20. Eisenmann JC, Welk GJ, Wickel EE, Blair SN. Combined influence of cardiorespiratory fitness and body mass index on cardiovascular disease risk factors among 8-18 year old youth: The Aerobics Center Longitudinal Study. *Int J Pediatr Obes.* 2007;2(2):66-72. doi:10.1080/17477160601133713
21. Pérez-Bey A, Segura-Jiménez V, Fernández-Santos J del R, Esteban -Corno I, Gomes Martinez S, Veiga OL, et al. The influence of cardiorespiratory fitness on clustered cardiovascular disease risk factors and the mediator role of body mass index in youth: The UP&DOWN Study. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(1):32-40. doi:10.1111/pedi.12800
22. Díez-Fernández A, Sánchez-López M, Mora-Rodríguez R, Notario-Pacheco B, Torrijos- Niño C, Martínez-Vizcaíno V. Obesity as a mediator of the influence of cardiorespiratory fitness on cardiometabolic risk: A mediation analysis. *Diabetes Care.* 2014;37(3):855-62. doi:10.2337/dc13-0416
23. Klakk H, Grøntved A, Møller NC, Heidemann M, Andersen LB, Wedderkopp N. Prospective association of adiposity and cardiorespiratory fitness with cardiovascular risk factors in healthy children. *Scand J Med Sci Sport.* 2014;24(4):275-82. doi:10.1111/sms.12163
24. Jago R, Drews KL, McMurray RG, et al. Fatness, fitness, and cardiometabolic risk factors among sixth-grade youth. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(8):1502-10. doi:10.1249/MSS.0b013e3181d322c4
25. Silva DAS, Petroski EL, Gaya ACA. Secular Changes in Aerobic Fitness Levels in Brazilian Children. *Rev Bras Med do Esporte.* 2017;23(6):450-4. doi:10.1590/1517-869220172306150424
26. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: A meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):382-90. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.002



A Influência da Obesidade e da Atividade Física no Risco Cardiovascular

The Influence of Obesity and Physical Activity on Cardiovascular Risk

Claudio Leinig Pereira da Cunha ^{id}

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

Minieditorial referente ao artigo: Risco Cardiometabólico em Crianças e Adolescentes: O Paradoxo entre Índice de Massa Corporal e Aptidão Cardiorrespiratória

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) é comum na população geral, afetando a maioria dos adultos após os 60 anos. A doença inclui quatro áreas principais: (1) Cardiopatia coronária, (2) Doença cérebro vascular, (3) Doença arterial periférica e (4) Aterosclerose aórtica com aneurismas.¹ As condições que tradicionalmente são associadas à instalação de DCVA (os chamados “fatores de risco”) são as dislipidemias, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, obesidade, sedentarismo e histórico familiar de DCVA.² As alterações vasculares ateroscleróticas podem começar na infância, preparando o cenário para eventos cardiovasculares na vida adulta.³ Tornquist et al.,⁴ apresentam neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia alguns aspectos da obesidade e da aptidão cardiorrespiratória em relação ao risco cardiometabólico em crianças.

A obesidade é um problema de saúde pública que tem se expandido no mundo inteiro. De acordo com relatório da Organização Mundial da Saúde em 2016, a obesidade triplicou desde 1980.⁵ A prevalência de obesidade e sobrepeso aumentou também entre os jovens, passando de 16% em 1980 para 23% em 2013.⁵

De longa data a obesidade é relacionada com um risco aumentado de DCVA. Há várias alterações fisiológicas e metabólicas associadas com a obesidade que podem contribuir para o aumento deste risco: (1) Resistência à insulina e hiperinsulinemia; (2) Anormalidades no metabolismo lipídico; (3) Hipertensão arterial; (4) Remodelamento do ventrículo esquerdo; (5) Transtornos do sono; (6) Inflamação sistêmica aumentada; (7) Ativação do sistema nervoso simpático, e, (8) Disfunção endotelial.⁶

A obesidade tem sido associada com a mortalidade total em diversos estudos, assim como com a Cardiopatia Coronária, Insuficiência Cardíaca, Fibrilação Atrial e Morte Súbita.⁶

Estudos de autópsias de crianças demonstram que a obesidade se correlaciona positivamente com alterações ateroscleróticas na aorta e nas artérias coronárias durante a infância.⁷ Também, um grande estudo prospectivo dinamarquês, com 276.835 crianças nascidas entre 1930 e 1976, avaliou o Índice de Massa Corporal das crianças e observou uma relação linear positiva com o número de eventos coronarianos isquêmicos na vida adulta.⁸

Desta forma, muitas são as evidências que associam a obesidade à DCVA, desde a infância. Por outro lado, a redução do peso melhora muito os fatores de risco relacionados à obesidade: diminui a pressão arterial, reduz a incidência de diabetes, melhora o perfil lipídico, diminui a resistência à insulina, melhora a função endotelial e reduz a concentração da proteína C-reativa.⁹

O estilo de vida sedentário tem sido reconhecido como um fator de risco independente para DCVA. O incremento da atividade física se relaciona com ganho de saúde, melhor qualidade de vida e maior expectativa de vida.² A atividade física envolve modalidades ocupacionais, domésticas e de lazer.¹⁰

Melhora da capacidade física e da qualidade de vida seriam razões suficientes para a adesão aos exercícios físicos, mas vários outros efeitos benéficos são relacionados à prática física. Contribui no controle do peso, melhora o perfil lipídico, reduz a pressão arterial, ajuda no tratamento e prevenção da diabetes mellitus, reduz a inflamação (expressa pela proteína C-reativa). O exercício influencia também o estilo de vida, diminuindo a possibilidade de fumar, reduzindo o estresse e o apetite.¹¹

Os benefícios do exercício rotineiro são extremamente valiosos. Se repetem nas diversas faixas etárias, desde jovens até idosos,¹² e são ratificados para crianças e jovens na pesquisa de Tornquist.⁴

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Obesidade; Fatores de Risco; Sedentarismo; Doença Arterial Periférica; Diabetes; Dislipidemias; Atividade Física; Exercício; Estilo de Vida.

Correspondência: Claudio Leinig Pereira da Cunha •

Universidade Federal do Paraná - Clínica Médica - Rua Olavo Bilac, 181.
CEP 80440-040, Curitiba, PR - Brasil
E-mail: cpcunha@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220381>

Referências

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
2. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(4):787-891. DOI: 10.5935/abc.20190204
3. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(13):e603-e634. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000618>
4. Tornquist L, Tornquist D, Schneiders LB, Franke SIR, Renner JDP, Reuter CP. Risco Cardiometabólico em Crianças e Adolescentes: O Paradoxo entre Índice de Massa Corporal e Aptidão Cardiorrespiratória. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(2):236-243.
5. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2019;393(10173):791-846. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32822-8.
6. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci*. 1993;306(2):117-23. DOI: 10.1097/00000441-199308000-00011
7. Juhola J, Magnussen CG, Viikari JS, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jula A et al. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr*. 2011;159(4):584-90. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.021.
8. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2329-37 doi: 10.1056/NEJMoa072515.
9. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2004; 110(18):2952-67. doi: 10.1161/01.CIR.0000145546.97738.1E.
10. Cunha CLP. Influence of Physical Activity on Arterial Hypertension in Workers. *Arq Bras Cardiol* 2020; 114(5):762-3 doi: 10.36660/abc.20200318.
11. Reddigan JL, Ardern CI, Riddell MC, Kuk JL. Relation of physical activity to cardiovascular disease mortality and the influence of cardiometabolic risk factors. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1426-31. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.005.
12. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation*. 2000;102(12):1358-63. doi: 10.1161/01.cir.102.12.1358.



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

Implementação Clínica de Diferentes Estratégias para Reabilitação Baseada em Exercícios em Receptores de Transplante de Rim e Fígado: Um Estudo Piloto

Clinical Implementation of Different Strategies for Exercise-Based Rehabilitation in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Pilot Study

Paula A. B. Ribeiro,¹ Mathieu Gradassi,² Sarah-Maude Martin,^{1,3} Jonathan Leenknecht,² Mathilde Baudet,¹ VyVan Le,^{2,4} Marie-Pascale Pomey,^{1,5} Agnes Räkel,^{1,6} François Tournoux^{1,4}

Unité de recherche @coeurlab – Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM),¹ Québec – Canadá

Centre de Cardiologie Préventive du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal,² Québec – Canadá

Département des sciences de l'activité physique, Université du Québec à Montréal,³ Québec – Canadá

Département de Cardiologie du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal,⁴ Québec – Canadá

École de santé publique, Université de Montréal,⁵ Québec – Canadá

Département d'Endocrinologie du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal,⁶ Québec – Canadá

Resumo

Fundamento: A doença cardiovascular está entre as principais causas de morte entre pacientes transplantados. Embora esses pacientes possam teoricamente se beneficiar de programas de reabilitação baseada em exercícios (RBE), sua implementação ainda é um desafio.

Objetivo: Apresentamos nossa experiência inicial em diferentes modos de realização de um programa piloto de RBE em receptores de transplante de rim e fígado.

Métodos: Trinta e dois pacientes transplantados renais ou hepáticos foram convidados para um programa de RBE de 6 meses realizado na academia do hospital, na academia comunitária ou em casa, de acordo com a preferência do paciente. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Dez pacientes (31%) não completaram o programa. Entre os 22 que completaram, 7 treinaram na academia do hospital, 7 na academia comunitária e 8 em casa. O efeito geral foi um aumento de 11,4% nos METs máximos (tamanho do efeito de Hedges $g = 0,39$). O grupo de academia hospitalar teve um aumento nos METs de 25,5% ($g = 0,58$, tamanho de efeito médio) versus 10% ($g = 0,25$) e 6,5% ($g = 0,20$) para os grupos de academia comunitária e em casa, respectivamente. Houve efeito benéfico nas pressões arteriais sistólica e diastólica, maior para os grupos academia hospitalar ($g = 0,51$ e $0,40$) e academia comunitária ($g = 0,60$ e $1,15$) do que para os pacientes treinando em casa ($g = 0,07$ e $0,10$). Nenhum evento adverso significativo foi relatado durante o seguimento.

Conclusão: Programas de RBE em receptores de transplante de rim e fígado devem ser incentivados, mesmo que sejam realizados fora da academia do hospital, pois são seguros com efeitos positivos na capacidade de exercício e nos fatores de risco cardiovascular.

Palavras-chave: Exercício; Técnicas de Exercício e Movimento; Condicionamento Físico humano; Rim/transplante; Fígado/transplante; Terapia por Exercício.

Abstract

Background: Cardiovascular disease is among the leading causes of death in solid organ transplant recipients with a functional graft. Although these patients could theoretically benefit from exercise-based rehabilitation (EBR) programs, their implementation is a challenge.

Objective: We present our initial experience on different delivery modes of a pilot EBR program in kidney and liver transplant recipients.

Methods: Thirty-two kidney or liver transplant recipients were invited for a 6-month EBR program delivered at the hospital gym, community gym or at home, according to the patient's preference. The significance level adopted was 5%.

Results: Ten patients (31%) did not complete their program. Among the 22 who did, 7 trained at the hospital gym, 7 at the community gym, and 8 at home. The overall effect was an 11.4% increase in maximum METs (Hedges' effect size $g = 0.39$). The hospital gym group had an increase in METs of

Correspondência: Paula A. B. Ribeiro •

University of Montreal Hospital Research Centre (CRCHUM), 900 St Denis Street – S11-732, QC H2X 0A9, Montreal – Canadá

E-mail: paula.ribeiro.chum@ssss.gouv.qc.ca

Artigo recebido em 23/02/2021, revisado em 20/09/2021, aceito em 10/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210159>

25.5% ($g = 0.58$, medium effect size) versus 10% ($g = 0.25$), and 6.5% ($g = 0.20$) for the community gym and home groups, respectively. There was a beneficial effect on systolic and diastolic blood pressures, greater for the hospital gym ($g = 0.51$ and 0.40) and community gym ($g = 0.60$ and 1.15) groups than for the patients training at home ($g = 0.07$ and 0.10). No significant adverse event was reported during the follow-up.

Conclusion: EBR programs in kidney and liver transplant recipients should be encouraged, even if they are delivered outside a hospital gym, since they are safe with positive effects on exercise capacity and cardiovascular risk factors.

Keywords: Exercise; Exercise Movement Techniques; Physical Conditioning Human; Kidney/transplantation; Liver/transplantation; Exercise Therapy.

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

Introdução

A sobrevida a curto prazo entre os receptores de transplante de órgãos sólidos (RTOS) melhorou significativamente devido à diminuição da mortalidade por infecções e rejeições agudas de órgãos.¹ Embora os receptores de transplantes de fígado e rim tenham um risco cardiovascular (CV) menor do que seus pares em lista de espera de transplante,^{2,3} seu risco de mortalidade ainda é maior do que a população geral.^{4,5} De fato, as doenças cardiovasculares são as causas mais comuns de morte em pacientes transplantados e são responsáveis por 30% da perda precoce do órgão após o transplante renal.^{4,6} Certos fatores de risco pré-transplante, incluindo diabetes, hipertensão, dislipidemia e obesidade, contribuem para esse alto risco CV.^{6,7} Há também fatores pós-transplante que contribuem para esse risco CV, como novo aparecimento de diabetes,⁸ desenvolvimento de síndrome metabólica⁹ e sedentarismo.¹⁰ A maioria dos RTOS não atinge os níveis de atividade física recomendados pelas diretrizes em sua rotina diária^{11,12} sugerindo que os pacientes poderiam se beneficiar de mais orientações e suporte social e profissional personalizado^{13,14} para melhorar sua atividade física diária.

Uma vez que os programas de reabilitação baseados em exercícios (RBE) melhoram os fatores de risco cardiovascular na população geral,^{6,15} espera-se que tenham um impacto benéfico em receptores de transplante de órgãos sólidos. Embora os efeitos desses programas sejam bem conhecidos em receptores de transplante cardíaco e pulmonar (devido aos efeitos diretos do exercício na função cardíaca e pulmonar),¹⁶⁻¹⁹ seus benefícios e segurança são mais incertos para outros pacientes com RTOS.^{17,18,20,21} Custos, logística e cobertura do seguro também são barreiras significativas²² que limitam a implementação rápida e ampla desses programas de RBE para essa população específica. Acreditamos que estratégias de realização personalizadas e programas externos ao ambiente clínico podem ser úteis para superar esses desafios, assim como, captar pacientes que não participariam de programas realizados em hospitais, especialmente em situações inesperadas, como a pandemia de COVID-19.^{23,24}

Portanto, apresentamos nossa experiência inicial sobre os efeitos cardiovasculares de diferentes modos de realização de um programa piloto de RBE em receptores de transplante de rim e fígado.

Métodos

Em 2016, realizamos em nossa instituição um estudo piloto randomizado sobre o impacto do treinamento de resistência sobre os fatores envolvidos no desenvolvimento de diabetes de início recente após transplante renal.²⁰ Aprendemos com este estudo que quase 55% de nossos pacientes recusaram o convite para participar porque não puderam vir ao nosso centro com a frequência exigida pelo programa (3 vezes por semana). Nossa equipe decidiu projetar um novo programa de RBE para pacientes com transplante de rim e fígado, que pode ser entregue na academia do hospital, na academia comunitária ou em casa, dependendo da preferência do paciente. Apresentamos aqui nossa experiência inicial com os primeiros 32 pacientes envolvidos neste novo programa de RBE. Esta análise retrospectiva foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CRCHUM, que está em conformidade com a Declaração de Helsinki (REC 2017-6733).

O programa RBE

Em nossa instituição, os RTOS (18 anos ou mais) são convidados a ingressar no programa RBE após o transplante como parte de sua trajetória assistencial, geralmente 6 meses após o transplante renal e 9 meses após o transplante hepático. Todos os pacientes receptores de rim e fígado que participaram de nosso programa entre 2016 e 2018 foram incluídos em nossa análise. A avaliação pré-participação (exame físico e teste de esforço) foi realizada no hospital por um cardiologista e um cinesiologista. Na ausência de contraindicação cardiovascular, cada paciente participou de um RBE de 6 meses, adaptado de acordo com sua condição atual e consultado se preferia ou não treinar fora do contexto hospitalar. Na ocasião foi feita uma discussão entre o paciente e o cinesiologista sobre os prós e contras. A prescrição do exercício seguiu as recomendações do ACSM e CAN-Restore,^{25,26} combinando exercícios aeróbicos, resistidos e de flexibilidade: 1) treinamento aeróbico: 3-5 vezes por semana, visando 50-80% VO_{2max} (5-6 Borg), iniciando com 20 min/seção e aumentando progressivamente até 60 min; 2) treinamento de resistência: 2-3 vezes por semana, 1-3 séries de 10 a 15 repetições de 5-6 exercícios (total de 20 a 30 min), utilizando exercícios multiarticulares incluindo os principais grupos musculares de acordo com as habilidades do paciente (a lista completa dos exercícios prescritos está disponível no material complementar – Tabela 1); e 3) exercícios de flexibilidade

Tabela 1 – Características clínicas de acordo com o grupo de intervenção

	Academia hospitalar (n=7)	Academia comunitária (n=7)	Em casa (n=8)	TOTAL (n=22)
Idade	58,0±6,9	53,7±12	60,4±8,0	57,5±9,2
Gênero (M/F)	5/2	3/4	6/2	14/8
Tempo de transplante (meses)	126±97	103±71	113±93	114±84
Intervalo de tempo de transplante (min-max)	253 (5 - 258)	198 (8 - 206)	242 (12 - 254)	253 (5 - 258)
Transplante (n)				
Rim	2	6	7	15
Fígado	3	1	0	4
Rim+Pâncreas	2	0	1	3
Diabetes	2	5	3	10
Hipertensão	4	5	6	15
Uso de medicamentos				
Bloqueador beta	2	6	3	11
Imunossupressores	4	4	7	15

Os valores são apresentados como média ± DP ou número de pacientes (porcentagens); GLM: modelo linear generalizado; * diferença de grupo (HOSPITAL vs CASA): $p=0,017$.

2-3 vezes por semana, 2-3 exercícios/posições de acordo com a limitação pelos sintomas do paciente (ou seja, dor). A tabela de prescrição está disponível no material complementar – Tabela 2.

Para os pacientes que decidiram treinar na academia do hospital, as sessões de exercícios foram realizadas sob a supervisão de um cinesiologista 3 dias/semana. Para os pacientes que treinaram em uma academia comunitária ou em casa, houve uma visita inicial no hospital durante a qual os pacientes receberam uma tabela de prescrição descrevendo o programa de treinamento e foram ensinados a realizar cada exercício, dependendo de quais dispositivos eles tinham acesso (ou seja, elásticos, pesos livres e/ou peso corporal), e de como controlar a intensidade durante as sessões de exercício (ou seja, familiarização com uma escala de esforço percebido). Se os pacientes estivessem se exercitando na academia comunitária, este documento era compartilhado com um treinador local. Se os pacientes estivessem treinando em casa, eles guardavam esse documento para si. Nos dias em que não havia treinamento, todos os pacientes foram solicitados a se manterem ativos caminhando pelo menos 30 minutos por dia em uma intensidade de 2-3/10 na escala de Borg.

As consultas de acompanhamento por telefone foram realizadas a cada quatro semanas para os pacientes que decidiram se exercitar fora do contexto hospitalar, a fim de manter a motivação e capturar a adesão ao programa. Para os pacientes que completaram o programa, uma segunda avaliação cardiovascular foi realizada aos seis meses.

Dados extraídos de prontuários médicos

Os seguintes parâmetros foram extraídos dos prontuários dos pacientes que completaram o programa:

- Características clínicas: demografia, órgão transplantado, data do transplante e motivo do transplante;
- Avaliação cardiovascular na linha de base e seis meses depois: dados clínicos (peso (Health O Meter, modelo 500 KL) altura, circunferência da cintura, pressão arterial, frequência cardíaca (GE Caso T2100)); e dados biológicos (isto é, eletrólitos, Hb, perfil lipídico e glicemia);
- Avaliação da capacidade de exercício: os resultados foram extraídos dos laudos do teste de esforço realizado em esteira (esteira e ECG: GE Case T2100). O equivalente metabólico máximo (MET) foi determinado como o último estágio concluído no protocolo de Cornell. A FC máx foi determinada como a frequência cardíaca máxima atingida no pico do teste;
- Adesão ao programa de treinamento autorrelatada ou relatada pelo educador físico e responsável pelo programa.

Análise de dados

Os resultados foram expressos em média e desvio padrão (DP), ou em número de casos e proporções (%), total e de acordo com os grupos (academia hospitalar, academia comunitária ou em casa). Todo o conjunto de dados foi selecionado para outliers para garantir a representatividade do grupo. O tamanho do efeito g de Hedge foi calculado para os principais desfechos:²⁷

Artigo Original

Tabela 2 – Características clínicas de acordo com o grupo de intervenção

	Academia hospitalar (n=7)		Academia comunitária (n=7)		Em casa (n=8)		TOTAL (n=22)		Interação GLM
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	
Peso (Kg)	81,3±18,9	81,3±20,4	91,4±14,7	85,3±15,1	82,9±12,0	80,3±13,9	85,1±15,2	82,1±16,2	0,87
IMC (m/kg ²)	28,6±5,8	28,6±6,4	32,1±4,8	30,1±2,5	30,1±4,7	29,1±4,6	30,2±5,1	29,2±4,7	0,86
Circunferência da cintura (cm)	100,4±15,5	98,9±16,1	111,8±11,7	105,0±8,6	105,7±8,4	105,0±9,2	105,7±12,7	102,6±12,2	0,78
Teste de esforço									
METs máx	5,5±2,3	6,9±2,2	6,0±2,0	6,6±2,4	6,1±1,7	6,5±2,0	5,8±1,9	6,6±2,1	0,76
METs previstos (%)	75±28	96±31	81±34	87±37	91±35	96±40	82±32	93±35	0,76
VO ₂ máx calculado (ml.kg.min ⁻¹)	19,2±7,9	24,1±7,8	21,1±7,0	23±8,3	21,2±6,0	22,8±7,1	20,5±6,7	23,3±7,4	0,76
Tempo de exercício (min)	7:47±3:51	8:11±3:21	6:00±1:31	7:00±1:37	7:37±2:36	7:30±2:55	7:09±2:47	7:33±2:39	0,86
FC máx (bpm)	133±18	131±35	131±33	130±35	131±26	130±25	132±25	130±30	0,99
FC previsto (%)	82±12	80±23	78±20	77±19	80±14	81±17	80±15	79±18	0,98
PAS pré-teste	131±15	122±18	138±20	127±14	125±16	124±9	131±17	124±10	0,55
PAD pré-teste	74±8	71±6	81±6	73±7	76±8	75±10	77±8	73±7	0,36
PAS máx (Hgmm)	172±23	157±26	178±17	171±24	163±25	168±29	170±22	165±26	0,47
PAD máx (Hgmm)	76±11	75±6	77±5	71±14	78±12	75±8	77±10	74±10	0,78
Bioquímica sanguínea									
Hb (g/L)	123±11	125±4	133±12	125±18	136±21	135±19	131±16	129±16	0,69
Sódio (mmol/L)*	139±3	138±4	141±3	141±2	141±2	142±2	140±3	140±3	0,86
Potássio (mmol/L)	4,2±0,7	4,3±0,8	4,1±0,3	4,3±0,4	4,4±0,3	4,2±2,2	4,2±0,4	4,2±0,5	0,48
Creatinina (μmol/L)	131±35	123±38	96±24	218±308	132±104	132±112	121±71	158±187	0,40
Colesterol total (mmol/L)	4,6±1,6	4,6±1,2	4,0±1,0	4,0±1,0	4,5±0,8	4,3±0,7	4,3±0,5	4,2±0,9	0,95
Triglicerídeos (mmol/L)	1,5±0,8	1,5±1,1	1,9±0,6	2,6±1,8	2,1±1,4	1,6±0,9	1,9±1,0	1,9±1,3	0,41
Glicose (mmol/L)	7,5±4,0	6,2±1,3	6,4±1,0	7,7±3,3	6,1±1,2	5,3±1,4	6,6±2,2	6,4±2,4	0,27

Os valores são apresentados como média ± DP ou número de pacientes (porcentagens); GLM: modelo linear generalizado; * diferença de grupo (HOSPITAL vs CASA): $p=0,017$. IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Hb: hemoglobina; MET: equivalente metabólico.

tamanhos de efeito entre 0,2 e 0,49 foram considerados efeito pequeno; entre 0,50 e 0,79 moderado; e superior a 0,8 efeito alto. A normalidade da distribuição foi analisada por meio de estatística descritiva (média, desvio padrão, mediana e amplitude), além de inspeções visuais. Modelos Lineares Generalizados (GLM) foram usados para comparar grupos e tempo (visita 1 vs. visita 2) devido ao pequeno tamanho da amostra. Um teste t pareado foi usado para comparar os valores pré e pós para todo o grupo ($n=22$). Os cálculos do tamanho da amostra não foram realizados, pois analisamos toda a coorte de pacientes e estamos apresentando os resultados de um estudo piloto. A significância estatística foi estabelecida em um nível alfa de 0,05 e todas as análises foram realizadas usando SPSS versão 24 (Chicago, IL, EUA).

Resultados

Dos primeiros 32 receptores de transplante que concordaram em participar deste programa de RBE, 10 (academia hospitalar $n=1$; academia comunitária $n=4$; e em casa $n=5$) não completaram seu programa (para detalhes, ver fluxograma – Figura 1): oito por desinteresse ou desmotivação, um por distância para ir ao centro para avaliação final e um por alteração do quadro clínico com necessidade de segundo transplante. A taxa de retenção foi de 69%. Entre os 22 pacientes que completaram o programa RBE, 7 treinaram na academia do hospital, 7 na academia comunitária e 8 em casa. A Tabela 1 descreve as características clínicas desses 22 pacientes. O GLM não mostrou diferenças para fator de grupo, visita (pré e pós) ou fatores de interação.

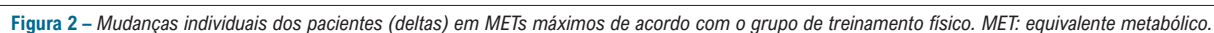
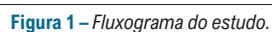


Figura 3A

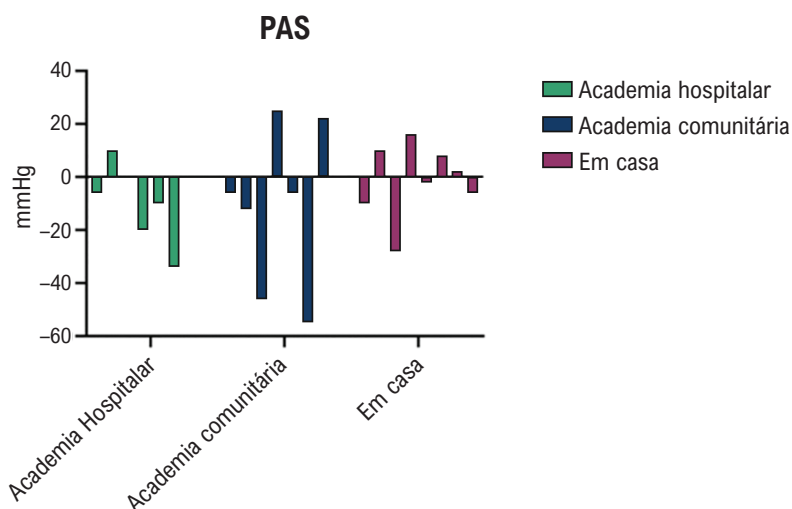


Figura 3B

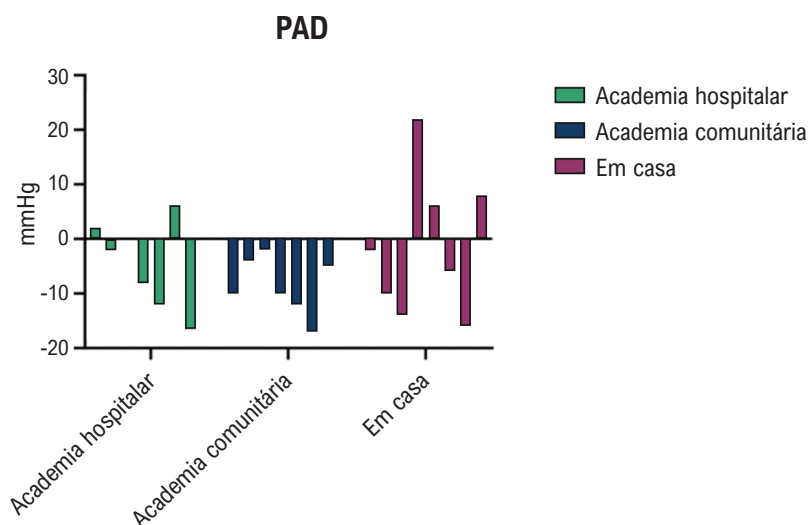


Figura 3 – Mudanças (deltas) dos pacientes individuais na PAS (A) e PAD (B) de acordo com o grupo de treinamento físico. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Quando os resultados pré-pós foram analisados como um único grupo ($n=22$), encontramos significância para a pressão arterial diastólica (teste T - $p=0,037$) e significância limítrofe para METs máx (teste T - $p=0,072$). As Figuras 2 e 3 descrevem os dados de pacientes individuais de valor delta para METs (Figura 2), pressão arterial sistólica (Figura 3A) e diastólica (Figura 3B).

Os parâmetros do teste de esforço são mostrados na Tabela 2. Os METs máx. gerais foram aumentados em 11,4% (g de Hedges = 0,39). Para aqueles que treinam na academia do hospital, os METs máx aumentaram 25,5% (Hedges' $g=0,58$), enquanto os METs máx aumentaram 10% (Hedges' $g=0,25$) para os pacientes treinando em uma academia comunitária,

e 6,5% (Hedges' $g=0,20$) para aqueles em treinamento em casa. A Figura 1 apresenta análises delta individuais para METs.

Considerando todos os grupos juntos, a pressão arterial sistólica diminuiu 5,4% (g de Hedges = 0,49) e a pressão arterial diastólica diminuiu 5,2% (g de Hedges = 0,52). Os tamanhos de efeito de Hedges para as pressões arteriais sistólica e diastólica foram $g=0,51$ e $0,40$ para aqueles que treinavam na academia do nosso hospital; $g=0,60$ e $1,15$ para os que treinam em academia comunitária; $eg=0,07$ e $0,10$ para os que treinam em casa.

Nenhum evento adverso relacionado foi relatado durante o acompanhamento desses pacientes. Os educadores físicos responsáveis por esses pacientes

não observaram diferenças entre os grupos quanto à conformidade e à adesão à prescrição de exercícios.

Discussão

Um programa de RBE em receptores de transplante de rim e fígado parece ser seguro e tem benefícios na capacidade de exercício e fatores de risco cardiovascular, independentemente de como o programa é realizado. No entanto, a magnitude desses benefícios parece ser maior nos pacientes que treinam na academia do hospital em comparação com os demais (embora isso também possa refletir o viés de autosseleção do paciente).

A *Canadian Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* recomenda, como indicador de qualidade de programas de reabilitação, que a capacidade funcional deve aumentar por meio MET até o final da intervenção.^{28,29} Isso foi alcançado por 61% de nossos pacientes (n=6 em academia hospitalar, n=4 em academia comunitária e n=3 em casa). Além disso, 77% de nossos pacientes conseguiram manter sua capacidade de exercício ao longo dos 6 meses. Observamos benefícios semelhantes nas pressões arteriais sistólica e diastólica, embora nossos receptores de transplante renal estivessem teoricamente em maior risco de desenvolver hipertensão pós-transplante.³⁰

A literatura sobre o treinamento físico em RTOS é escassa, revisões anteriores da literatura³¹ e uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados¹⁷ não mostraram efeito sobre a capacidade de exercício para receptores de rim³² (apenas um estudo) ou fígado^{33,34} (apenas dois estudos). No entanto, estudos anteriores foram concebidos como programas totalmente supervisionados.²¹

A adesão a qualquer tipo de tratamento tem efeito direto na sua eficácia.³⁵⁻³⁷ Não haverá alta adesão a um programa de RBE se o paciente não expressar uma forte motivação para começar. No contexto específico dos RTOS, as preferências do paciente devem ser levadas em consideração, especialmente em relação à forma como o programa será entregue. Apesar disso, 31% dos nossos RTOS não concluíram o programa, especialmente aqueles que treinaram em uma academia comunitária ou em casa. Isso sugere que o acompanhamento por telefonemas regulares não é suficiente para manter nossos pacientes motivados e engajados. Considerando o desenvolvimento exponencial de plataformas e aplicativos web amigáveis para pacientes com RTOS,³⁸ o próximo passo é construir recursos que ajudem a monitorar programas de exercícios - acreditamos que essas tecnologias podem ser a peça que faltava para programas realizados fora do contexto hospitalar.

Limitações

Os resultados aqui apresentados são de uma análise retrospectiva da vida real, não de um estudo controlado randomizado, portanto, observa-se alguma flexibilização do rigor científico. Não avaliamos rigorosamente os fatores específicos que influenciam a escolha do paciente pelo

tipo de RBE ou descontinuação do programa. O efeito da RBE na qualidade de vida desses pacientes não foi medido prospectivamente e nossa avaliação de adesão é limitada aos autorrelatos de pacientes e educadores físicos. O pequeno tamanho de nossa amostra prejudicou nossa análise e não nos permitiu provar que nossas descobertas, usando a análise de tamanho de efeito de Hedges, provavelmente não eram devidas ao acaso. Independentemente disso, a maioria de nossos pacientes conseguiu pelo menos manter a capacidade de exercício ao longo dos 6 meses. Além disso, este é o primeiro estudo que investigou o efeito de um programa de RBE focado na reabilitação de fase 3 (ou seja, não após a cirurgia), onde os pacientes já estão estáveis e é esperado algum declínio (não melhora) na função física. Ainda assim, o fato de sermos os primeiros a demonstrar os efeitos positivos do treinamento fora do hospital em RTOS também é encorajador.

Conclusão

Programas de RBE em receptores de transplante de rim e fígado são viáveis e parecem fornecer resultados positivos na capacidade de exercício e nos fatores de risco cardiovasculares de risco clássicos. Devem ser incentivados, mesmo que sejam realizados fora do contexto hospitalar, pois a segurança parece assemelhar-se à do ambiente hospitalar. No entanto, os programas realizados em uma academia comunitária ou em casa devem ser associados a um telemonitoramento reforçado de cada paciente para garantir a adesão adequada e reduzir o risco de desmotivação e desengajamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ribeiro PAB, Tournoux F; Obtenção de dados: Ribeiro PAB, Gradassi M, Martin SA, Leenknecht J, Baudet M; Análise e interpretação dos dados: Ribeiro PAB, Martin SA, Baudet M, Räkel A, Tournoux F; Análise estatística: Ribeiro PAB; Redação do manuscrito: Ribeiro PAB, Gradassi M, Räkel A, Tournoux F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ribeiro PAB, Gradassi M, Martin SA, Leenknecht J, Baudet M, Le V, Pomey MP, Räkel A, Tournoux 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.

Referências

- Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinsons A. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2018;18 (Suppl 1):18-113. doi: 10.1111/ajt.14557.
- Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):496-506. DOI: 10.1681/ASN.2004070580
- Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Leiming L, Burroughs TE, Irish W, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(4):720-733. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.06.019.
- Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet.* 2011;378(9800):1419-27. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61334-2.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
- de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int.* 2006;70(4):757-64. doi: 10.1038/sj.ki.5001628.
- Jardine AG, Fellstrom B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(3):529-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.05.014.
- Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM, Sahariah S. New onset of diabetes after transplantation - an overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transpl Immunol.* 2014;30(1):52-8. doi: 10.1016/j.trim.2013.10.006.
- Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl.* 2011;17(1):15-22. DOI: 10.1002/lt.22198
- Williams TJ, McKenna MJ. Exercise limitation following transplantation. *Compr Physiol.* 2012;2(3):1937-79. doi: 10.1002/cphy.c110021
- Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP, Greef MAS, Gans ROB, Heide JJ, et al. Low physical activity and risk of cardiovascular and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):898-905. doi: 10.2215/CJN.03340410
- Takahashi A, Hu SL, Bostom A. Physical Activity in Kidney Transplant Recipients: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(3):433-43. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.02.435
- Sturgeon KM, Fisher C, Mc Shea G, Sullivan SK, Sataloff D, Schmitz KH. Patient preference and timing for exercise in breast cancer care. *Support Care Cancer.* 2018;26(2):507-14. doi: 10.1007/s00520-017-3856-8.
- Green HJ, Steinnagel G, Morris C, Laakso EL. Health behaviour models and patient preferences regarding nutrition and physical activity after breast or prostate cancer diagnosis. *Eur J Cancer Care.* 2014;23(5):640-52. doi: 10.1007/s00520-017-3856-8.
- Lin X, Zhang X, Guo J, berts C, McKenzie S, Wu WV, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart J. Assoc.* 2015;4(7):e002014 doi: 10.1161/JAHA.115.002014.
- Dall CH, Snoer M, Christensen S, Monk-Hansen T, Frederiksen M, Gustafsson F, et al. Effect of high-intensity training versus moderate training on peak oxygen uptake and chronotropic response in heart transplant recipients: a randomized crossover trial. *Am J Transplant.* 2014;14(10):2391-9. DOI: 10.1111/ajt.12873
- Didsbury M, McGee RC, Tong Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2013;95(5):679-87. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a3d3e
- Janaudis-Ferreira T, Mathur S, Konidis S, Tansey CM, Beaurepaire C. Outcomes in randomized controlled trials of exercise interventions in solid organ transplant. *World J Transplant.* 2016;6(4):774-89. doi: 10.5500/wjt.v6.i4.774.
- Nytroen K, Rustad LA, Aukrust P, Ueland T, Hellen J, Holm J, et al. High-intensity interval training improves peak oxygen uptake and muscular exercise capacity in heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2012;12(11):3134-42. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04221.x
- Karelis AD, Hebert MJ, Rabasa-Lhoret R, Rakel A. Impact of Resistance Training on Factors Involved in the Development of New-Onset Diabetes After Transplantation in Renal Transplant Recipients: An Open Randomized Pilot Study. *Can J Diabetes.* 2016;40(5):382-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04221.x
- Calella P, Hernández-Sánchez S, Garofalo C, Ruiz JR, Carrero JJ, Bellizzi V. Exercise training in kidney transplant recipients: a systematic review. *J Nephrol.* 2019;32(4):567-79. doi: 10.1007/s40620-019-00583-5
- Gustaw T, Schoo E, Barbalinardo C, Rodrigues N, Zamini V, Motta VN, et al. Physical activity in solid organ transplant recipients: Participation, predictors, barriers, and facilitators. *Clin Transplant.* 2017;31(4). doi: 10.1111/ctr.12929
- Kikuchi A, Taniguchi T, Nakamoto K, Nakamoto K, Ohtani T, Sera F. Feasibility of home-based cardiac rehabilitation using an integrated telerehabilitation platform in elderly patients with heart failure: A pilot study. *J Cardiol.* 2021;78(1):66-71. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.01.010.
- Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Norton R, Dalal H, Dean SG, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD007130. Doi:10.1002/14651858.CD007130.pub
- ACSM. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Janaudis-Ferreira T, Mathur S, Deliva R, Howes N, Patterson C, Rakel A, et al. Exercise for Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: A Joint Position Statement of the Canadian Society of Transplantation and CAN-RESTORE. *Transplantation.* 2019;103(9):e220-e238. doi: 10.1097/TP.0000000000002806
- Rosenthal, R. (1994). Parametric measures of effect size. In H. Cooper & L. V. Hedges (Eds.), *The handbook of research synthesis* (pp. 231-244).
- Grace SL, Parsons TL, Duhamel TA, Somanader DS, Suskin N. The quality of cardiac rehabilitation in Canada: a report of the Canadian Cardiac Rehab Registry. *Can J Cardiol.* 2014;30(11):1452-5. doi: 10.1016/j.cjca.2014.06.016.
- Grace SL, Poirier P, Norris CM, Oakes GH, Somanader DS, Suskin N. Pan-Canadian development of cardiac rehabilitation and K, Dibble S, Paul SM, et al.secondary prevention quality indicators. *Can J Cardiol.* 2014;30(8):945-8. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.003.
- Severova-Andreevska G, Danilovska I, Sikole A, Popov Z, Ivanovski N. Hypertension after Kidney Transplantation: Clinical Significance and Therapeutical Aspects. *Open access Maced J Med Sci.* 2019;7(7):1241-5. doi: 10.3889/oamjms.2019.264.
- Mathur S, Janaudis-Ferreira T, Wickerson L, Singer LG, Patcai J, Rozenberg D, et al. Meeting report: consensus recommendations for a research agenda in exercise in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14(10):2235-45. Doi:10.1111/ajt.12874 .
- Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes K, Dibble S, Paul D, et al. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation.* 2002;74(1):42-8. doi: 10.1097/00007890-200207150-00008

33. Juskowa J, Lewandowska M, Bartłomiejczyk I, Foronczewicz B, Korabiewska I, Niewczas M, et al. Physical rehabilitation and risk of atherosclerosis after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(1):157-60. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.12.077
34. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd J, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(8):1896-905. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01391.x.
35. van der Wal MH, Jaarsma T, Moser DK, Veeger NJ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs. *Eur Heart J.* 2006;27(4):434-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehi603.
36. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res.* 2007;7:55. doi: 10.1186/1472-6963-7-55.
37. Sluijs EM, Kok GJ, van der Zee J. Correlates of exercise compliance in physical therapy. *Phys Ther.* 1993;73(11):771-82; discussion 783-76. PMID: 8234458 -
38. Tang J, James L, Howell M, Tong A, Wong G. eHealth Interventions for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplantation.* 2020;104(8):e224-35. doi: 10.1097/TP.0000000000003294

***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

Reabilitação Baseada em Exercícios para Pacientes Pré e Pós Transplante de Órgãos Sólidos

Exercise-Based Rehabilitation for Pre- and Post-Solid Organ Transplant Patients

Rosane Maria Nery¹ 

Grupo de pesquisa em cardiologia do exercício (CardioEx), Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Implementação Clínica de Diferentes Estratégias para Reabilitação Baseada em Exercícios em Receptores de Transplante de Rim e Fígado: Um Estudo Piloto

Nas últimas décadas, inúmeros avanços na área do transplante de órgãos sólidos (TOS) culminaram em uma maior sobrevida dos pacientes, repercutindo em um aumento considerável no número de transplantes realizados no mundo.^{1,2} O TOS é uma intervenção que salva vidas em portadores de doença cardíaca, pulmonar, renal ou hepática. Apesar de os receptores obterem uma melhora, tanto na capacidade funcional quanto na qualidade de vida (QV), estas ainda não equivalem aos mesmos níveis dos indivíduos saudáveis.³

O longo período de espera, causado pela falta de doadores de órgãos, muitas vezes faz com que os pacientes não estejam preparados para o transplante, não apenas fisicamente, mas também mentalmente. Além dos fatores de risco cardiovasculares clássicos, ainda temos a falta de adesão do paciente aos programas, déficits de conhecimento sobre as regras de conduta após transplante, não aceitação do novo órgão, medo da rejeição, falta de uma rotina de exercícios físicos, estratégias de enfrentamento e questões de saúde ocupacional e direito social.^{4,5}

A reabilitação é uma parte essencial do cuidado contemporâneo de pacientes antes e depois do transplante. O que se busca é a melhora da sobrevida do enxerto e a redução de mortes por infecção/rejeição. Os programas de reabilitação têm objetivos profiláticos e terapêuticos, atendendo as recomendações de manter melhorias na QV, reduzir a morbidade por doenças cardiovasculares e melhorar a sobrevida a longo prazo em receptores de transplante.⁶ Por isso, uma maior atenção deve ser dada às intervenções pós-cirúrgicas que auxiliam no manejo individualizado destes pacientes e que podem resultar em um melhor prognóstico.⁷

Entre as intervenções não farmacológicas pós-cirúrgicas, o treinamento físico merece destaque, estando associado à melhora significativa da tolerância ao exercício e a capacidade funcional, redução da incapacidade, e diminuição da

morbidade cardiovascular e mortalidade. Este tem se mostrado benéfico também em vários grupos de doenças crônicas que podem levar a TOS. Sabe-se que existe uma limitação da capacidade de realização de exercícios físicos em indivíduos pré TOS, sendo que, a maioria dos estudos tem se concentrado em candidatos a transplante de coração e pulmão.⁸ Entretanto, pessoas com doença renal ou hepática crônicas também demonstram limitações na capacidade de exercício pré-transplante, muitas vezes devido a consequências secundárias do desuso, como fraqueza muscular, e não como consequência de seu processo primário de doença.⁹ Nestes indivíduos a limitação do consumo de oxigênio de pico parece estar relacionada à disfunção muscular periférica e não a fatores centrais, como limitações cardiovasculares ou respiratórias.¹⁰

Apesar das evidências mostrando os potenciais benefícios do exercício físico para pacientes tanto pré quanto pós TOS, existe uma grande carência de locais que ofereçam este atendimento de forma mais global. Isso piorou muito após o evento do COVID-19 que restringiu mais ainda o acesso aos centros de reabilitação. Uma grande proporção de receptores de TOS praticam baixos níveis de exercício físico e enfrentam barreiras para serem fisicamente ativos.

O estudo de Ribeiro et al.,¹¹ sugere uma estratégia onde, após avaliação pré-participação, na ausência de contraindicação cardiovascular e de acordo com a preferência do paciente, ele pode optar por realizar seu programa de exercícios na academia do hospital, na academia comunitária ou em casa. Esse modelo permite que mais pessoas consigam se engajar num programa de exercícios, recebendo orientação de um profissional habilitado, tendo consultas periódicas presenciais ou por tele consulta.¹² Os resultados encontrados pelos autores reforça a importância do programa supervisionado, mas enfatiza que qualquer tipo de tratamento será eficaz, desde que o paciente se proponha executá-lo.¹¹ Além das limitações descritas pelos autores, o fato de terem abordado, num mesmo estudo, receptores de órgão diferentes, pode ter influenciado os resultados dos programas de reabilitação baseados em exercícios (PRBE), uma vez que conforme doença crônica prévia, os receptores apresentam heranças fisiopatológicas que podem influenciar diretamente nos resultados da reabilitação.

Ainda são necessários estudos maiores e bem controlados de exercício físico, que incluam especificamente candidatos a transplante, que possam propor orientações específicas sobre a dose de exercício e duração do programa para atingir os

Palavras-chave

Transplantes de Órgãos/reabilitação; Imunologia de Transplantes; Atividade Física; Transplante de Rim; Transplante de Fígado.

Correspondência: Rosane Maria Nery •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Serviço de Fisiatria e Reabilitação - Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: rosane.nery@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220373>

melhores benefícios.¹³ Estudos futuros neste tópico devem se concentrar, também, nos efeitos do exercício durante o período na lista de espera, preparando o paciente para o evento do transplante e desfechos clínicos pós-transplante precoce.

Para a população mundial, o acesso aos centros de reabilitação ainda é muito pequeno, principalmente em

locais com baixo nível de estrutura e recursos na saúde, baixo nível socioeconômico e cultural da população. Nosso desafio é saber como usar os conhecimentos da academia e dos cientistas, na condução de estudos bem delineados, que possam propor estratégias seguras, de orientação e prática de PRBE em pacientes pré e pós TOS, de grande abrangência.

Referências

1. Mathur S, Janaudis-Ferreira T, Wickerson L, Singer LG, Pacai J, Rozenberg D, et al. Meeting report: consensus recommendations for a research agenda in exercise in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(10):2235-45. doi: 10.1111/ajt.12874
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo; 2019.
3. Salles AF, Oliveira JA. Adaptation to exercise following cardiac transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 2000;75(1):70-90. doi: 10.1590/s0066-782x2000000700010.
4. Santos DC, Limongi V, Da Silva AM, Ataide EC, Mei MF, Udo EY, et al. Correlation between functional capacity and respiratory assessment of end-stage liver disease patients waiting for transplant. *Transplant Proc*. 2014 Nov;46(9):3043-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.014.
5. Kılıç L, Pehlivan E, Balci A, Bakan ND. Effect of 8-week Pulmonary Rehabilitation Program on Dyspnea and Functional Capacity of Patients on Waiting List for Lung Transplantation. *Turk Thorac J*. 2020 Mar 1;21(2):110-5. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2019.18202
6. Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RPF, Greef MHC, Gans ROB, der Heide JJH, et al. Low physical activity and risk of cardiovascular and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):898-905. DOI: 10.2215/CJN.03340410
7. Gerbig D. Rehabilitation after kidney transplantation. *Nephrology*. 2021;16(3):160-8. DOI: 10.2215/CJN.03340410
8. Perrier-Melo RJ, Figueira F, Guimaraes GV, Costa MDC. High-intensity interval training in heart transplant recipients: a systematic review with meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(2):188-94. doi: 10.5935/abc.20180017. 9-9. Pérez-Sáez MJ, Morgado-Pérez A, Faura A, Muñoz-Redondo E, Gárriz M, Muns MD, et al. The FRILMar Study Protocol: Frailty in patients with advanced chronic kidney disease awaiting kidney transplantation. A randomized clinical trial of multimodal prehabilitation. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:675049. doi: 10.3389/fmed.2021.675049
10. Williams TJ, McKenna MJ. Exercise limitation following transplantation. *Compr Physiol*. 2012;2(3):1937-79. doi: 10.1002/cphy.c110021.
11. Ribeiro PAB, Gradassi M, Sarah-Maude M, Leenknecht J, Baudet M, Le V, et al. Implementação Clínica de Diferentes Estratégias para Reabilitação Baseada em Exercícios em Receptores de Transplante de Rim e de Fígado: Um Estudo Piloto. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(2):246-254.
12. Tian M, Wang B, Xue Z, Dong D, Liu X, Wu R, Yu L, Xiang J, Zhang X, Zhang X, Lv Y. Telemedicine for Follow-up Management of Patients After Liver Transplantation: Cohort Study. *JMIR Med Inform*. 2021;9(5):e27175. doi: 10.2196/27175.
13. Pesce de Souza F, Massier D, Anand Raju U, Tansey CM, Boruff J, Janaudis-Ferreira T. Exercise interventions in solid organ transplant candidates: A systematic review. *Clin Transplant*. 2020 Sep;34(9):e13900. doi: 10.1111/ctr.13900.



Correlação entre a Circunferência de Cintura e Medidas Centrais da Pressão Arterial

Correlation among Waist Circumference and Central Measures of Blood Pressure

Gilberto Campos Guimarães Filho,¹ Lucas Tavares Silva,² Ruth Mellina Castro e Silva²

Universidade Federal de Goiás,¹ Rio Verde, GO – Brasil

Universidade Federal de Jataí – Medicina,² Jataí, GO – Brasil

Resumo

Fundamento: A rigidez arterial é um forte preditor de doença cardiovascular (DCV). Medidas de gordura corporal, como a circunferência da cintura (CC), têm sido associadas à DCV na idade adulta.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar a associação da rigidez arterial, medida por tonometria de aplanção-Sphygmocor, com a CC.

Métodos: Estudo observacional com 240 participantes que fazem consultas de rotina no ambulatório de clínica médica de um hospital universitário. Os participantes foram entrevistados e tiveram as medidas centrais da pressão arterial (MCPA), parâmetros antropométricos, gordura abdominal e gordura visceral mensurados. Foram utilizados os testes t pareado e não pareado e qui-quadrado. Foi adotado nível de significância de 5%.

Resultados: Dos 240 participantes, 51,82% era do sexo masculino com idade média de 59,71(±14,81) anos e CC média de 99,87 (±11,54) cm. Os valores médios das MCPA foram: Pressão arterial central (PAC) = 130,23 (91-223) mmHg, velocidade de onda de pulso (VOP) = 9,8 (5,28-19,6)m/s e *Augmentation Index* [Índice de amplificação (AI)] = 29,45 (-14-60). A VOP e a PAC foram altamente correlacionadas com uma CC com $p < 0,001$ e $p = 0,02$, respectivamente; porém, a mesma correlação positiva não foi encontrada entre a CC e o AI ($p = 0,06$).

Conclusão: O presente estudo mostrou uma associação positiva entre a CC e a rigidez arterial, através da velocidade de onda de pulso carotídeo femoral (VOP-cf) e o AI, sendo mais forte com a VOP-cf, sugerindo a avaliação do efeito da CC na saúde vascular como método de auxílio no tratamento precoce das DCV e na prevenção de desfechos clínicos.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares, Aterosclerose, Pressão Arterial, Rigidez Vascular, Circunferência da Cintura, Análise de Onda de Pulso, Avaliação de Resultados em Cuidados de Saúde.

Abstract

Background: Arterial stiffness is a strong predictor of cardiovascular disease (CVD). Body fat measures such as waist circumference (WC) have been associated with CVD in adulthood.

Objectives: The objective of this study was to evaluate the association of arterial stiffness, measured by applanation tonometry-Sphygmocor, with WC.

Methods: Observational study with 240 participants who make routine consultations at the outpatient clinic of a university hospital. Participants were interviewed and had central blood pressure measurements (CBPM), anthropometric parameters, abdominal fat and visceral fat measured. Paired and unpaired t and chi-square tests were used. A significance level of 5% was adopted.

Results: Of the 240 participants, 51.82% were male with a mean age of 59.71(±14.81) years and a mean WC of 99.87 (11.54) cm. Mean CBPM values were: Central arterial pressure (CAP) = 130.23 (91-223) mmHg, pulse wave velocity (PWV) = 9.8 (5.28-19.6)m/s and Augmentation Index [Amplification Index (AI)] = 29.45 (-14-60). PWV and CAP were highly correlated with WC with $p < 0.001$ and $p = 0.02$, respectively; however, the same positive correlation was not found between WC and AI ($p = 0.06$).

Conclusion: The present study showed a positive association between WC and arterial stiffness, through the femoral carotid pulse wave velocity (cf-PWV) and AI, being stronger with cf-PWV, suggesting the evaluation of the effect of WC in vascular health as a method of aid in the early treatment of CVD and in the prevention of clinical outcomes.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Atherosclerosis; Blood Pressure; Vascular Stiffness; Waist Circumference; Pulse Wave Analysis; Outcome Assessment; Health Care.

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

Correspondência: Gilberto Campos Guimarães Filho •

Universidade Federal de Goiás – R. 235, s/n – Setor Leste Universitário. CEP 74605-050, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: camposguimaraes@yahoo.com.br

Artigo recebido em 22/05/2021, revisado em 30/09/2021, aceito em 10/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210432>

Introdução

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no Brasil e no mundo, determinando aumento da morbidade e incapacidade ajustadas pelos anos de vida.¹ Sua prevalência, cada vez mais elevada, tem sido reflexo do envelhecimento e adoecimento da população, mesmo após otimização de políticas públicas de prevenção.¹

A presença dos fatores de risco clássicos (hipertensão, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, tabagismo, diabetes e histórico familiar) aumenta a probabilidade pré-teste de DCV – com ênfase para a doença arterial coronariana (DAC) – e norteia a prevenção primária e secundária.²

A obesidade está associada a um aumento na incidência de insuficiência cardíaca (IC), infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral e morte.^{3,4} Estudos de pacientes com sobrepeso e obesos com DCV sugerem um “paradoxo da obesidade”, pelo qual o índice de massa corporal (IMC) elevado pode estar associado a menor mortalidade e eventos cardiovasculares.^{5,6}

Por outro lado, o índice de massa corporal (IMC) é incapaz de diferenciar a massa magra da gordura⁷ e tem sido proposto o uso de outras medidas de adiposidade, como circunferência da cintura (CC), que se mostrou um bom preditor de gordura abdominal e risco cardiovascular.^{8,9}

Parte do processo aterosclerótico está relacionado ao aumento da rigidez arterial, que tem como principal biomarcador a velocidade de onda de pulso (VOP).^{10,11} A rigidez arterial é um importante preditor independente de mortalidade cardiovascular em diversas populações de pacientes, incluindo pacientes hipertensos.¹²⁻¹⁴

Consistente com o papel central da rigidez arterial na função cardiovascular, as medidas da rigidez arterial, por predizerem risco cardiovascular, podem representar um biomarcador promissor na prevenção de desfechos cardiovasculares.¹⁵

Com base no conhecimento atual da significância das medidas da rigidez arterial no prognóstico de doenças cardiovasculares, o presente estudo visa analisar a associação da CC com o perfil hemodinâmico central, possibilitando correlacionar a identificação precoce dos pacientes que estão expostos ao maior risco cardiovascular, para implementar mudanças no estilo de vida e tratamentos que podem evitar complicações e progressão das doenças cardiovasculares. Conduzimos o presente estudo com o objetivo de avaliar a associação entre os valores da CC com as medidas centrais da pressão arterial (MCPA) - VOP, *Augmentation Index* (AI) e pressão arterial central (PAC).

Métodos

Desenho do estudo e participantes

Trata-se de um estudo observacional transversal. Os participantes elegíveis eram aqueles atendidos no ambulatório de clínica médica de um hospital universitário, composto de um laboratório de referência em envelhecimento vascular, onde se avalia a rigidez arterial por tonometria de aplanção com medidas da velocidade de onda de pulso

(SphygmoCor®). Esse é um instrumento que fornece medição da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOP-cf) nas artérias femoral e carótida por tonometria de aplanção. O sistema, validado e utilizado há décadas, é atualmente considerado o método não invasivo padrão-ouro para aquisição de medidas hemodinâmicas centrais.¹⁶

Adotou-se como critério de inclusão participantes com idade maior a 18 anos. Os critérios de exclusão utilizados foram: ausência de técnicas adequadas para verificar a PA periférica,¹⁷ medidas de PA periférica não realizadas em aparelho digitais, calibrados e validados; participação em outros protocolos de pesquisa por menos de um ano conforme regulamentação da ANVISA – Brasil; doenças crônicas em estágios terminais; doença cardiovascular prévia, incluindo doença arterial coronariana (IM, angina, cirurgia de revascularização anterior ou angioplastia) ou acidente vascular cerebral (acidente vascular cerebral isquêmico ou AIT) por <6 meses. Os critérios de exclusão para DCV prévia apresentados foram definidos a partir de informações obtidas dos participantes por entrevista direta ou evidências por meio de exames complementares.

Na unidade ambulatorial citada são atendidos em média 40 pacientes por dia, com média de 200 pacientes por semana, com realização de medidas centrais de pressão arterial (MCPA) nos pacientes indicados. A seleção dos participantes foi mediante convite para participação àqueles que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, e aceite do paciente. O tamanho da amostra foi de 247 participantes, conforme conveniência do campo.

Dados coletados

A coleta de dados foi realizada no momento do atendimento de rotina do paciente no ambulatório nos meses de junho e outubro de 2019. Foram coletadas informações como gênero, idade e comorbidades associadas avaliadas pela autorreferência e através das medicações de uso crônico. Foi considerado tabagista aquele com o consumo de pelo menos um cigarro por dia.¹⁸

Foram coletados ainda peso (em kg) e altura (em m) com o cálculo do índice de massa corporal (fórmula de Quetelet);¹⁹ e circunferência de cintura (em cm). Todas as medidas foram aferidas com indivíduos na posição de pé usando os padrões criados para estudos de saúde populacional.^{19,20}

A pesquisa de dano cardíaco e vascular de órgão alvo foi realizada através do ecodopplercardiograma e doppler de carótidas, utilizando um aparelho modelo TOSHIBA Xsario. Foram analisados os seguintes parâmetros: medidas do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, índice de massa ventricular esquerda e volume do átrio esquerdo, no Ecodopplercardiograma, e medida da espessura da íntima média e presença de placas carotídeas, no doppler de carótidas

Já a Microalbuminúria foi definida como excreção de albumina na urina entre 30 e 300 mg / 24 horas²¹ realizada por meio de coleta de urina de 24h ou na presença do exame com menos de 6 meses de realização.

A VOP-cf foi medida com o dispositivo CvMS Sphygmocor (versão 9 do software, AtCor Medical), por tonometria de

Artigo Original

aplanação (PWVton) sequencialmente na artéria carótida e femoral, bloqueado por um sinal de eletrocardiograma gravado simultaneamente.²²

A mensuração da PAC foi realizada por tonometria de aplanção, em aparelho SphygmoCor®, calibrado e validado clinicamente pela *European Society of Hypertension* (ESH) e pela *European Society Cardiology* (ESC).²³ O instrumento consiste em um tonômetro (sensor ou transdutor portátil de pressão) acoplado a um computador com software dedicado para coleta e análise dos dados. Quando usado na artéria radial, o SphygmoCor® também obtém medidas relacionadas à pressão arterial sistólica central (PASC) e diastólica (PADC), amplificação da pressão de pulso (PPA), pressão de pulso central (PPC) e *Augmentation Index* (Alx) por função de transferência. Quando usado nas artérias carótida e femoral, o sistema também calcula a VOP.

Tamanho amostral

Foi realizado cálculo amostral para estimativa de prevalência em uma população finita de 1250 indivíduos, prevalência de hipertensão sistólica e diastólica central de 13,7%²⁴, erro absoluto tolerável de 5%, e coeficiente de confiança de 97,5%, totalizando uma amostra de 200 pacientes. Adicionou-se 20% para garantia de perdas por deficiências no preenchimento adequado do questionário.

Ao final da coleta foram obtidos dados de 247 participantes e excluídos 7, dos quais 5 por ausência de dados sobre CC e outros dois por mais de 30% do questionário incompleto, findando com uma amostra de 240 pacientes.

Análise estatística

Os dados categóricos estão apresentados em frequências absolutas (n) e relativas (%). As variáveis numéricas estão apresentadas em média e desvio-padrão da média ou mediana e intervalo interquartil (percentil 25-75). Para verificar a normalidade da distribuição dos dados, utilizou-se o teste de Shapiro Wilk. Para comparação entre grupos, foi utilizado o teste U de Mann Whitney ou teste de Kruskal Wallis ou teste t-Student não pareado ou ANOVA one-way. Para a análise de correlação entre variáveis, calculou-se o coeficiente de correlação de Spearman ou de Pearson.

Foi ainda realizada análise de regressão linear e logística tendo como desfechos os exames cardiológicos e a variável determinante a CC classificada em alterada e normal; as demais variáveis foram usadas como ajustes para determinação do potencial confundidor. As análises foram realizadas no STATA versão 14.p e para todos os testes considerou-se o nível de significância de 5%.

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG), número do parecer: 3.907.884, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por parte de todos os participantes.

Resultados

Participaram do estudo 240 pacientes atendidos no ambulatório de clínica médica de um hospital universitário; entretanto, não foi possível coletar algumas informações de todos os pacientes. A amostra foi constituída em sua maioria do sexo masculino, com meia idade, sobrepeso e média da CC acima do limite superior da normalidade para o sexo feminino.¹⁷ Verificou-se elevada prevalência de tabagistas²⁵ e mais de um quarto da população estudada com DCV (Tabela 1). As MCPA mostraram uma média de VOP próxima do limite superior da normalidade para lesão de órgão alvo (VOP > 10m/s)^{17,23} e de PAC acima do limite superior da normalidade para a população estudada¹⁷ (Tabela 1).

Nos indivíduos do sexo feminino, excesso de peso, fumantes e ex-fumantes, dislipidemia, diabetes mellitus e dano cardíaco, houve maior frequência de CC alterada. As medianas de idade, peso e IMC, são maiores nos indivíduos com CC alterada do que naqueles com CC eutrófica (Tabela 1).

Foram observados menores valores de Alx e maiores valores de VOP no sexo masculino. Houve também maior VOP e PAC nos pacientes com dano vascular, mas nenhuma diferença nesses parâmetros foi encontrada com relação ao hábito tabagista (Tabela 2).

Observou-se correlação inversa e significativa entre Alx e Peso, IMC e CC. Verificou-se também uma correlação direta e significativa entre: VOP e idade e CC; entre PAC e idade e CC; e entre Alx e idade (Tabela 3).

Na análise bruta de associação, foi verificada associação direta entre a CC alterada e a PASP. Ao utilizar um modelo ajustado para idade e sexo, houve associação inversa da CC alterada com o Alx. Em outro modelo ajustado por idade, sexo, hábito tabagista, estado nutricional e comorbidades, a CC alterada não esteve associada a nenhum dos parâmetros avaliados. Por fim, no modelo ajustado por variáveis determinantes, a CC alterada foi determinante apenas para a PASP (Tabela 4).

Discussão

O excesso de obesidade abdominal está associado a uma variedade de anormalidades metabólicas e DCV.^{8,26} A medida da CC é empregada como indicador substituto de obesidade visceral para prever morbimortalidade em nível populacional,²⁷⁻²⁹ além de ser um biomarcador de baixo custo e fácil manuseio.³⁰

A rigidez arterial também está relacionada à DCV e à aterosclerose³¹ e tem sido um forte preditor independente de eventos coronários e mortalidade cardiovascular em vários grupos de pacientes.^{12,32} Neste estudo, examinamos as relações entre rigidez arterial medida por VOP e um fator de risco cardiovascular em específico: CC de 240 participantes.

As associações univariadas foram, portanto, significativas entre CC e todos os componentes da MCPA, à exceção do Alx. A correlação mais forte foi observada entre a CC e a VOP-*cf* ($p < 0,001$), o que não é surpreendente, considerando que, atualmente, é o método padrão-ouro na avaliação da rigidez arterial.³³

Tabela 1 – Caracterização da amostra e relação com classificação da circunferência da cintura de pacientes atendidos no ambulatório de clínica médica de um hospital universitário¹⁷

	Amostra total n=240	Circunferência da Cintura		p-valor
		Normal 34(14,17%)	Alterada 206(85,83%)	
Idade, anos, mediana [IIQ] , n=240	60,25 [51,50-70,00]	54,00 [38,00-64,00]	63,00 [53,00-71,00]	0,004 ¹
Sexo, n(%), n=240				0,001 ³
Feminino	115(47,92)	7(20,59)	108(52,43)	
Masculino	125(52,08)	27(79,41)	98(47,57)	
Peso, kg, mediana [IIQ], n=237	75,10 [67,00;84,00]	64,80 [55,80-76,70]	75,75 [69,55-85,10]	<0,001 ¹
Índice de massa corporal, kg/m ² , mediana [IIQ] , n=238	27,98 [25,40-31,86]	22,94 [21,47-25,40]	28,62 [26,23-32,46]	<0,001 ¹
Estado Nutricional, n(%), n=238				<0,001 ³
Eutrófico	72(30,25)	24(72,73)	48(23,41)	
Excesso de peso	166(69,75)	9(27,27)	157(76,59)	
Circunferência da cintura, cm, média (DP) , n=240	99,95(11,59)	84,52(7,83)	102,49(10,04)	<0,001 ²
Hábito tabagista, n(%), n=240				0,023 ⁴
Nunca Fumante	166(69,17)	24(70,59)	142(68,93)	
Fumante	37(15,42)	9(26,47)	28(13,59)	
Ex-fumante	37(15,42)	1(2,94)	36(17,48)	
Doenças crônicas, n(%), n=240				
Hipertensão arterial	213(88,75)	28(82,35)	185(89,81)	0,203 ³
Dislipidemia	179(74,58)	19(55,88)	160(77,67)	0,007 ³
Acidente vascular encefálico	46(19,17)	5(14,71)	41(19,90)	0,639 ⁴
Diabetes Mellitus	95(39,58)	6(17,65)	89(43,20)	0,005 ³
Microalbuminúria, n(%), n=212	81(38,21)	7(26,92)	74(39,78)	0,282 ⁴
PASP,mmHg, mediana [IIQ], n=240	140,00 [128,00-154,00]	132,00 [122,00-154,00]	140,00 [129,00-154,00]	0,068 ¹
PADP,mmHg, mediana [IIQ], n=240	77,50 [70,00-86,00]	77,50 [70-84]	77,50 [70,00-87,00]	0,464 ¹
VOP, m/s, mediana [IIQ], n=239	9,30 [7,90-11,30]	8,91 [7,28-10,32]	9,41 [8,00-11,40]	0,151 ¹
PAC,mmHg, mediana [IIQ], n=240	128,00 [116,00-141,00]	124,00 [110,00-138,00]	129,00 [117,00-141,00]	0,106 ¹
AI x, %, média (DP), n=240	29,55(12,46)	28,93(15,29)	29,65(11,96)	0,756 ²
Dano cardíaco, n(%), n=183	98(53,55)	7(31,82)	91(56,52)	0,029 ³
Dano vascular, n(%), n=112	87(77,68)	9(69,23)	78(78,79)	0,482 ⁴

IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio-padrão; n: frequência absoluta; % frequência relativa; PCR: proteína C-reativa; PASP: pressão arterial sistólica periférica; PADP: pressão arterial diastólica periférica; PASC: pressão arterial sistólica central; AIx: Augmentation index; VOP: velocidade da onda de pulso.

¹ - Mann-Whitney; ² - teste de t-Student para amostras independentes; ³ - Teste de Qui-quadrado; ⁴ - Teste exato de Fisher, todos com 5% de significância.

Em nosso estudo, a circunferência da cintura foi um determinante significativo de rigidez arterial através da VOP-cf. A associação entre aumento da gordura corporal e alta rigidez arterial também foi encontrada em outros estudos observacionais, transversais e longitudinais, em concordância com nossos achados.³⁴⁻³⁶ Outros mecanismos, como os que envolvem as adipocinas e a regulação endotelial também

podem explicar essa associação,³⁵ assim como a hipótese de um impacto negativo na saúde de grandes artérias causado pela adiposidade abdominal.³⁷

Choi et al.,³⁸ mostraram ausência de correlação significativa entre CC e VOP em seu estudo,³⁸ podendo ser explicada pelo fato de que a CC não consegue distinguir entre gorduras viscerais e subcutâneas.³⁹

Artigo Original

Tabela 2 – Diferenças de MCPA entre sexo, Doppler de carótidas e hábito tabagista

Variáveis	VOP		PAC		Alx	
	Mediana [IQ]	p-valor	Mediana [IQ]	p-valor	Média (DP)	p-valor
Sexo		<0,001 ¹		0,526 ¹		0,010 ³
Feminino	8,88 [7,68-10,10]		127,00 [114,00-140,00]		31,70(12,01)	
Masculino	10,10 [8,30-12,15]		129,00 [117,00-141,00]		27,58(12,58)	
Doppler de carótidas alterado		0,004 ¹		0,037 ¹		0,072 ³
Não	8,90 [7,70;10,20]		127,00 [114,00;135,00]		26,32(13,66)	
Sim	10,36 [9,20-12,10]		133,00 [119,00-148,00]		30,93(10,38)	
Hábito tabagista		0,219 ²		0,682 ²		0,437 ⁴
Nunca Fumante	9,21 [7,84-11,36]		128,50 [116,00-146,00]		30,20(12,61)	
Fumante	9,11 [7,93-10,61]		128,00 [112,00-138,00]		27,45(9,94)	
Ex-fumante	10,10 [8,70-11,50]		126,00 [116,00-136,00]		28,73(13,97)	

n: frequência absoluta de indivíduos; IIQ: Intervalo-interquartil; DP: desvio padrão da média; VOP: Velocidade de onda de pulso; PAC: Pressão arterial central; Alx: Augmentation index; p-valor obtido por ¹Teste de Mann-Whitney, ou ²Teste de Kruskal-Wallis; ³ Teste t-Student; ⁴ – teste de ANOVA oneway, todos com 5% de nível de significância.

Tabela 3 – Correlação entre CC e MCPA

Variáveis	Correlação Coeficiente de correlação rho (p-valor)		
	VOP ¹	PAC ¹	Alx ²
Idade (anos)	0,54 (<0,001)	0,20 (0,002)	0,33 (<0,001)
Peso (kg)	0,09 (0,192)	0,03 (0,671)	-0,31 (<0,001)
IMC (kg/m ²)	0,11 (0,095)	0,11 (0,080)	-0,17 (0,009)
CC (cm)	0,33 (<0,001)	0,15 (0,020)	-0,10 (0,131)

MCPA: Medidas Centrais da Pressão Arterial; VOP: Velocidade de onda de pulso; PAC: Pressão arterial central; Alx: Augmentation index; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência de Cintura; ¹ Teste de correlação de Spearman ou ² de Pearson, com 5% de nível de significância.

Trabalhos transversais anteriores demonstram que o aumento da obesidade abdominal estava associado à diminuição do Alx. Esse achado pode ter sido devido a uma diminuição no gradiente de pressão aórtica transmural e consequente redução do ponto de rigidez operacional da aorta ou à disfunção ventricular esquerda subclínica que se manifesta como um menor grau de aumento de pressão para qualquer magnitude de reflexão dada.^{40,41}

Nosso estudo também apresentou ausência de correlação da CC com o Alx, porém com p limítrofe (p=0,06), sugerindo que uma provável amostra maior poderia mostrar um resultado diferente. Quando ajustado para idade, houve também uma associação inversa entre CC e Alx.

Shiva et al, no entanto, que avaliaram as mudanças no Alx ao longo de um período de aproximadamente 3 anos, descobriram que o aumento da circunferência abdominal ao longo do tempo estava associado a um aumento no Alx. A relação direta prospectiva entre obesidade abdominal e Alx sugere uma disfunção vascular progressiva causada pela obesidade, resultando em aumento tardio da pressão sistólica.⁴²

Nosso estudo revelou que o aumento da CC tinha uma associação positiva (p=0,002) com o aumento da PAC. Uma coorte representativa de 2742 adultos em Taiwan apresentou uma análise multivariada, que revelou que a CC maior foi, independentemente, associada à elevada PAC.⁴³ A mesma associação também foi encontrada em

Tabela 4 – Associação entre Circunferência da cintura e Exames cardiológicos

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4		
	Coef.	IC _{95%}	p	Coef.	IC _{95%}	p	Coef.	IC _{95%}	p	Coef.	IC _{95%}	p
PASP*	0,02	0,00;0,05	0,042	0,02	-0,00;0,05	0,074	0,01	-0,02;0,04	0,495	0,03	0,00;0,06	0,030
PADP*	0,01	-0,01;0,04	0,270	0,02	0,00;0,05	0,046	0,01	-0,02;0,03	0,594	0,00	-0,03;0,03	0,812
VOP*	0,03	-0,01;0,07	0,120	0,00	-0,03;0,04	0,792	-0,00	-0,04;0,04	0,867	-0,01	-0,05;0,03	0,705
PAC*	0,02	-0,00;0,04	0,084	0,01	-0,01;0,04	0,321	0,00	-0,03;0,03	0,905	0,02	-0,01;0,05	0,180
AI x	0,72	-3,83;5,27	0,756	-4,47	-8,90;0,04	0,048	-2,87	-7,91;2,14	0,259	2,65	-2,31;7,62	0,294
Dano cardíaco	1,02	0,07;1,97	0,034	0,87	-0,21;1,96	0,115	0,09	-1,14;1,33	0,882	-0,08	-1,51;1,36	0,916
MAPA alterado	-0,50	-1,71;0,70	0,415	-0,24	-1,49;1,01	0,706	-0,93	-2,42;0,55	0,218	-1,55	-3,13;0,03	0,054
Dano vascular	0,50	-0,77;1,77	0,440	1,18	-0,32;2,69	0,124	0,30	-1,50;2,10	0,743	1,08	-0,87;3,03	0,279

Coef.: Coeficiente da regressão linear ou logística; IC95%: intervalo de confiança de 95%; VOP: Velocidade de onda de pulso; PAC: Pressão arterial central; AIx: Augmentation index; MAPA: Monitoramento ambulatorial da pressão arterial. * -Análise de regressão linear. † -Análise de regressão logística, usando como variável determinante circunferência da cintura classificada em normal vs alterada e variáveis dependentes dos exames cardiológicos. ‡ Usada variável na escala logarítmica devido à ausência da normalidade. Modelo 1 – bruto; Modelo 2 – ajustado por idade e sexo; Modelo 3 – ajustado por idade, sexo, hábito tabagista, estado nutricional e comorbidades; Modelo 4 – ajustado por variáveis com $p < 0,20$ na análise binária.

adolescentes na cidade de Salvador, Brasil.⁴⁴ Estudos anteriores apresentaram resultados semelhantes ao nosso,^{24,45} sugerindo o benefício da medida da PAC como melhor abordagem na patogênese das doenças cardiovasculares.

Nossos resultados devem ser interpretados dentro do contexto das limitações potenciais do estudo. Em primeiro lugar, a maioria dos participantes do nosso estudo tinha pelo menos um fator de risco CV entre hipertensão, dislipidemia, diabetes, excesso de peso ou comorbidades cardiovasculares. Embora esses fatores tenham sido devidamente contabilizados, nossos dados podem não ser representativos de toda uma população.

Por fim, estima-se que a presença de um volume amostral mais expressivo possa melhorar o poder estatístico do trabalho e reforçar os benefícios dos resultados apresentados.

Conclusão

Este estudo demonstrou uma correlação positiva entre a CC e a Rigidez arterial medida pela VOP-cf e PAC, sugerindo a avaliação do efeito da CC na saúde vascular como método de auxílio no tratamento precoce das DCV e na prevenção de desfechos clínicos. Portanto, estudos futuros para determinar a relação entre obesidade

abdominal e o risco de rigidez arterial podem considerar a CC para estimar com maior precisão. Nosso estudo fornece informações que requerem confirmação por um ensaio clínico randomizado, em grande escala, porque os efeitos dos estudos observacionais podem ser superestimados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados. Análise estatística, Redação do manuscrito: Guimarães Filho GC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Guimarães Filho GC, Silva LT, Castro e Silva RM.

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. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Cardiovascular Disease Epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(6):500-11. doi: 10.5935/abc.20180098
2. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras. Cardiol.* 2019;113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204
3. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006;444:875–80. doi: 10.1038/nature05487.
4. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet.* 2006 Aug 19;368(9536):666-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9.

Artigo Original

5. Holroyd EW, Sirkar A, Kwok CS, Kontopantelis E, Ludman PF, De Belder MA, et al. The Relationship of Body Mass Index to Percutaneous Coronary Intervention Outcomes: Does the Obesity Paradox Exist in Contemporary Percutaneous Coronary Intervention Cohorts? Insights From the British Cardiovascular Intervention Society Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(13):1283-92. doi: 10.1016/j.jcin.2017.03.013.
6. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14): 1345-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.022>.
7. Lichtash CT, Cui J, Guo X, Chen YD, Hsueh WA, Rotter JJ, et al. Body adiposity index versus body mass index and other anthropometric traits as correlates of cardiometabolic risk factors. *PLoS One.* 2013;8(6):e65954. doi: 10.1371/journal.pone.0065954.
8. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO; Obesity Society; American Society for Nutrition; American Diabetes Association. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1647-52. doi: 10.2337/dc07-9921.
9. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):379-84. doi: 10.1093/ajcn/79.3.379.
10. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(14):1511-22. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.017.
11. Mitchell GF. Arterial Stiffness and Wave Reflection: Biomarkers of Cardiovascular Risk. *Artery Res.* 2009;3(2):56-64. doi: 10.1016/j.artres.2009.02.002.
12. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236-41. doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1236.
13. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): definitions and clinical applicability. *Curr Hypertens Rev.* 2017;13(1):8-15. doi: 10.2174/1573402113666170413094319.
14. Chirinos JA, Khan A, Bansal N, Dries DL, Feldman HI, Ford V, et al. Arterial stiffness, central pressures, and incident hospitalized heart failure in the chronic renal insufficiency cohort study. *Circ Heart Fail.* 2014;7(5):709-16. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001041.
15. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1237-63. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.
16. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit.* 2013;18(3):173-6. doi: 10.1097/MBP.0b013e3283614168.
17. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Disponível em <http://datasus.fns.gov.br>. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis. Brasília (DF); 2011.
19. World Health Organization.(WHO). The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva. 2002.
20. Seidell JC, Kahn HS, Williamson DF, Lissner L, Valdez R. Report from a Centers for Disease Control and Prevention Workshop on use of adult anthropometry for public health and primary health care. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(1):123-6. doi: 10.1093/ajcn/73.1.123.
21. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2(6):962-7. doi: 10.1097/00041552-199311000-00017.
22. Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse (Basel).* 2017;4(4):180-92. doi: 10.1159/000452448.
23. 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. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
24. Nakagomi A, Imazeki F, Nishimura M, Sawabe Y, Matsushita K, Murata A, et al. Central blood pressure and pulse wave velocity in young and middle-aged Japanese adults with isolated systolic hypertension. *Hypertens Res.* 2020;43(3):207-12. doi:10.1038/s41440-019-0364-x
25. World Health Organization.(WHO) [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2019 [cited 2019 Oct 17]. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019 - Offer help to quit tobacco use. Available from: https://www.who.int/tobacco/global_report/en/
26. Amato MC, Guarnotta V, Giordano C. Body composition assessment for the definition of cardiometabolic risk. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(7):537-43. doi: 10.3275/8943.
27. Zazai R, Wilms B, Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. Waist circumference and related anthropometric indices are associated with metabolic traits in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2014;24(5):777-82. doi: 10.1007/s11695-013-1141-6.
28. Leitzmann MF, Moore SC, Koster A, Harris TB, Park Y, Hollenbeck A, et al. Waist circumference as compared with body-mass index in predicting mortality from specific causes. 2011;6(4):e18582 doi: 10.1371/journal.pone.0018582.
29. World Health Organization (WHO). Consultation WHO Expert. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation, Geneva; 2008.
30. Sangi H, Mueller WH. Which measure of body fat distribution is best for epidemiologic research among adolescents? *Am J Epidemiol.* 1991;133(9):870-83. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115967.
31. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(3):479-82. doi: 10.1161/01.atv.14.3.479.
32. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39(1):10-5. doi: 10.1161/hy0102.099031.
33. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chwieniczky P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
34. Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S, Tabak AG, McEniery CM, Wilkinson IB, et al. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension.* 2015;66(2):294-300. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05494.
35. Zachariah JP, Hwang S, Hamburg NM, Benjamin EJ, Larson MG, Levy D, et al. Circulating Adipokines and Vascular Function: Cross-Sectional Associations in a Community-Based Cohort. *Hypertension.* 2016;67(2):294-300. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05949.
36. Gupta R, Tyagi K, Anoop S, Ghosh A, Misra A. About 1/3rd of north Indian patients less than 50 years of age with type 2 diabetes have high pulse wave velocity indicating high risk of atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2205-10. doi: 10.1016/j.dsx.2020.11.010.
37. Arnberg K, Larnkjaer A, Michaelsen KF, Mølgaard C. Central adiposity and protein intake are associated with arterial stiffness in overweight children. *J Nutr.* 2012;142(5):878-85. doi: 10.3945/jn.111.150672.

38. Choi HS, Cho YH, Lee SY, Park EJ, Kim YJ, Lee JG, *et al.* Association between new anthropometric parameters and arterial stiffness based on brachial-ankle pulse wave velocity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1727-33. doi: 10.2147/DMSO.S211542. PMID: 31564940.
39. Zhang J, Fang L, Qiu L, Huang L, Zhu W, Yu Y. Comparison of the ability to identify arterial stiffness between two new anthropometric indices and classical obesity indices in Chinese adults. *Atherosclerosis.* 2017 Aug;263:263-271. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.031.
40. Chirinos JA, Kips JG, Roman MJ, Medina-Lezama J, Li Y, Woodiwiss AJ, *et al.* Ethnic differences in arterial wave reflections and normative equations for augmentation index. *Hypertension.* 2011;57(6):1108-16. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.166348.
41. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, *et al.* Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension.* 2006;48(4):602-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000239206.64270.5f.
42. Shiva Kumar P, Medina-Lezama J, Morey-Vargas O, Zamani P, Bolaños-Salazar JF, Chirinos DA, *et al.* Prospective risk factors for increased central augmentation index in men and women. *Am J Hypertens.* 2015;28(1):121-6. doi: 10.1093/ajh/hpu093.
43. Chuang SY, Chang HY, Cheng HM, Pan WH, Chen CH. Prevalence of Hypertension Defined by Central Blood Pressure Measured Using a Type II Device in a Nationally Representative Cohort. *Am J Hypertens.* 2018;31(3):346-54. doi: 10.1093/ajh/hpx178.
44. Guimarães IC, de Almeida AM, Santos AS, Barbosa DB, Guimarães AC. Blood pressure: effect of body mass index and of waist circumference on adolescents. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(6):393-9. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2008000600007.
45. de la Sierra A, Pareja J, Fernández-Llama P, Armario P, Yun S, Acosta E, *et al.* Twenty-four-hour central blood pressure is not better associated with hypertensive target organ damage than 24-h peripheral blood pressure. *J Hypertens.* 2017;35(10):2000-5. doi: 10.1097/HJH.0000000000001431.



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

Circunferência da Cintura: Um Parâmetro Desfavorável para a Saúde Vascular

Waist Circumference: A Parameter of Vascular Health

Erika Maria Gonçalves Campana^{1,2}  e Andréa Araujo Brandão³ 

Hospital do Coração SAMCORDIS,¹ Niterói, RJ – Brasil

Clínica Seacor,² Niterói, RJ – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Correlação entre a Circunferência de Cintura e Medidas Centrais da Pressão Arterial

A obesidade tem papel central nas doenças crônicas não transmissíveis, pela sua alta prevalência e forte relação com fatores de risco como hipertensão arterial (HA), dislipidemia, diabetes mellitus, e com morbidade e mortalidade. Em especial, a obesidade abdominal tem sido reconhecida como um fator de risco emergente para um status inflamatório e pro-trombótico que se associa a aumento da prevalência de HA e do risco de eventos cardiovasculares (CV). Esses dados são de importância fundamental em um cenário de prevalência crescente de obesidade em adultos bem como entre crianças e adolescentes.^{1,2} Resultados do Estudo do Rio de Janeiro² mostraram associação desfavorável entre níveis elevados da pressão arterial (PA) e excesso de peso em adolescentes e maiores valores de PA e de variáveis antropométricas e metabólicas na fase adulta jovem.

Nos últimos anos, o entendimento do *continuum* CV tem evoluído e a doença CV tem sido vista no contexto do dano vascular. Nesse, a disfunção endotelial, que resulta na doença aterosclerótica e suas complicações, envolve a camada média das grandes artérias, acometida por um processo de envelhecimento acelerado do vaso, resultando em rigidez arterial mais precoce e arteriosclerose, o que contribui para a morbidade e mortalidade CV.³⁻⁵

A velocidade de onda de pulso (VOP) é o parâmetro não invasivo de rigidez arterial mais estudado e com aplicação clínica reconhecida. Metanálise⁶ demonstrou que, para cada aumento de 1m/s na VOP, havia um aumento de 14% nos eventos CV totais, de 15% na mortalidade CV e de 15% na mortalidade total. Assim, a rigidez arterial é um forte preditor de eventos CV e de mortalidade total, de forma que as principais diretrizes mundiais recomendam a avaliação da VOP para a estratificação de risco CV.^{1,3,4}

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/complicações; Pressão Arterial; Aterosclerose; Rigidez Vascular; Dislipidemias; Circunferência da Cintura; Análise de Onda de Pulso; Avaliação de Resultados (Cuidados de Saúde)

Correspondência: Erika Maria Gonçalves Campana •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Cardiologia-Hipertensão – Boulevard 28 de Setembro, 77. CEP 20551-030, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: campanaemg@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220508>

O artigo em questão de Guimaraes et al.,⁷ mostrou a relação positiva entre a circunferência da cintura (CC) e a VOP e *augmentation index* (AIx). Os autores sugeriram que a CC, aferida de maneira simples e barata, pode estar relacionada ao dano vascular e assim ter papel na avaliação do risco CV e contribuir para o tratamento precoce e a prevenção de doença CV.

Estudos⁸⁻¹³ sobre a associação entre rigidez arterial, PA e variáveis antropométricas e metabólicas têm mostrado resultados variados; admite-se que a ação conjunta dos fatores de risco CV é o principal determinante para o dano vascular.⁵

Em idosos, um estudo⁸ relatou associações significativas entre VOP, idade, PA, CC, massa corporal gorda e leptina; entretanto em regressão logística, apenas a leptina alta e a adiponectina baixa foram preditores de rigidez arterial. Outro estudo⁹ demonstrou que quanto maior a massa muscular, menor a rigidez arterial em idosos longevos, sem relação estatística entre VOP e composição corporal. Por outro lado, outro estudo¹⁰ mostrou associação da VOP com CC, relação cintura-quadril e área de gordura visceral, mas não com índice de massa corporal (IMC); na análise multivariada, apenas a relação cintura-quadril e área de gordura visceral mantiveram relação com a VOP.

Em adultos jovens, estudo sueco¹¹ não encontrou associações entre espessura da íntima média de carótida e a composição corporal. Porém, a distensibilidade arterial mostrou associações mais fortes com as medidas de composição corporal tanto em mulheres como nos homens. Análise do Estudo do Rio de Janeiro¹² em população adulta jovem encontrou correlação significativa e positiva da VOP com PA, IMC, e lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) e negativa com lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) e adiponectina. Entretanto, na análise de regressão múltipla, apenas o sexo masculino e a PA mantiveram correlação significativa com a VOP. Estudo¹³ em crianças obesas mostrou que a estrutura e elasticidade arterial são afetadas negativamente pelo excesso de peso e níveis de PA.

Portanto, o artigo em questão⁷ traz contribuição relevante para o entendimento dos determinantes do dano vascular e o papel dos fatores de risco tradicionais e emergentes, incluindo variáveis antropométricas simples como a CC. Os autores apresentam informações fundamentais para o potencial uso futuro dessa medida como alvo terapêutico e como biomarcador da melhora da estrutura da parede arterial e efetiva redução do risco CV.

Referências

1. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019 Nov 4;113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204.
2. Campana EM, Brandão AA, Pozzan R, Magalhães ME, Fonseca FL, Pizzi OL et al. Blood pressure in adolescence, adipokines and inflammation in young adults. The rio de janeiro study. *Arq Bras Cardiol.* 2014 Jan;102(1):60-9. doi: 10.5935/abc.20130226.
3. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Mar;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
4. 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. *J Hypertens.* 2018 Oct;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
5. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, Euzébio MB, et al. Envelhecimento Vascular e Rigidez Arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 2017;109(3):253-8. doi: 10.5935/abc.20170091
6. 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.
7. Guimarães Filho GC, Silva LT, Silva RMCE. Correlation among Waist Circumference and Central Measures of Blood Pressure. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(2):257-264.
8. Fantin F, Disegna E, Manzato G, Comellato G, Zoico E, Rossi AP, et al.. Adipokines and Arterial Stiffness in the Elderly. *Vasc Health Risk Manag.* 2020 Dec 8;16:535-43. doi: 10.2147/VHRM.S274861.
9. Silva FVM, Almonfrey FB, Freitas CMN, Fonte FK, Sepulveda MBC, Almada-Filho CM, et al. Associação da Composição Corporal com Rigidez Arterial em Longevos. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(3):457-62. doi: 10.36660/abc.20190774.
10. Kim HL, Ahn DW, Kim SH, Lee DS, Yoon SH, Zo JH, et al. Association between body fat parameters and arterial stiffness. *Sci Rep.* 2021 Oct 15;11(1):20536 doi: 10.1038/s41598-021-00175-z.
11. Fernberg U, Op 't Roodt J, Fernström M, Hurtig-Wennlöf A. Body composition is a strong predictor of local carotid stiffness in Swedish, young adults - the cross sectional Lifestyle, biomarkers, and atherosclerosis study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Aug 27;19(1):205.
12. Pizzi, OL; Brandão AA; Pozzan R; Magalhães MEC; Campana EMG; Fonseca FL et al. Velocidade da onda de pulso, pressão arterial e adipocitocinas em adultos jovens: Estudo do Rio de Janeiro. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2013; 100(1):60-6. doi: 10.1590/s0066-782x2012005000116
13. Bonafini S, Giontella A, Tagetti A, Montagnana M, Benati M, Danese E, et al. Markers of subclinical vascular damages associate with indices of adiposity and blood pressure in obese children. *Hypertens Res.* 2019 Mar;42(3):400-10. doi: 10.1038/s41440-018-0173-7.



Achados Ecocardiográficos Anormais em Pacientes Internados com Covid-19: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Abnormal Echocardiographic Findings in Hospitalized Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis

Silvio Henrique Barberato,^{1,2} Eduardo G. Bruneto,³ Gabriel S. Reis,⁴ Paula Rauen Franco de Oliveira,⁵ Alexandre F. Possamai,⁵ Odilson Silvestre,³ Miguel M. Fernandes Silva⁴

CardioEco Centro de Diagnóstico Cardiovascular,¹ Curitiba, PR – Brasil

Quanta Diagnóstico, Ecocardiografia,² Curitiba, PR – Brasil

Universidade Federal do Acre,³ Rio Branco, AC – Brasil

Universidade Federal do Paraná,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,⁵ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundamentos: A doença do coronavírus 2019 (Covid-19) pode levar à insuficiência respiratória grave e lesão cardíaca aguda, mas não está claro com que frequência ela pode causar disfunção cardíaca.

Objetivos: Nesta revisão sistemática, nosso objetivo foi resumir os principais achados ecocardiográficos em pacientes com Covid-19.

Métodos: Conduzimos uma busca sistemática nos bancos de dados PUBMED, EMBASE, LILACS e Cochrane, além de artigos não publicados (*preprints*) no MedRxiv e Scielo desde o início até 21 de julho de 2021. Foram incluídos estudos que apresentaram dados ecocardiográficos de pacientes com Covid-19. Características demográficas, doença cardiovascular (DCV) prévia, e achados ecocardiográficos foram extraídos dos estudos. Realizamos uma metanálise de proporções para estimar os principais achados ecocardiográficos. O nível de significância foi $p < 0,05$.

Resultados: Do total de 11 233 estudos, 38 preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na metanálise. A proporção estimada de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) foi 25% (IC95%: 19, 31; I^2 93%), *strain* longitudinal global anormal 34% (IC95% 23, 45; I^2 90%), disfunção sistólica do ventrículo direito (VD) 17% (IC95% 13, 21; I^2 90%), derrame pericárdico 17% (IC95%: 9, 26; I^2 97%), e hipertensão pulmonar 23% (IC95%: 15, 33, I^2 96%). Disfunção sistólica do VE foi diretamente associada com prevalência de ecocardiograma anormal prévio nos estudos ($p < 0,001$). A proporção de pacientes em ventilação mecânica, indicando gravidade da doença, não explicou a heterogeneidade nas proporções de disfunção do VE ($p = 0,37$).

Conclusão: Entre os pacientes internados com Covid-19, a disfunção ventricular esquerda foi descrita em um quarto dos pacientes, com menores proporções de disfunção do ventrículo direito, derrame pericárdico e hipertensão pulmonar. No entanto, houve uma proporção mais alta de disfunção do VE nos estudos que relataram presença de doença cardíaca prévia, sugerindo que a disfunção cardíaca era predominantemente pré-existente.

Palavras-chave: Ecocardiografia; Covid-19; Miocardite; Função Ventricular Esquerda.

Abstract

Background: Coronavirus disease 2019 (Covid-19) can lead to severe respiratory distress and acute cardiac injury, but it is unclear how often it can cause cardiac dysfunction.

Objective: In this systematic review, we aimed to summarize the main echocardiographic findings in patients with Covid-19.

Methods: We systematically searched in PUBMED, EMBASE, LILACS and Cochrane databases, in addition MedRxiv and Scielo preprints from inception to July 21st, 2021. Studies reporting echocardiographic data in patients with Covid-19 were included. Demographic characteristics, previous cardiovascular disease (CVD), and echocardiographic findings were extracted. We performed a meta-analysis of proportions to estimate the main echocardiographic findings. The level of significance was $p < 0.05$.

Correspondência: Silvio Henrique Barberato •

CardioEco Centro de Diagnóstico Cardiovascular – Avenida República Argentina, 1336, conj 215. CEP 80620-010, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: silviohb@cardiol.br

Artigo recebido em 08/06/2021, revisado em 12/10/2021, aceito em 08/12/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210485>

Results: From 11,233 studies, 38 fulfilled inclusion criteria and were included in the meta-analysis. The estimated proportions of left ventricular (LV) systolic dysfunction were 25% (95%CI: 19, 31; I² 93%), abnormal global longitudinal strain 34% (95% CI 23, 45; I² 90%), RV systolic dysfunction 17% (95%CI 13, 21; I² 90%), pericardial effusion 17% (95%CI: 9, 26; I² 97%), and pulmonary hypertension 23% (95%CI: 15, 33, I² 96%). LV systolic dysfunction was directly associated with study-specific prevalence of previous abnormal echocardiogram ($p < 0.001$). The proportion of patients in mechanical ventilation, indicating severity of disease, did not explain the heterogeneity in the proportions of LV dysfunction ($p = 0.37$).

Conclusion: Among hospitalized patients with Covid-19, LV dysfunction has been reported in one quarter, with smaller proportions of right ventricular dysfunction, pericardial effusion and pulmonary hypertension. However, there was a higher proportion of LV dysfunction among studies reporting the presence of prior heart disease, which suggests that cardiac dysfunction was mostly pre-existing.

Keywords: Echocardiography; Covid-19; Ventricular Function, Left.

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

Introdução

A Doença do Coronavírus 2019 (Covid-19), causada pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), pode resultar em insuficiência respiratória grave e lesão cardíaca aguda. Níveis elevados de troponina e exames de imagem mostrando uma função cardíaca anormal foram associados a um pior prognóstico em pacientes com Covid-19 aguda.¹ O pior prognóstico pode resultar de uma combinação de fatores relacionados à doença, tais como virulência e resposta inflamatória, e fatores relacionados ao paciente, como fatores de risco cardiovascular e doença cardiovascular (DCV) pré-existent. Por isso, tem-se recomendado avaliar a função cardíaca por ecocardiografia transtorácica (ETT) para o direcionamento no manejo dos pacientes com sintomas cardiovasculares novos ou progressivos, instabilidade hemodinâmica, e níveis elevados de biomarcadores.²

No início da pandemia, existiram relatos infundados da ocorrência de insuficiência cardíaca (IC) e miocardite fulminante em pacientes com Covid-19.^{3,4} Estudos utilizando ressonância magnética cardíaca mostraram que evidência de inflamação do miocárdio em atletas de elite, que recentemente se recuperaram de Covid-19 era comum, porém sem significância clínica.⁵ Contudo, estudos mais recentes mostraram que a ocorrência de miocardite é bem menos comum (menos que 2%) que a sugerido anteriormente, mesmo em pacientes com níveis elevados de troponina.^{6,7} Também não se sabe com que frequência a Covid-19 afeta a função cardíaca, seja por lesão direta no miocárdio ou por aumento da resistência pulmonar quando os pulmões estão gravemente comprometidos. Estudos ecocardiográficos têm apresentado achados variáveis de disfunção ventricular direita e esquerda; por exemplo, a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) tem sido identificada em menos de 10% dos pacientes em alguns estudos, e em quase 40% em outros.^{8,9} Ainda faltam estudos amplos, mostrando estimativas precisas da incidência de disfunção cardíaca significativa, sua importância clínica, e fatores de risco associados. Dado o risco de contaminação dos profissionais de saúde, o uso de ecocardiografia deve ser criticamente baseado nos benefícios para o paciente.¹⁰ Portanto, nosso objetivo foi resumir os principais achados ecocardiográficos de pacientes com Covid-19 por meio de uma revisão sistemática e metanálise.

Métodos

Delineamento do estudo e critérios de elegibilidade

Nós conduzimos uma revisão sistemática, seleção de estudos e metanálise de proporções de acordo com as recomendações PRISMA para metanálise.¹¹ Incluímos todos os estudos com pelo menos 10 participantes, descrevendo os achados ecocardiográficos em pacientes hospitalizados por Covid-19, publicados em inglês, português ou espanhol, até 21 de julho de 2021. Estudos que não apresentaram achados ecocardiográficos foram excluídos. Também excluímos resumos não publicados, estudos faltando informações clínicas básicas dos pacientes, ou dados ecocardiográficos insuficientes para se obter o número de participantes com função ou estrutura cardíaca anormal.

Fontes e busca de informações

Realizamos uma busca sistemática nos bancos de dados PUBMED, EMBASE, LILACS e Cochrane (CENTRAL). Também buscamos artigos no repositório de artigos não publicados (*preprints*) nos bancos de dados do MedRxiv (<https://www.medrxiv.org/>) e Scielo. Para a busca, usamos os termos “Covid-19”, “SARS CoV 2”, “Coronavirus infection”, “Heart Diseases” e “Echocardiography” como descritores (Medical Subject Headings – MeSH) ou conceito suplementar (*supplementary concept*) e sinônimos como texto livre nos títulos e resumos para aumentar a sensibilidade. A estratégia de busca de artigos completos está descrita no material suplementar (Tabela Suplementar 3).

Seleção de estudos e extração de dados

Combinamos os resultados de busca de cada banco de dados usando o programa EndNote, removendo os estudos duplicados. Quatro autores (EB, GR, PO, AP) avaliaram independentemente títulos e resumos para excluir artigos sem relevância. Os textos completos de artigos potencialmente relevantes foram examinados e os estudos que preencheram os critérios de elegibilidade foram selecionados. Artigos diferentes, derivados dos mesmos estudos foram associados, e aquele com a maior amostra foi selecionado. Discrepâncias foram solucionadas por consenso. As referências dos artigos de revisão foram examinadas quanto a outros estudos, e aqueles considerados elegíveis foram incorporados na metanálise.

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos: nomes dos autores, mês de publicação, ecocardiograma anormal dos pacientes, tamanho amostral dos pacientes submetidos à ecocardiografia, e número de indivíduos com disfunção sistólica no VE, disfunção sistólica no ventrículo direito (VD), hipertensão pulmonar, e derrame pericárdico. As definições de cada estudo para cada anormalidade ecocardiográfica encontram-se detalhadas na Tabela Suplementar 2. Quando a disfunção sistólica não foi claramente definida pelos autores, nós adotamos uma fração de ejeção do VE (FEVE) inferior a 50%. *Strain* longitudinal global (GLS) anormal foi definido como inferior a 18%. Disfunção ventricular direita foi determinada conforme definição usada em cada estudo e, em sua ausência, adotamos a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) inferior a 17 mm e/ou Doppler tecidual da parede livre do VD (S') menor que 9,5 cm/s. Hipertensão pulmonar foi definida por velocidade de regurgitação tricúspide acima de 2,8 cm/s, tempo de aceleração pulmonar abaixo de 100 ms e/ou pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) acima de 35 mmHg. (Tabela Suplementar 2). Somente dois estudos definiram hipertensão pulmonar por diferentes pontos de cortes para PSAP: um acima de 40 mmHg,¹² e um acima de 45 mmHg.¹³ O número de pacientes com disfunção ventricular esquerda ou direita foi estimado usando a FEVE média e desvio padrão respectivo (ou intervalo de confiança de 95%), conforme recomendado previamente para extração de dados nas revisões sistemáticas. Todos os dados foram organizados em uma tabela usando o programa Excel.

Fontes hipotéticas de heterogeneidade

Devido à variação das características dos pacientes entre os estudos, esperamos uma heterogeneidade importante entre eles. Decidimos avaliar a gravidade da doença usando a proporção de indivíduos em ventilação mecânica e história de DCV (IC ou doença arterial coronariana). Utilizamos a estatística I^2 para identificar heterogeneidade, e meta-regressão, adotando essas características como potenciais modificadores dos achados ecocardiográficos anormais.

Avaliação de qualidade

Usamos uma ferramenta descrita anteriormente para avaliar a qualidade metodológica de estudos observacionais, adaptada para relatos de caso e séries de casos.¹⁴ Para cada estudo, os revisores responderam as seguintes questões para avaliar se preenchiam os critérios de qualidade:

- Seleção: Os pacientes representam toda a experiência do investigador (centro) ou o método de seleção não é suficientemente claro, de modo que outros pacientes com apresentação similar podem não ter sido estudados?
- Determinação da exposição: A exposição foi definida adequadamente?
- Exclusão das causas alternativas: Outras causas alternativas que poderiam explicar a observação foram excluídas?
- Seguimento adequado: A ecocardiografia foi realizada no momento mais crítico do paciente durante sua internação?
- Detalhamento suficiente: O caso é descrito com detalhamento suficiente para que outros investigadores

possam replicar a pesquisa ou outros profissionais possam fazer inferências em suas práticas?

Foram utilizados gráficos de funil para avaliar viés de publicação, uma vez que publicações de relatos de casos de achados cardíacos anormais são mais comuns. Os gráficos foram construídos traçando tamanho da amostra *versus* log odds ratio de cada desfecho, conforme proposto anteriormente na avaliação de viés de publicação de estudos não comparativos de proporções.¹⁵

Análise estatística

Conduzimos uma metanálise de proporções para estimar a proporção de disfunção sistólica do VE, disfunção sistólica do VD, hipertensão pulmonar e efusão pericárdica em pacientes com Covid-19 aguda. Para avaliar se DCV prévia e a gravidade da doença influenciaram a proporção de achados ecocardiográficos anormais, realizamos uma meta-regressão usando a prevalência de DCV e a proporção de pacientes em ventilação mecânica em cada estudo. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Dada a variabilidade esperada nos estudos selecionados, realizamos uma metanálise de efeitos aleatórios com transformação do arco seno duplo de Freeman-Tukey para detectar qualquer violação da presunção de normalidade nessa variável. A heterogeneidade foi avaliada pela estatística I^2 . A metanálise foi realizada usando o programa Stata (StataCorp. College Station, Texas) versão 15.0.

Resultados

Resultados da busca

A busca inicial resultou em 11 233 títulos, e o número final após exclusão dos artigos duplicados foi 7550 (Figura 1). Desses, 318 eram estudos potencialmente relevantes e os respectivos textos completos foram analisados quanto à elegibilidade, e 38 estudos foram considerados elegíveis e incluídos na metanálise (Tabela 1).

Achados ecocardiográficos nos pacientes com Covid-19

No geral, a proporção de disfunção sistólica do VE foi 25% (IC95%: 19, 31; I^2 93%; Figura 2), embora a heterogeneidade entre os estudos tenha sido alta. Tal heterogeneidade não pôde ser explicada nem pela prevalência de DCV prévia de cada estudo (Figura 2, p para interação = 0,16), nem pela proporção de cada estudo dos pacientes em ventilação mecânica (Figura Suplementar 1, p para interação = 0,37). Entre os estudos que apresentaram dados ecocardiográficos antes da infecção por SARS-CoV2, encontramos uma relação direta entre ecocardiograma anormal prévio e proporções de disfunção do VE (Figura Suplementar 3, p para interação < 0,001).

Disfunção sistólica do VD esteve presente em 17% (IC95% 13, 21; I^2 90%; Figura 3) dos pacientes com Covid-19. Contudo, apesar da alta heterogeneidade, DCV prévia ($p=0,53$), hipertensão pulmonar ($p=0,96$) e ventilação mecânica ($p=0,65$) não explicaram a variação na proporção de disfunção do VD entre os estudos (Figura 3, Figuras Suplementares 2 e 4).

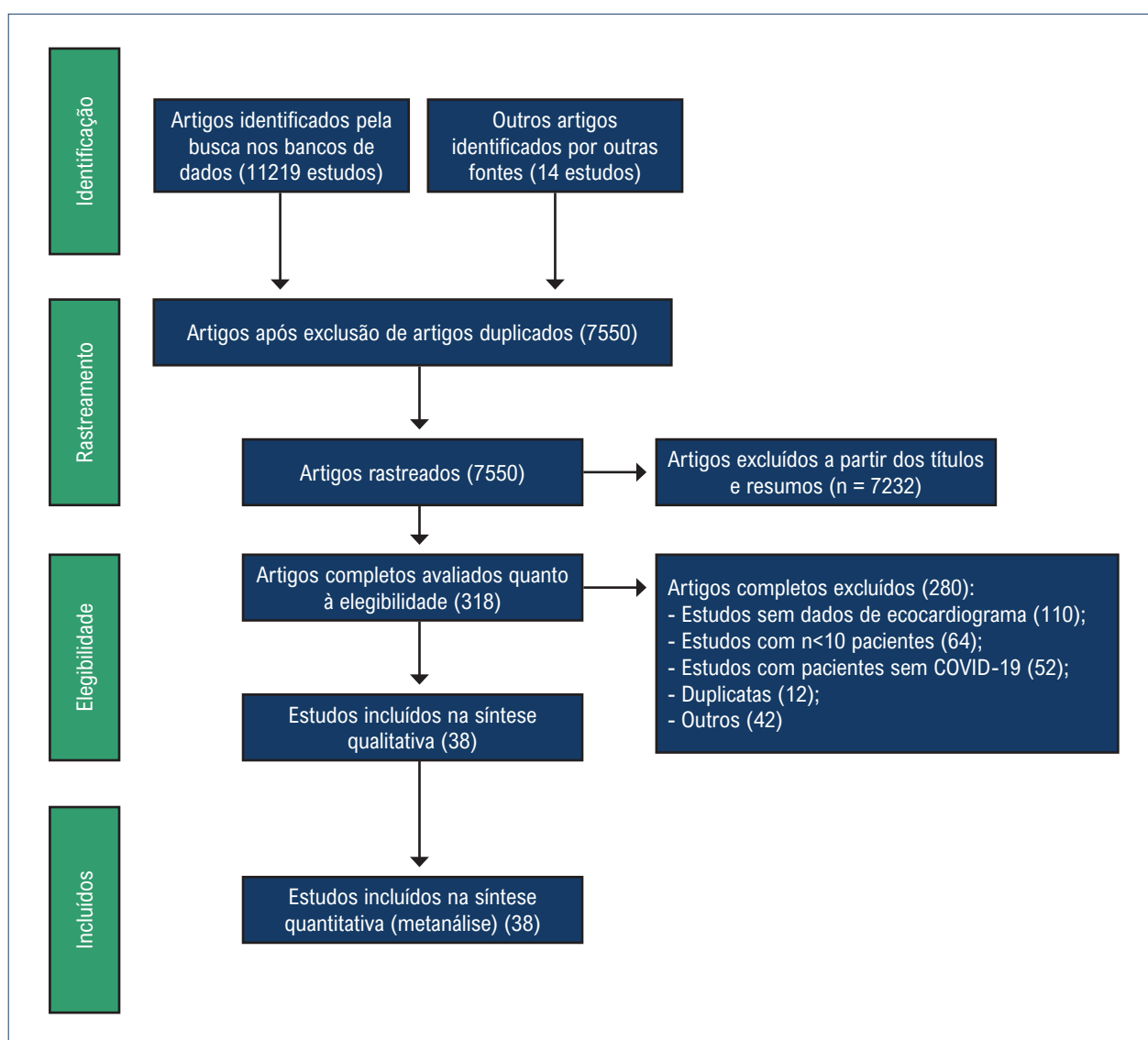


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos para a metanálise.

Hipertensão pulmonar foi observada em 23% (IC95%: 15, 33, I² 96%; Figura 4) e derrame pericárdico em 17% (IC95%: 9, 26; I² 97%; Figura 5) dos pacientes com Covid-19. Contratilidade segmentar anormal da parede do VE foi relatado em 23% (IC95% 12, 38; I² 96%; Figura 6) em pacientes com Covid-19. O GLS foi anormal em 34% (IC95% 23, 45; I² 90%) dos pacientes com Covid-19 (Figura 7).

Viés de publicação

Avaliamos potencial viés de publicação de estudos relatando disfunção sistólica do VE, disfunção sistólica do VD, derrame pericárdico, e hipertensão pulmonar. A análise visual do gráfico de funil sugere viés de publicação dos estudos relatando disfunção sistólica do VD, com uma maior probabilidade de estudos pequenos relatarem uma maior proporção do desfecho (Figura Suplementar 5).

Discussão

Nesta revisão sistemática de achados ecocardiográficos em pacientes com Covid-19, encontramos que as proporções estimadas de disfunção sistólica do VE foram 25%, disfunção sistólica do VD 17%, hipertensão pulmonar 23%, e derrame pericárdico 17%. GLS, que é mais sensível para detectar disfunção ventricular esquerda subclínica, foi anormal em 34% dos pacientes com Covid-19. Independente do método, os achados da disfunção sistólica variaram consideravelmente, com menores proporções em estudos relatando proporcionalmente menos indivíduos com ecocardiograma anormal prévio.

Os achados ecocardiográficos em pacientes com Covid-19 têm sido bem heterogêneos. A prevalência de disfunção sistólica do VE, disfunção do VD, e dilatação do VD variou de 5,4⁸ a 37,4%,⁹ 3,6⁸ a 33%,¹⁶ e 0¹⁷ a 46,9%,¹⁸ respectivamente. Enquanto a maioria dos estudos destacaram a disfunção e/

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na metanálise

Primeiro autor (Mês Ano)	País	Características da população	Amostra com ecocardiograma	Idade média	Homens, %	Obesidade %	Hipertensão %	Diabetes, %	DCV prévia, %	IC prévia, %	ECO anormal prévia, %	Ventilação mecânica%
Deng (Março2020) ⁸	China	Pacientes internados com Covid-19	112	65	51	37	32	17	13	4	4	25
Li (Abril2020) ¹⁶	China	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	120	61	48	18	40	12	9	0	0	13
Bangalore (Abril2020) ²⁹	EUA	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	17	63	83	NR	61	33	17	NR	50	67
Rath (Maio2020) ¹⁸	Alemanha	Pacientes internados com Covid-19	98	68	63	20	70	24	23	NR	NR	40
Ge (Maio2020) ³⁰	China	Pacientes com Covid-19 na UTI	51	70	73	NR	43	31	31	8	NR	41
Evvard (Maio2020) ³¹	França	Pacientes com Covid-19 em ventilação mecânica	18	70	67	NR	61	22	NR	NR	NR	100
Szekely (Maio2020) ¹⁹	Israel	Pacientes internados com Covid-19	100	66,1	63	29	57	29	16	7	2	10
Stefanini (Junho2020) ³²	Itália	Pacientes com Covid-19 com STEMI	28	68	71	4	71	32	21	NR	NR	0
Dweck (Junho2020) ⁹	69 países	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	1216	62	69	NR	37	19	20	9	NR	0
Vasudev (Junho2020) ³³	EUA	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	45	61,4	51	NR	64	56	27	24	9	NR
Lazzeri (Julho2020) ¹³	Itália	Pacientes internados com Covid-19	28	61	79	61	89	39	29	NR	NR	86
Rodríguez- Santamaría (Julho2020) ³⁴	Espanha	Pacientes com Covid-19 na UTI	37	67,6	92	NR	NR	NR	5	0	NR	NR
van den Heuvel (Julho2020) ¹⁷	Holanda	Pacientes internados com Covid-19	51	63	80	0	41	18	22	0	18	33
Stöbe (Agosto2020) ³⁵	Alemanha	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	18	64	78	NR	72	28	11	NR	NR	78
Giustino (Agosto2020) ³⁶	EUA	Pacientes internados com Covid-19	118	66	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Krishnamoorthy (Agosto2020) ³⁷	EUA	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	12	57	42	42	58	33	17	NR	NR	42
Schott (Agosto2020) ³⁸	EUA	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	66	60	58	86	58	35	NR	11	6	35
Sud (Agosto2020) ²²	EUA	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	24	64,5	54	NR	NR	NR	NR	8	8	42

Duerr (Setembro2020) ³⁹	Alemanha	Pacientes internados com Covid-19	19	69	47	NR	63	26	37	NR	NR	NR
Kunal (Outubro2020) ⁴⁰	Índia	Pacientes com Covid-19 sintomáticos	28	51	65	NR	38	32	13	1	NR	23
Lassen (Outubro2020) ²⁶	Dinamarca	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	214	69	55	18	57	24	16	10	NR	0
Jain (Outubro2020) ²⁰	EUA	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	77	61	7	5	6	4	2	2	NR	5
Lairez (Outubro2020) ⁴¹	França	Pacientes internados com Covid-19	31	57	87	23	48	32	NR	NR	NR	68
Weckbach (Novembro2020) ⁴²	Alemanha	Pacientes internados com Covid-19 e lesão no miocárdio	18	70	89	NR	78	39	39	6	NR	50
Argulian (Novembro2020) ⁴³	EUA	Pacientes internados com Covid-19	105	66	61	NR	NR	NR	NR	NR	NR	28
Gonzalez (Dezembro2020) ⁴⁴	Portugal	Covid-19 Pacientes na UTI com Covid-19	30	61	NR	53	73	30	NR	NR	NR	23
Ferrante (Dezembro2020) ⁴⁵	Itália	Pacientes com Covid-19 com TC de tórax	21	67	71	NR	54	21	15	NR	NR	20
Bagate (Dezembro2020) ¹²	França	Pacientes na UTI com Covid-19	67	61	82	31	54	36	NR	10	NR	99
Shmueli (Janeiro2021) ⁴⁶	EUA	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	60	66,2	65	17	47	27	17	13	NR	32
Moody (Janeiro2021) ⁴⁷	Reino Unido	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	164	61	78	NR	41	32	13	NR	NR	73
Pishgahi (Fevereiro2021) ⁴⁸	Irã	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	680	55	63	NR	44	25	16	NR	NR	NR
Morin (Março2021) ⁴⁹	EUA	Pacientes com Covid-19 com ecocardiograma	396	67	48	NR	58	31	NR	NR	NR	21
Norderfeldt (Março2021) ⁵⁰	Suécia	Pacientes com Covid-19 na UTI	67	58	94	NR	NR	NR	NR	NR	NR	100
Li (Março2021) ⁵¹	China	Pacientes internados com Covid-19	157	62	50	15	45	15	17	3	NR	24
Liaquat (Março2021) ⁵²	Paquistão	Pacientes internados com Covid-19	181	44	59	5	17	17	NR	NR	NR	28
Mercedes (Abril2021) ⁵³	República Dominicana	Gestantes com Covid-19	15	29	0	33	0	NR	0	0	NR	0
Karagodin (Maio2021) ⁵⁴	10 países	Pacientes internados com Covid-19	870	60	56	NR	43	20	14	7	NR	27
Barberato (Julho2021) ²³	Brasil	Pacientes internados com Covid-19	223	61,4	59	27	52	35	13	7	NR	NR

Todos os estudos adotaram um nível de significância de 5% para teste de hipóteses. UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

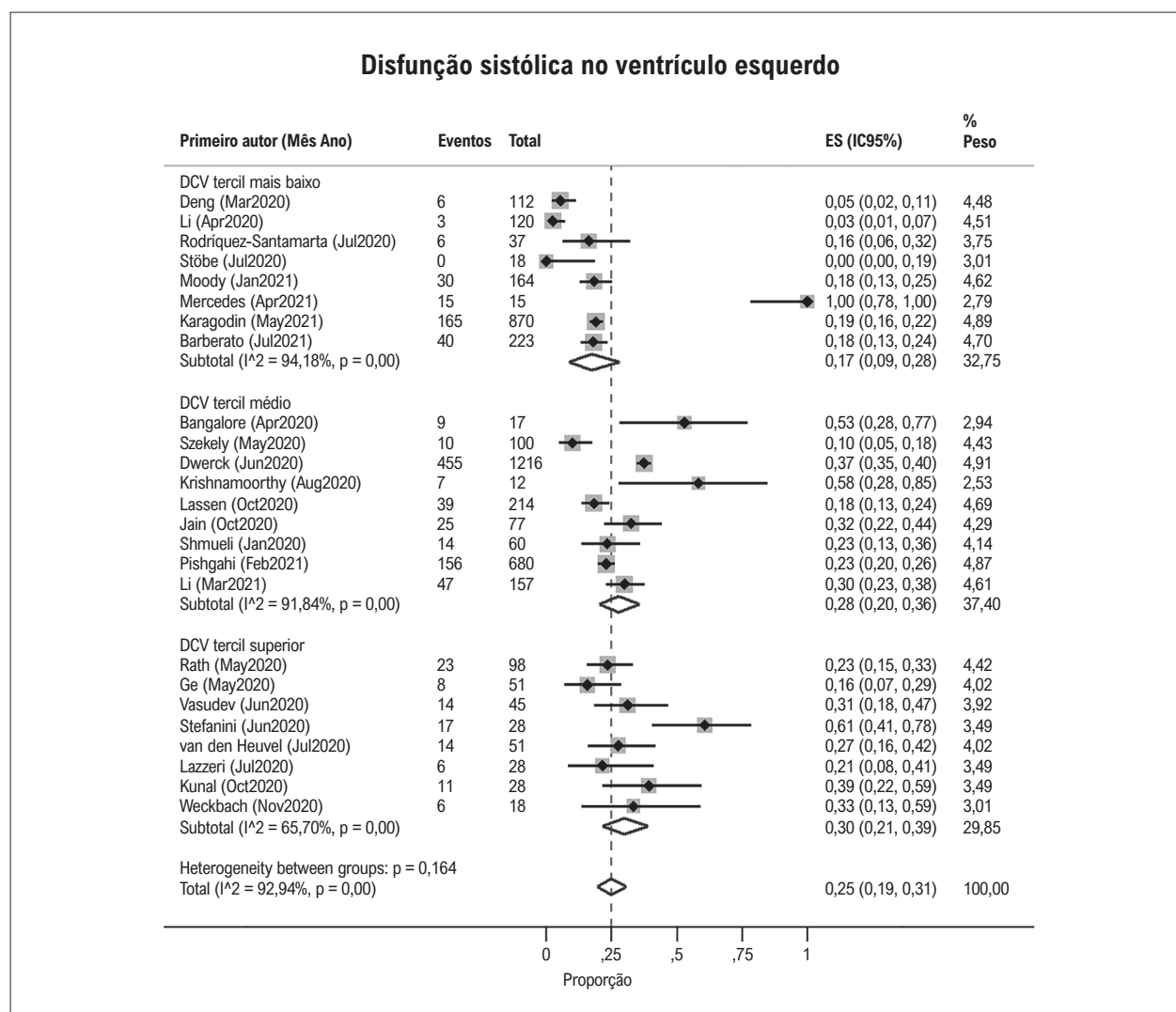


Figura 2 – Proporção de disfunção ventricular esquerda em pacientes com Covid-19 nos estudos, de acordo com a prevalência de doenças cardiovasculares. DCV: doenças cardiovasculares. * Os estudos foram divididos de acordo com a porcentagem de pacientes com DCV: tercil mais alto (menos que 15%), tercil médio (15-21%) e tercil superior (>21%).

ou dilatação do VD como a alteração ecocardiográfica mais frequente,^{19–22} outros relataram a disfunção sistólica do VE como a alteração mais prevalente.^{8,9} Os resultados contraditórios acerca da prevalência e das consequências das alterações ecocardiográficas em pacientes com Covid-19 podem ser explicados por vários fatores. Amostras relativamente pequenas, viés de referência, protocolos diferentes de ETE, definições imprecisas das anormalidades ecocardiográficas, e diferenças nas características das populações, tais como proporção de pacientes em ventilação mecânica, e/ou DCV prévia, podem ter levado às conclusões amplamente variadas a respeito das manifestações cardíacas da Covid-19. Na busca por fontes de heterogeneidade, alguns pontos interessantes devem ser mencionados em nosso estudo. Quando separamos os estudos pela proporção de pacientes em ventilação mecânica (como um indicador de gravidade da doença), as proporções de disfunção do VE e do VD não

mudaram. Quando analisamos uma população composta por indivíduos mais saudáveis (o tercil mais baixo de prevalência de DCV prévia), a proporção de pacientes com disfunção do VE tendeu a ser menor, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Por outro lado, é possível que elevadas proporções de achados ecocardiográficos anormais no início da pandemia reflitam disfunção do VE prévia, uma vez que encontramos uma proporção mais alta de disfunção do VE nos estudos descrevendo proporcionalmente mais indivíduos com ecocardiograma prévio anormal. Uma análise do Registro Brasileiro de Ecocardiografia mostrou que os pacientes com Covid-19 sem DCV prévia tinham menor probabilidade de apresentar disfunção sistólica do VE que pacientes sem DCV prévia (13 vs. 34%, $p < 0,001$).²³

O estudo de Dweck et al.⁹ foi o primeiro (e o maior) a mostrar que anormalidades ecocardiográficas eram muito comuns em pacientes internados com Covid-19. Utilizando

Disfunção sistólica no ventrículo direito

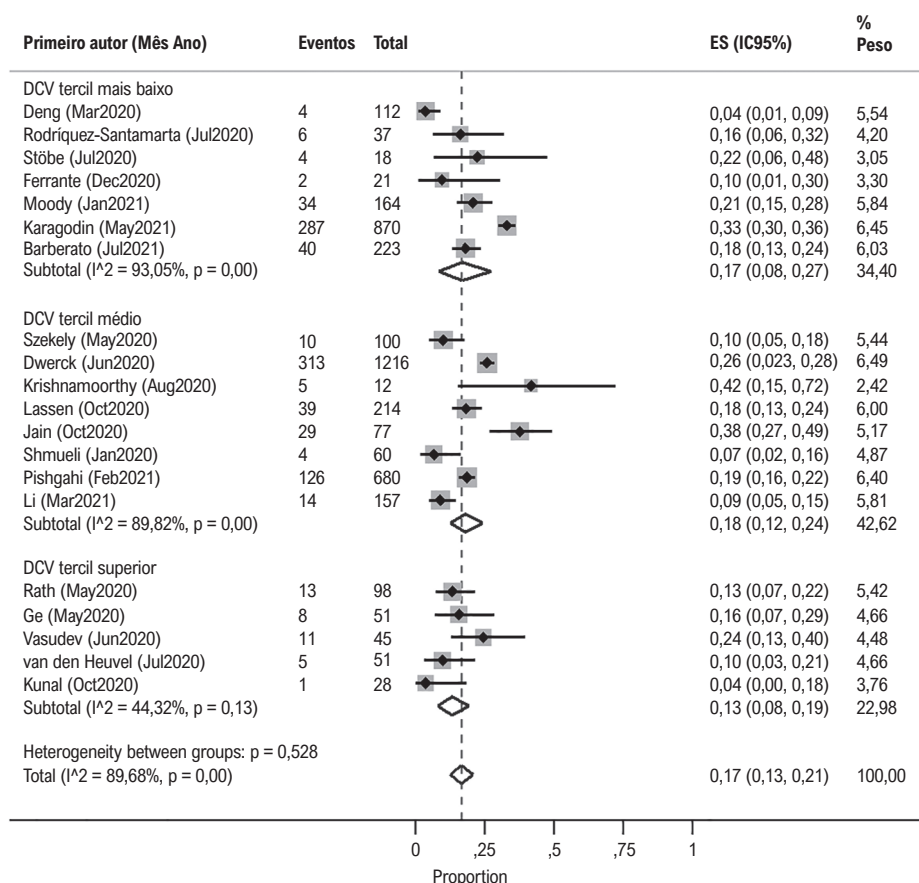


Figura 3 – Proporção de disfunção ventricular direita em pacientes com Covid-19 nos estudos, de acordo com a prevalência de doenças cardiovasculares. DCV: doenças cardiovasculares. * Os estudos foram divididos de acordo com a porcentagem de pacientes com DCV: tercil mais alto (menos que 15%), tercil médio (15-21%) e tercil superior (>21%).

um inquérito online que coletou dados de 1216 pacientes (26% com DCV pré-existente) de 69 países, os autores encontraram que mais da metade dos pacientes (55%) apresentaram um ETE anormal. Os indivíduos com achados ecocardiográficos anormais eram mais velhos, e tinham uma maior prevalência de DCV pré-existente, IC ou doença valvular cardíaca. Disfunção sistólica do VE, de qualquer grau, foi diagnosticado em 37,4% dos indivíduos, e disfunção biventricular em 14,3%. Por outro lado, somente 3% tinham evidência de um novo infarto do miocárdio, 3% de miocardite, e 2% de achados sugestivos de síndrome de Takotsubo. O estudo foi limitado por viés de seleção, o que pode ter levado à superestimação dos achados cardíacos.

A fim de minimizar os vieses de referência, Szekely et al.¹⁹ realizaram sistematicamente ETE em 100 pacientes consecutivos internado por Covid-19, 43% deles com DCV prévia. Os autores encontraram que a disfunção/dilatação do VD foi a anormalidade mais frequente (39%), enquanto uma minoria (10%) apresentou disfunção sistólica do VE.¹⁹ Ainda, pacientes com Covid-19 com injúria miocárdica ou uma pior

condição clínica não apresentaram diferença significativa na função sistólica do VE, mas apresentaram pior função do VD em comparação a pacientes sem injúria miocárdica ou com melhor condição clínica. A maior prevalência de disfunção do VD e pequena proporção de disfunção do VE também foram encontradas em outros estudos menores.^{20,21,24} Apesar de a maioria dos estudos desta metanálise não ter claramente identificado a presença de alterações ecocardiográficas pré-existentes, é possível que, em uma pequena parcela dos pacientes, a disfunção sistólica do VE reflita disfunção ventricular esquerda "nova", relacionada à Covid-19, particularmente naqueles pacientes sem DCV prévia. Além disso, anormalidades ecocardiográficas podem indicar a presença de doença cardíaca estável pré-existente que tenha piorado por causa de uma infecção por SARS-CoV. Assim, parece que a prevalência de disfunção cardíaca seja mais baixa que a sugerida no início da pandemia. Dados acerca do uso de ecocardiografia em pacientes internados com Covid-19, obtidos de estudos com delineamento, tamanho amostral e escore de gravidade variáveis, mostraram que

Hipertensão pulmonar

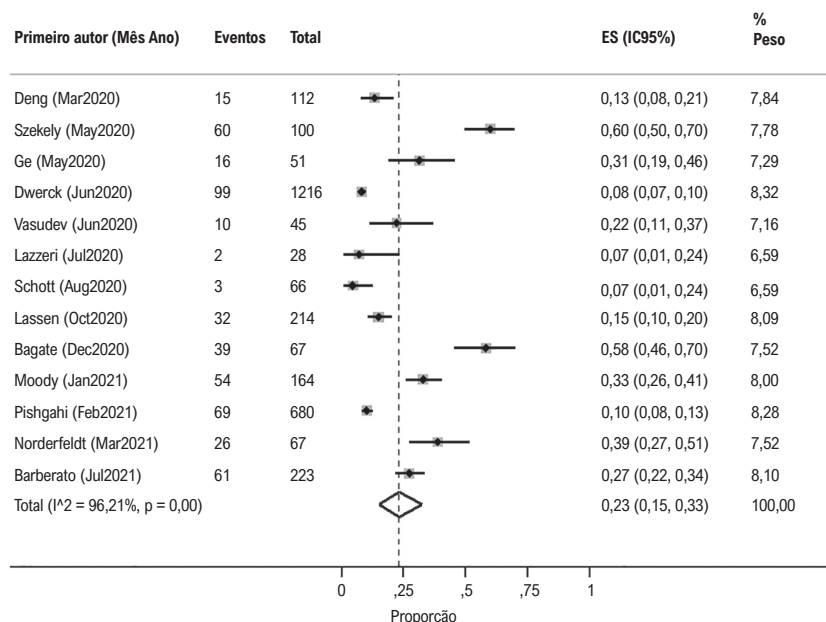


Figura 4 – Proporção de hipertensão pulmonar em pacientes com Covid-19.

Derrame pericárdico

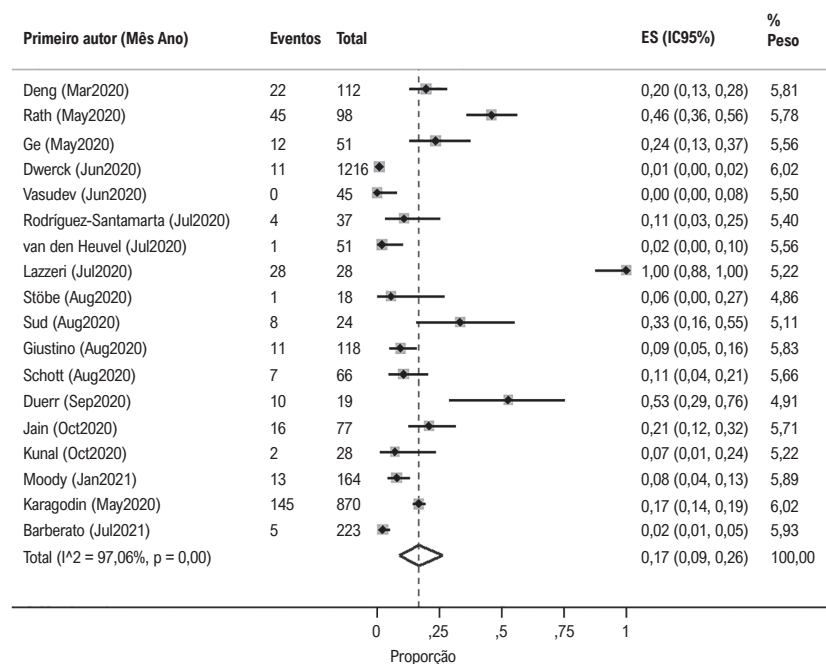


Figura 5 – Proporção de derrame pericárdico em pacientes com Covid-19.

Anormalidade na motilidade regional do ventrículo esquerdo

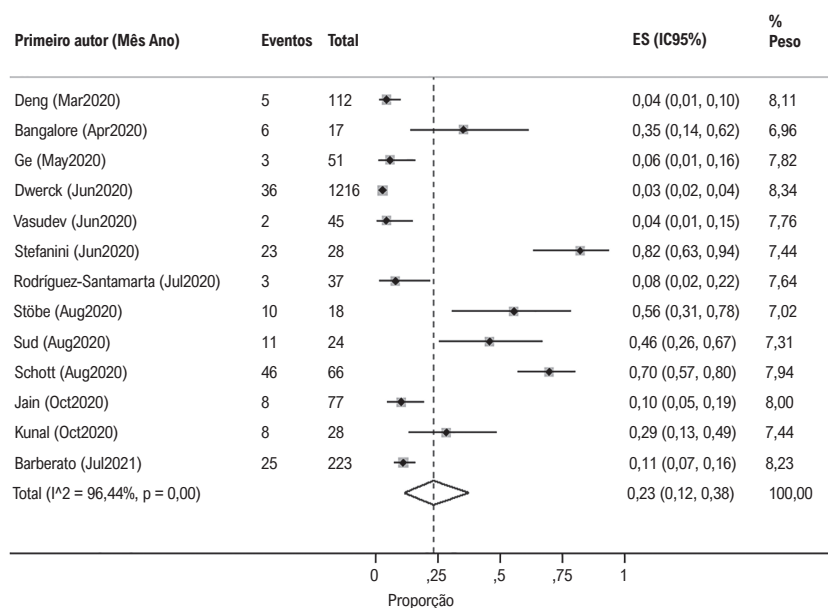


Figura 6 – Proporção de anormalidade na motilidade regional do ventrículo esquerdo em pacientes com Covid-19.

Strain longitudinal do ventrículo esquerdo anormal

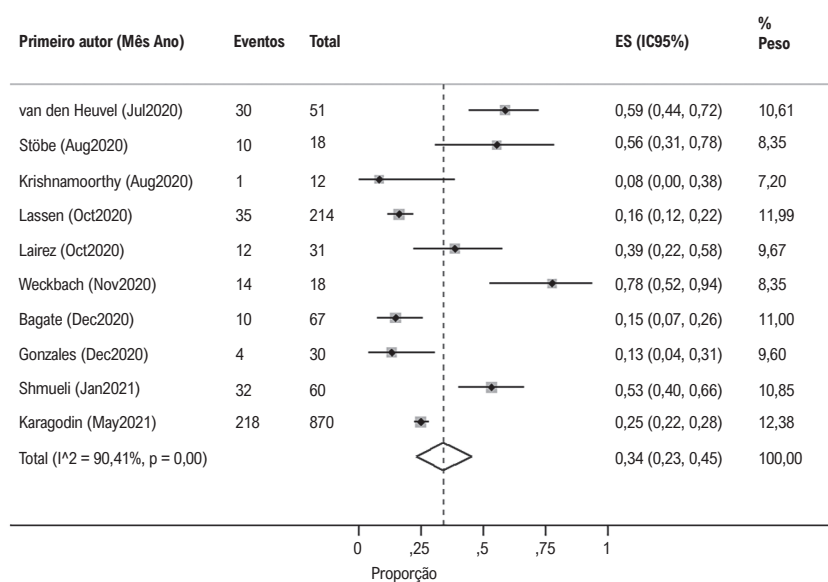


Figura 7 – Proporção de strain longitudinal global do ventrículo esquerdo anormal em pacientes com Covid-19.

achados ecocardiográficos normais foram relatados em 50% dos indivíduos, com menor alteração da FEVE.²⁵ De fato, um estudo recente apresentou que disfunção do VE persistente não é comum após Covid-19: em pacientes com níveis elevados de troponina, ressonância magnética cardíaca realizada dois meses após infecção revelou disfunção sistólica do VE em somente 11% dos pacientes, embora um terço deles apresentasse achados sugestivos de miocardite.⁶

Uma vez que os principais esforços da comunidade científica visam prevenir as consequências graves à saúde da pandemia da Covid-19, tem sido um desafio equilibrar o uso de ecocardiografia a fim de prover cuidado médico de alta qualidade sem aumento no risco de transmissão cruzada entre profissionais da saúde e pacientes. Por outro lado, é importante enfatizar que a presença de disfunção cardíaca associa-se independentemente com um pior prognóstico em pacientes com Covid-19 grave.^{26,27} Parâmetros ecocardiográficos que identificam dano no miocárdio de modo mais precoce e preciso que parâmetros convencionais, tais como GLS bidimensional do VE ou VD, têm sido menos utilizados no contexto da Covid-19 devido às recomendações para se utilizar protocolos direcionados, que reduzem a exposição de profissionais da saúde à infecção. Nossa metanálise mostrou que estudos que avaliaram a função sistólica do VE com GLS detectaram uma maior proporção de pacientes com disfunção do VE em comparação a outros estudos que usaram a FEVE. Uma metanálise publicada recentemente mostrou que um GLS do VE e do VD mais baixos se associaram independentemente com pior desfecho na Covid-19.²⁸

Nosso estudo tem limitações que merecem atenção. A maioria dos estudos estão sujeitos a viés de referência porque os ecocardiogramas foram realizados a critério do médico assistente, que pode ter superestimado a ocorrência de achados ecocardiográficos anormais. A maioria dos estudos teve um delineamento retrospectivo, exceto por um estudo prospectivo no qual ETT foi realizada em pacientes consecutivos internados por Covid-19, independentemente da indicação clínica.¹⁹ Ainda, as características dos pacientes e a apresentação da Covid-19 variaram entre os estudos, resultando em uma heterogeneidade considerável. Embora tenhamos avaliado algumas fontes de heterogeneidade, essa manteve-se elevada em alguns subgrupos. Aspectos técnicos relacionados à ecocardiografia, que potencialmente levam a um viés de classificação, e diferentes definições de anormalidades cardíacas podem ser fontes de heterogeneidade. Por exemplo, a avaliação à beira do leito da função do VD e hipertensão pulmonar pode ser limitada em pacientes críticos. Além disso, a maioria dos estudos não relataram a presença de anormalidades cardíacas prévias nem se os achados ecocardiográficos eram novos ou não. Por fim, devido à restrição de idioma em nossa pesquisa,

uma possível exclusão de artigos importantes que não foram publicados em português, inglês ou espanhol não pode ser afastada.

Conclusão

Em pacientes internados com Covid-19, achados ecocardiográficos anormais indicando disfunção do VE foram relatados em um em cada quatro pacientes. Foram detectadas prevalências mais baixas de disfunção do VD e efusão pericárdica, embora a disfunção sistólica do VE possa estar relacionada à doença cardíaca prévia. De fato, encontramos uma associação direta entre ecocardiograma anormal prévio e as frequências de disfunção do VE no subgrupo de estudos que relataram resultados de ecocardiografia prévios, o que fornece insights que podem ajudar no planejamento de estudos ecocardiográficos na Covid-19.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silvio Henrique Barberato, Eduardo G. Bruneto, Odilson Silvestre, Miguel M. Fernandes Silva; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Silvio Henrique Barberato, Eduardo G. Bruneto, Gabriel S. Reis, Paula Rauen Franco de Oliveira, Alexandre F. Possamai, Miguel M. Fernandes Silva; Análise e interpretação dos dados: Silvio Henrique Barberato, Eduardo G. Bruneto, Gabriel S. Reis, Paula Rauen Franco de Oliveira, Alexandre F. Possamai, Odilson Silvestre, Miguel M. Fernandes Silva; Análise estatística: Silvio Henrique Barberato, Eduardo G. Bruneto, Miguel M. Fernandes Silva; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silvio Henrique Barberato, Odilson Silvestre, Miguel M. Fernandes Silva.

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

Referências

1. Costa IBSDS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The Heart and Covid-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):805-16. doi: 10.36660/abc.20200279.
2. Costa IBSDS, Rochitte CE, Campos CM, Barberato SH, Oliveira GMM, Lopes MACQ, et al Cardiovascular Imaging and Interventional Procedures in Patients with Novel Coronavirus Infection. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(1):111-26. doi: 10.36660/abc.20200370.

3. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-Stage Heart Failure With Covid-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail.* 2020;8(6):515-7. doi: 10.1016/j.jchf.2020.04.001.
4. Garot J, Amour J, Pezel T, Dermoch F, Messada K, Felten ML, et al. SARS-CoV-2 Fulminant Myocarditis. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1342-6. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.05.060.
5. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-73. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
6. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of Myocardial Injury in Recovered Troponin-positive Covid-19 Patients Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J.* 2021;42(19):1866-78. doi: 10.1093/eurheartj/ehab075.
7. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, Green G, DiFiori JP, Solomon G, et al. Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior Covid-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. *JAMA Cardiol.* 2021;6(7):745-52. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0565.
8. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, et al. Suspected Myocardial Injury in Patients with Covid-19: Evidence from Front-line Clinical Observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol.* 2020;311:116-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
9. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global Evaluation of Echocardiography in Patients with Covid-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(9):949-58. doi: 10.1093/ehjci/jeaa178.
10. Beck ALS, Barberato SH, Almeida ALC, Grau CRPC, Lopes MMU, Lima RSL, et al. Position Statement on Indications and the Safe Reintroduction of Cardiovascular Imaging Methods in the Covid-19 Scenario - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):659-78. doi: 10.36660/abc.20210133.
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyses of Studies that Evaluate Healthcare Interventions: Explanation and Elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700.
12. Bagate F, Masi P, d'Humières T, Al-Assaad L, Chakra LA, Razazi K, et al. Advanced Echocardiographic Phenotyping of Critically ill Patients with Coronavirus-19 Sepsis: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care.* 2021;9(1):12. doi: 10.1186/s40560-020-00516-6.
13. Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, Franci A, Fulceri GE, et al. Cardiac Involvement in Covid-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;132:147-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.010.
14. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbach F. Methodological Quality and Synthesis of Case Series and Case Reports. *BMJ Evid Based Med.* 2018;23(2):60-3. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110853.
15. Hunter JP, Saratzis A, Sutton AJ, Boucher RH, Sayers RD, Bown MJ. In meta-Analyses of Proportion Studies, Funnel Plots were Found to be an Inaccurate Method of Assessing Publication Bias. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(8):897-903. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.03.003.
16. Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With Covid-19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2287-99. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
17. van den Heuvel FMA, Vos JL, Koop Y, van Dijk APJ, Duijnhouwer AL, de Mast Q, et al. Cardiac Function in Relation to Myocardial Injury in Hospitalised Patients with Covid-19. *Neth Heart J.* 2020;28(7-8):410-7. doi: 10.1007/s12471-020-01458-2.
18. Rath D, Petersen-Urbe Á, Avdiu A, Witzel K, Jaeger P, Zdanyte M, et al. Impaired Cardiac Function is Associated with mortality in Patients with Acute Covid-19 Infection. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(12):1491-9. doi: 10.1007/s00392-020-01683-0.
19. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in Covid-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation.* 2020;142(4):342-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.
20. Jain SS, Liu Q, Raikhelkar J, Fried J, Elias P, Poterucha TJ, et al. Indications for and Findings on Transthoracic Echocardiography in Covid-19. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(10):1278-84. doi: 10.1016/j.echo.2020.06.009.
21. Tsolaki V, Zakynthinos GE, Mantzarlis K. Right Ventricular Dilation: The Additive Effect of Mechanical Ventilation on Pulmonary Embolism in Covid-19 Patients. *Thromb Res.* 2020;196:25-6. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.057.
22. Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg V, Talebi S, Lerakis S, et al. Echocardiographic Findings in Patients with Covid-19 with Significant Myocardial Injury. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(8):1054-5. doi: 10.1016/j.echo.2020.05.030.
23. Barberato SH, Borsoi R, Roston F, Miranda HLM, Patriota P, Otto MEB et al. Echocardiographic Findings in Patients with Covid-19 with and without Previous Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(6):1207-11. doi: 10.36660/abc.20201300.
24. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, Khan-Kheil AM, Senior J, Hudsmith LE, et al. Echocardiographic Findings in Patients With Covid-19 Pneumonia. *Can J Cardiol.* 2020;36(8):1203-7. doi: 10.1016/j.cjca.2020.05.030.
25. Messina A, Sanfilippo F, Milani A, Calabrò L, Negri K, García MIM, et al. Covid-19-related Echocardiographic Patterns of Cardiovascular Dysfunction in Critically ill Patients: A Systematic Review of the Current Literature. *J Crit Care.* 2021;65:26-35. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.05.010.
26. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, Alhakak AS, Sengeløv M, Nielsen AB, et al. Echocardiographic Abnormalities and Predictors of Mortality in Hospitalized Covid-19 Patients: The ECHOVID-19 Study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4189-97. doi: 10.1002/ehf2.13044.
27. Giustino G, Pinney SP, Lala A, Reddy VY, Johnston-Cox HA, Mechanick JL, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(17):2011-23. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.059.
28. Wibowo A, Pranata R, Astuti A, Tiksnadi BB, Martanto E, Martha JW, et al. Left and Right Ventricular Longitudinal Strains are Associated with Poor Outcome in Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Intensive Care.* 2021;9(1):9. doi: 10.1186/s40560-020-00519-3.
29. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner 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(25):2478-80. doi: 10.1056/NEJMc2009020.
30. Heng G, Mingli Z, Jing D, Yong Z, Wei W, Wei Z, et al. Cardiac Structural and Functional Characteristics in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Serial Echocardiographic Study. Ahead of print [Internet].
31. Evrard B, Goudelin M, Montmagnon N, Fedou AL, Lafon T, Vignon P. Cardiovascular Phenotypes in Ventilated Patients with Covid-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care.* 2020;24(1):236. doi: 10.1186/s13054-020-02958-8.
32. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With Covid-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation.* 2020;141(25):2113-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
33. Vasudev R, Guragai N, Habib H, Hosein K, Virk H, Goldfarb I, et al. The Utility of Bedside Echocardiography in Critically ill Covid-19 Patients: Early Observational Findings from Three Northern New Jersey Hospitals. *Echocardiography.* 2020;37(9):1362-5. doi: 10.1111/echo.14825.
34. Rodríguez-Santamarta M, Minguito-Carazo C, Echarte-Morales JC, Del Castillo-García S, Valdivia-Ruiz J, Fernández-Vázquez F. Echocardiographic Findings in Critical Patients with Covid-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(10):861-3. doi: 10.1016/j.recesp.2020.06.029.

35. Stöbe S, Richter S, Seige M, Stehr S, Laufs U, Hagendorff A. Echocardiographic Characteristics of Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(12):1549-66. doi: 10.1007/s00392-020-01727-5.
36. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VY, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in Covid-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):628-9. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.068.
37. Krishnamoorthy P, Croft LB, Ro R, Anastasius M, Zhao W, Giustino G, et al. Biventricular Strain by Speckle Tracking Echocardiography in Covid-19: Findings and Possible Prognostic Implications. *Future Cardiol.* 2021;17(4):663-7.
38. Schott JP, Mertens AN, Bloomingdale R, O'Connell TF, Gallagher MJ, Dixon S, et al. Transthoracic Echocardiographic Findings in Patients Admitted with SARS-CoV-2 Infection. *Echocardiography.* 2020;37(10):1551-6. doi: 10.1111/echo.14835.
39. Duerr GD, Heine A, Hamiko M, Zimmer S, Luetkens JA, Nattermann J, et al. Parameters Predicting Covid-19-induced Myocardial Injury and Mortality. *Life Sci.* 2020;260:118400. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118400.
40. Showkathali R, Yalamanchi R, Sankeerthana MP, Kumaran SN, Shree S, Nayak R, et al. Acute Coronary Syndrome admissions and Outcome during Covid-19 Pandemic-Report from Large Tertiary Centre in India. *Indian Heart J.* 2020;72(6):599-602. doi: 10.1016/j.ihj.2020.09.005.
41. Lairez O, Blanchard V, Houard V, Vardon-Bounes F, Lemasle M, Cariou E, et al. Cardiac Imaging Phenotype in Patients with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Results of the Cocarde Study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(2):449-57. doi: 10.1007/s10554-020-02010-4.
42. Weckbach LT, Curta A, Bieber S, Kraechan A, Brado J, Hellmuth JC, et al. Myocardial Inflammation and Dysfunction in Covid-19-Associated Myocardial Injury. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(1):e012220. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011713.
43. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, et al. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With Covid-19 Infection. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2459-61. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.010.
44. Gonzalez F, Gomes R, Bacariza J, Michard F. Could Strain Echocardiography Help to Assess Systolic Function in Critically ill Covid-19 Patients? *J Clin Monit Comput.* 2021;35(5):1229-34. doi: 10.1007/s10877-021-00677-1.
45. Ferrante G, Fazzari F, Cozzi O, Maurina M, Bragato R, D'Orazio F, et al. Risk Factors for Myocardial Injury and Death in Patients with Covid-19: Insights from a Cohort Study with Chest Computed Tomography. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2239-46. doi: 10.1093/cvr/cvaa193.
46. Shmueli H, Shah M, Ebinger JE, Nguyen LC, Chernomordik F, Flint N, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Identifying Subclinical Myocardial Dysfunction Among Patients Hospitalized with Covid-19. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;32:100719. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100719.
47. Moody WE, Mahmoud-Elseyed HM, Senior J, Gul U, Khan-Kheil AM, Horne S, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Mortality in Patients Hospitalized With Covid-19, According to Race. *CJC Open.* 2021;3(1):91-100. doi: 10.1016/j.cjco.2020.09.016.
48. Pishgahi M, Toudeshki KK, Safari S, Yousefifard M. Echocardiographic Abnormalities as Independent Prognostic Factors of In-Hospital Mortality among Covid-19 Patients. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e21. doi: 10.22037/aaem.v9i1.1155.
49. Morin DP, Manzo MA, Pantlin PG, Verma R, Bober RM, Krim SR, et al. Impact of Preinfection Left Ventricular Ejection Fraction on Outcomes in Covid-19 Infection. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(10):100845. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100845.
50. Norderfeldt J, Liliequist A, Frostell C, Adding C, Agvald P, Eriksson M, et al. Acute Pulmonary Hypertension and Short-term Outcomes in Severe Covid-19 Patients Needing Intensive Care. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(6):761-9. doi: 10.1111/aas.13819.
51. Li Y, Fang L, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L, et al. Echocardiographic Characteristics and Outcome in Patients With Covid-19 Infection and Underlying Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:642973. doi: 10.3389/fcvm.2021.642973.
52. Liaqat A, Ali-Khan RS, Asad M, Rafique Z. Evaluation of Myocardial Injury Patterns and ST Changes Among Critical and Non-critical Patients with Coronavirus-19 Disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):4828. doi: 10.1038/s41598-021-84467-4.
53. Mercedes BR, Serwat A, Naffaa L, Ramirez N, Khalid F, Steward SB, et al. New-onset Myocardial Injury in Pregnant Patients with Coronavirus Disease 2019: A Case Series of 15 Patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):387. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.031.
54. Karagodin I, Singulane CC, Woodward GM, Xie M, Tucay ES, Rodrigues ACT, et al. Echocardiographic Correlates of In-Hospital Death in Patients with Acute Covid-19 Infection: The World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(8):819-30. doi: 10.1016/j.echo.2021.05.010.

*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

Revisões Sistemáticas e Metanálises: Faróis na Tempestade de Informação da COVID-19

Systematic Reviews and Meta-Analyses: Lighthouses in the Data Storm from the COVID-19 Pandemic

Henrique Turin Moreira¹  e André Schmidt¹ 

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Achados Ecocardiográficos Anormais em Pacientes Internados com COVID-19: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Com o reconhecimento da pandemia de COVID-19 como uma emergência de saúde pública, a comunidade científica internacional mobilizou-se na busca pelo conhecimento sobre a infecção pelo novo coronavírus denominado SARS-CoV-2. A necessidade de acelerar as pesquisas voltadas à redução da mortalidade e contenção do escalonamento da crise foi logo proclamada pela Organização Mundial da Saúde.¹ Como resultado, observamos hoje uma extraordinária quantidade de dados sobre COVID-19, obtidos em um tempo muitíssimo curto. Uma busca pela base de dados Pubmed prontamente nos revela mais de 164.000 artigos científicos já publicados sobre a doença em menos de dois anos e meio, fenômeno sem precedentes na literatura médica. Colocando-se em perspectiva, essa profusão de publicações mostra-se numericamente maior do que aquelas identificadas pelo termo *myocardial infarction* nas últimas quatro décadas.

Embora esse formidável avanço científico tenha sido fundamental para o enfrentamento da pandemia, por outro lado, resultou em uma tempestade de informações com efeitos adversos bastante significativos. Profissionais da saúde enfrentaram dificuldades em buscar, interpretar e sobretudo sintetizar esse vertiginoso volume de evidências. Resultados conflitantes, muito comuns nos caminhos sinuosos da ciência, tornaram-se fontes frequentes de confusão e desentendimento.² Em cenários turbulentos como esses, revisões sistemáticas e metanálises podem atuar como um farol, norteando rotas mais seguras a serem percorridas. Oferecem avaliação organizada e integrada de múltiplas fontes de dados, permitindo assim estimativas mais robustas e respostas mais confiáveis para os dilemas da prática clínica.

Nesse sentido, Barberato et al.,³ apresentam nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia uma revisão sistemática e metanálise sobre achados ecocardiográficos anormais em pacientes internados com COVID-19.³ A partir de 6.427 publicações inicialmente levantadas (já excluindo as duplicadas), os autores identificaram 38 artigos originais que preenchiam os critérios de seleção, todos publicados

até junho de 2021. Como destaque, a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) foi encontrada em um quarto dos casos pela ecocardiografia convencional, sendo identificada em até um terço dos pacientes pelo método de *speckle tracking*. Já a disfunção do ventrículo direito (VD) mostrou-se menos prevalente, presente em 17% dos indivíduos, enquanto hipertensão pulmonar e derrame pericárdico foram descritos em 23% e 17% dos casos respectivamente.

O acometimento cardíaco em pacientes com COVID-19 tem sido motivo de grande preocupação desde o início da pandemia.^{4,5} Evidências recentes mostram que a injúria miocárdica pela ação direta do vírus tem menor relevância do que as lesões indiretas pela inflamação sistêmica e hipercoagulabilidade nesses pacientes.^{6,7} A despeito da melhor compreensão desses mecanismos patogênicos, a prevalência do envolvimento miocárdico na COVID-19 permanece em debate. Por um lado, o diagnóstico de injúria miocárdica baseado exclusivamente na elevação de biomarcadores séricos, como a troponina, pode superestimar o número de casos.^{8,9} Métodos complementares como a ressonância magnética cardíaca e a biópsia endomiocárdicas, por outro lado, nem sempre estão disponíveis para confirmar o dano cardíaco.

Embora a revisão sistemática e metanálise de Barberato et al.,³ certamente contribua para a caracterização fenotípica das anormalidades cardíacas dos pacientes internados com COVID-19, os resultados apresentados levantam questões adicionais. O envolvimento cardíaco encontrado corresponderia a alterações pré-existentes ou seria decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2? Para responder a essa pergunta, os autores reportam uma associação direta entre as anormalidades ecocardiográficas prévias e maiores proporções de disfunção sistólica do VE. Contudo, é importante ressaltar que apenas 8 dos 38 estudos (somente 9% de todos os pacientes agrupados) reportaram resultados de ecocardiogramas anteriores.

Adicionalmente, os resultados demonstrados são bastante relevantes também por outros aspectos. A heterogeneidade entre os estudos foi excessivamente elevada, aparentemente não explicada pela prevalência de doenças cardiovasculares pré-existentes ou pela proporção de pacientes em ventilação mecânica. Outros fatores poderiam explicar essa alarmante heterogeneidade, com destaque para pequenas amostras populacionais, diferenças entre os protocolos ecocardiográficos utilizados e singularidades demográficas e clínicas entre as populações de cada estudo.¹⁰ Além disso, a análise gráfica sugere fortemente a presença de viés de publicação de estudos documentando a disfunção sistólica do VD, com uma

Palavras-chave

COVID-19; Pandemia; Coronavírus; Síndrome Respiratória Aguda Grave; Revisão Sistemática; Metanálise

Correspondência: Henrique Turin Moreira •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Cardiologia – Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – Avenida Bandeirantes, 3900. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil
E-mail: htmoreira@hcrp.usp.br, hturin@fmrp.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220442>

tendência de as investigações de menor tamanho amostral relatarem uma maior proporção desse achado.

Finalmente, hoje nos deparamos com um cenário significativamente diferente daquele avaliado pelos estudos até meados do ano passado. Expansão da cobertura vacinal, aparecimentos de variantes virais, reconhecimento de sintomas prolongados e do risco cardiovascular aumentado após o quadro agudo de COVID-19.¹¹⁻¹³ Novas indagações emergem nesse contexto, especialmente sobre a prevalência de injúria cardíaca em quadros mais brandos, além do papel

do envolvimento cardíaco nos casos de COVID-19 com sintomas prolongados e do valor prognóstico das lesões miocárdicas associadas à infecção.¹⁴

Nesses tempos de tormenta de informações, o estudo de Barberato et al.³ cumpre sua função de nos guiar em direção a conclusões mais confiáveis. Ademais, realça os contratempos e as armadilhas desse caminho apressado que a ciência percorre atualmente. Adiante, temos agora o desafio de compreender o fenótipo do envolvimento cardíaco em um novo cenário clínico e epidemiológico que já se anuncia.

Referências

1. World Health Organization (WHO). COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC): global research and innovation forum. Geneva;2020.p.1-7.
2. D'Ávila A, Melo MFV, Lopes RD. Pandemonium During the Pandemic: What is the Role of Health and Science Professionals? *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):753-4. doi: 10.36660/abc.20200320.
3. Barberato SH, Bruneto EG, Reis GS, Oliveira PRF, Possamai AF, Silvestre OM, et al. Achados ecocardiográficos anormais em pacientes internados com Covid-19: uma revisão sistemática e metanálise. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(2):267-279.
4. Costa I, Bittar CS, Rizk SI, Araujo Filho AE, Santos KAO, Machado TIV, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):805-16. doi: 10.36660/abc.20200279.
5. Moreira HT, Volpe GJ, Rezek UC, Mendonça PC, Teixeira GCA, Santos BMD, et al. Telemedicine in Cardiology for Outpatient Follow-Up of Patients at High Cardiovascular Risk in Response to the COVID-19 Pandemic. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(1):153-7. doi: 10.36660/abc.20200715.
6. Vigário LC, Muradas G, Paiva CN, Medeiros E. The Role of the Immune System on the Cardiac Complications Observed in SARS-CoV-2. *Int J Cardiovasc Sci.* 2022;35(3):410-8. doi: 10.36660/ijcs.20200266
7. Nascimento JHP, Gomes BFO, Carmo Junior PRD, Petriz JLF, Rizk SI, Costa I, et al. COVID-19 and Hypercoagulable State: A New Therapeutic Perspective. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):829-33. doi: 10.36660/abc.20200308.
8. 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.
9. Siripanthong B, Asatryan B, Hanff TC, Chatha SR, Khanji MY, Ricci F, et al. The Pathogenesis and Long-Term Consequences of COVID-19 Cardiac Injury. *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(3):294-308. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.10.011.
10. Dettnerbeck FC, Kumbasar U. Systematic Flaws in the Use of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Chest.* 2022;161(5):1150-2. doi: 10.1016/j.chest.2022.01.020.
11. Koelle K, Martin MA, Antia R, Lopman B, Dean NE. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science.* 2022;375(6585):1116-21. doi: 10.1126/science.abm4915.
12. Writing C, Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1717-56. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
13. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-90. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3
14. Lima JAC, Bluemke DA. Myocardial Scar in COVID-19: Innocent Marker versus Harbinger of Clinical Disease. *Radiology.* 2021;301(3):E434-E5. doi: 10.1148/radiol.2021211710.



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

Resultados Precoces do Procedimento de Norwood em um Centro de Referência no Brasil

Early Outcomes of the Norwood Procedure in a Reference Center in Brazil

Rodrigo Freire Bezerra,¹ Juliana Torres Pacheco,¹ Sônia Meiken Franchi,¹ Rosângela Belbuche Fittaroni,¹ José Francisco Baumgratz,¹ Rodrigo Moreira Castro,¹ Luciana da Fonseca da Silva,² José Pedro da Silva²

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

UPMC Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh School of Medicine,² Pittsburgh, Pennsylvania – EUA

Resumo

Fundamento: Apenas dois artigos abordam os resultados precoces de pacientes com síndrome do coração esquerdo hipoplásico (SHCE) submetidos à operação de Norwood, no Brasil.

Objetivos: Avaliamos pacientes com SHCE submetidos ao primeiro estágio da operação de Norwood para identificar os fatores preditivos de mortalidade precoce (nos primeiros 30 dias após a cirurgia) e intermediária (desde a sobrevida precoce até o procedimento de Glenn).

Métodos: Foram incluídos pacientes com SHCE submetidos em nosso serviço ao primeiro estágio da operação de Norwood de janeiro de 2016 a abril de 2019. Dados demográficos, anatômicos e cirúrgicos foram analisados. Os desfechos foram mortalidade precoce (nos primeiros 30 dias após a cirurgia), mortalidade intermediária (desde a sobrevida precoce até o procedimento de Glenn) e a necessidade de suporte pós-operatório com ECMO. Foram realizadas análises univariadas e multivariadas e calculados odds ratios, com intervalos de confiança de 95%. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Um total de 80 pacientes com SHCE foram submetidos ao primeiro estágio da operação de Norwood. A taxa de sobrevida em 30 dias foi de 91,3% e a taxa de sobrevida intermediária foi de 81,3%. Quatorze pacientes (17,5%) necessitaram de suporte com ECMO. Menor peso ($p=0,033$), estenose aórtica (vs atresia aórtica; $p=0,036$) e necessidade de suporte pós-operatório com ECMO ($p=0,009$) foram fatores preditivos independentes para mortalidade em 30 dias. A estenose da valva mitral (vs atresia da valva mitral; $p=0,041$) foi um fator preditivo independente para mortalidade intermediária.

Conclusão: O presente estudo inclui a maior coorte brasileira de pacientes com SHCE submetidos ao primeiro estágio da operação de Norwood na era recente. Nossas taxas de sobrevida foram comparáveis às mais altas taxas de sobrevida relatadas globalmente. Baixo peso corporal, estenose valvar aórtica e necessidade de suporte pós-operatório com ECMO foram preditores independentes para mortalidade em 30 dias. A estenose da valva mitral foi o único fator preditivo independente para mortalidade intermediária.

Palavras-chave: Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico; Procedimento de Norwood; Oxigenação por Membrana Extracorpórea; Mortalidade.

Abstract

Background: Only two papers have addressed the early outcomes of patients with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) undergoing the Norwood operation, in Brazil.

Objectives: We evaluated patients with HLHS undergoing the first-stage Norwood operation in order to identify the predictive factors for early (within the first 30 days after surgery) and intermediate (from early survival up to the Glenn procedure) mortality.

Methods: Patients with HLHS undergoing the stage I Norwood procedure from January 2016 through April 2019, in our service, were enrolled. Demographic, anatomical, and surgical data were analyzed. Endpoints were early mortality (within the first 30 days after surgery), intermediate mortality (from early survival up to the Glenn procedure) and the need for postoperative ECMO support. Univariate and multivariate analyses were performed, and odds ratios, with 95% confidence intervals, were calculated. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 80 patients with HLHS underwent the stage I Norwood procedure. The 30-day survival rate was 91.3% and the intermediate survival rate 81.3%. Fourteen patients (17.5%) required ECMO support. Lower weight ($p=0.033$), aortic stenosis (vs aortic atresia; $p=0.036$),

Correspondência: Rodrigo Freire Bezerra •

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo - R. Maestro Cardim, 769. CEP 01323-001, Bela Vista, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: freirebezerra.r@gmail.com

Artigo recebido em 16/11/2020, revisado em 30/09/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201226>

and the need for postoperative ECMO support ($p=0.009$) were independent predictive factors for 30-day mortality. Mitral valve stenosis (vs mitral valve atresia; $p=0.041$) was an independent predictive factor for intermediate mortality.

Conclusion: The present study includes the largest Brazilian cohort of patients with HLHS undergoing the stage I Norwood procedure in the recent era. Our survival rates were comparable to the highest survival rates reported globally. Low body weight, aortic valve stenosis, and the need for postoperative ECMO support were independent predictors for 30-day mortality. Mitral valve stenosis was the only independent predictive factor for intermediate mortality.

Keywords: Hypoplastic Left Heart Syndrome; Norwood Procedures; Extracorporeal Membrane Oxygenation; Mortality.

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

Introdução

A síndrome do coração esquerdo hipoplásico (SHCE) é um defeito cardíaco congênito complexo que resulta em um coração subdesenvolvido com ventrículo esquerdo hipoplásico, valvas mitral e aórtica estenóticas ou atresícas e hipoplasia da aorta ascendente e arco aórtico. A doença está associada a uma alta taxa de mortalidade e é atualmente tratada com uma estratégia de palição cirúrgica em três estágios. No primeiro estágio, uma neoaorta é reconstruída e é criado um shunt sistêmico-pulmonar ou um conduto do ventrículo direito para a artéria pulmonar. No segundo estágio, é feita uma conexão cavopulmonar parcial (procedimento de Glenn) e, no terceiro estágio, uma conexão cavopulmonar total (procedimento de Fontan-Kreutzer).

A SHCE é quase sempre fatal sem palição cirúrgica. No entanto, desde que Norwood descreveu pela primeira vez sua técnica de reconstrução paliativa de SHCE,¹ as taxas de sobrevida aumentaram progressivamente.² Atualmente, a taxa de sobrevida precoce é menor do que para outras cardiopatias congênitas, que requerem intervenção cirúrgica neonatal.³ Notavelmente, maior mortalidade ocorre no período entre os procedimentos de Norwood e Glenn, chegando perto de 25%.⁴⁻⁶ Muitos fatores diferentes podem contribuir para as taxas de sobrevida, incluindo peso corporal e idade na cirurgia, tamanho e função das valvas e câmaras cardíacas, tamanho da aorta nativa e variáveis intrínsecas ao procedimento cirúrgico (tempo de circulação extracorpórea (CEC), tamanho do shunt, e bandagem do shunt para controlar a taxa de fluxo pulmonar excessiva). A identificação desses fatores de risco pode contribuir para o aprimoramento dos conceitos gerais de tratamento, técnica cirúrgica e medidas terapêuticas auxiliares, a fim de melhorar as taxas de sobrevida.

Poucos relatos abordam os resultados precoces de pacientes com SHCE submetidos à operação de Norwood no Brasil.^{7,8} Esses relatos vêm de épocas anteriores e descrevem coortes de pacientes acumuladas por longos períodos de tempo. Aqui, objetivamos avaliar a sobrevida precoce (primeiros 30 dias de pós-operatório) e intermediária (período entre a sobrevida precoce e o procedimento de Shunt e Glenn) de pacientes com SHCE submetidos à operação de Norwood-Sano durante um período rigoroso de tempo (40 meses) na era do suporte de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e outros avanços médicos, em um centro de referência no Brasil. O objetivo do estudo foi identificar fatores preditivos para mortalidade pós-operatória precoce e intermediária, bem como para suporte pós-operatório de ECMO.

Métodos

O presente estudo segue a declaração *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).⁹ Foi avaliada uma coorte retrospectiva incluindo uma série sucessiva de pacientes, do setor privado ou público, diagnosticados com SHCE (Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão, código Q23.4) e submetidos ao procedimento de Norwood por parte do nosso grupo no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, entre janeiro de 2016 e abril de 2019. Os critérios de exclusão incluíram pacientes sintomáticos, lactentes com hemorragia cerebral grave ou infarto, ou aqueles com complicações graves (por exemplo, suporte de ECMO) durante o período pré-operatório.

As variáveis independentes avaliadas neste estudo foram demográficas (idade, peso e sexo), anatômicas (tipo e tamanho da comunicação interatrial, presença de atresia aórtica e/ou mitral, diâmetro da aorta ascendente e tamanho da persistência do canal arterial), e cirúrgicas (diâmetro do shunt, bandagem do tubo Gore-Tex e tempos de CEC (pinçamento aórtico e parada circulatória total). Os dois objetivos principais foram determinar as taxas de sobrevida precoce (do pós-operatório imediato a 30 dias de cirurgia) e intermediária (de 30 dias até o procedimento de Glenn). Também investigamos a necessidade de suporte de ECMO.

Todos os dados clínicos e cirúrgicos desta coorte de pacientes foram recuperados do banco de dados institucional. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Manejo pré-operatório

Pacientes do setor privado vieram de todas as partes do Brasil e todas tinham diagnóstico fetal prévio. O parto foi realizado em nosso serviço e a paciente imediatamente transferida para nossa unidade de terapia intensiva cardíaca (UTIC). Normalmente, a cesárea é marcada para 38 ou 39 semanas de gestação, porém trabalho de parto normal também podia ocorrer de acordo com o desejo da família. Em nosso serviço ocorrem em média 50 partos por ano (dois partos SHCE/mês). Pacientes encaminhados de serviços públicos geralmente foram diagnosticados após o nascimento e internados o mais rápido possível.

Na UTIC, um cateter venoso umbilical é inserido e prostaglandina E1 em baixa dose (PGE_1 0,005-0,01 mcg/kg/min) é iniciada para manter a permeabilidade ductal com baixo risco de apnéia. Se não houver necessidade de manipulação imediata do septo atrial, a cirurgia ocorre com 3-5 dias de

vida. A técnica de preferência é a cirurgia de Norwood-Sano, conforme detalhado adiante. O débito cardíaco é monitorado por medidas clínicas e laboratoriais (débito urinário, perfusão periférica, pressão arterial, NIRS, gasometria arterial, lactato e saturação venosa central). Os lactentes clinicamente instáveis podem receber milrinona, epinefrina em baixa dose e mistura de gases hipóxicos, adicionando nitrogênio para reduzir a FiO_2 até 17%, para tratar a síndrome do baixo débito cardíaco. Lactentes com apnéia secundária a PGE_1 ou hemodinâmica instável persistente secundária à hipercirculação pulmonar geralmente se beneficiam de intubação endotraqueal e ventilação controlada antes da cirurgia.

Técnica operatória

Abertura do tórax através de esternotomia mediana e um fragmento de pericárdio é retirado e tratado com glutaraldeído 0,6% por 30 minutos. A aorta ascendente, arco aórtico, canal arterial e aorta descendente proximal foram expostos. A circulação extracorpórea é estabelecida por canulação do canal arterial e do apêndice atrial direito. A cânula arterial foi levada através do canal arterial até a aorta descendente e um torniquete é apertado ao redor do canal e da cânula, o que permite que parte da operação fosse realizada sem parada circulatória. Enquanto o paciente está sendo resfriado, o ducto arterial é seccionado próximo à artéria pulmonar e seu coto proximal, saturado. A artéria pulmonar é então seccionada próxima à sua bifurcação, desconectando a artéria pulmonar distal e seus ramos pulmonares da artéria pulmonar principal. A abertura do coto distal da artéria pulmonar foi reduzida com uma pequena plicatura transversal, com a com a colocação de um ou dois pontos de Prolene 7.0 nas bordas da parede anterior e posterior. Em seguida, um conduto de politetrafluoretileno (PTFE) (geralmente 5 mm) é biselado para corresponder ao tamanho da abertura resultante na artéria pulmonar e suturado diretamente em seu coto distal, completando o preparo da artéria pulmonar distal. À medida que a temperatura esofágica foi gradualmente reduzida para 18°C, pinçamos a aorta ascendente hipoplásica nativa distalmente. Em seguida, fazemos uma pequena incisão aórtica anterolateral longitudinal próxima ao local do pinçamento para introduzir uma agulha dobrável de ponta em forma de oliva em direção à artéria coronária. Esse instrumento especial, cujo tamanho atenderia ao diâmetro da aorta ascendente, serve para infundir a solução de cardioplegia Del Nido na aorta proximal. Às vezes, é necessário apertar a aorta ascendente ao redor da agulha com uma pinça para evitar a perda de cardioplegia. Alternativamente, um torniquete pode ser colocado ao redor da aorta para apertar suavemente a aorta ao redor da agulha de cardioplegia. Em seguida, estendemos essa incisão aórtica inicial longitudinalmente até perto da artéria coronária. A porção proximal da aorta ascendente é anastomosada na face lateral do tronco da artéria pulmonar com sutura contínua de Prolene 7.0, iniciando-se a reconstrução da neo-aorta. Somente neste momento, a CEC é interrompida e a cânula arterial é retirada da parte distal do canal arterial. O tecido ductal remanescente é completamente excisado, e a abertura resultante estendeu-se proximalmente em direção ao arco aórtico e à aorta ascendente, bem como distalmente. Um enxerto de pericárdio autólogo tratado com glutaraldeído

0,6% foi utilizado para ampliação da aorta ascendente, do arco aórtico e da aorta descendente, que foi anastomosada ao tronco pulmonar, completando a neo-aorta. Não são feitos testes para pontos de vazamento na linha anastomótica. A cânula arterial é novamente colocada no tronco pulmonar (neo-aorta). A retirada de ar do coração e da aorta é realizada pelo enchimento lento da linha arterial, mantendo-se torniquetes aplicados nos ramos do arco, bem como uma pequena abertura na linha de sutura anterior da neo-aorta proximal. A CEC é reiniciada com restabelecimento do fluxo e preparo para anastomose proximal do tubo VD-TP. A CEC é novamente interrompida por 2-3 minutos para ampliação da comunicação interatrial ou para uma anuloplastia tricúspide, quando necessário. A ampliação do septo atrial foi realizada através de uma atriotomia abaixo da bolsa da cânula venosa.

Para completar a circulação pulmonar, uma pequena incisão é feita na via de saída do VD e um orifício de aproximadamente 5 mm é confeccionado. Em seguida, o conduto PTFE que já estava anastomosado às artérias pulmonares passou a ser conectado a esse orifício. Para essa anastomose, utilizamos a técnica de sutura contínua de Prolene 6.0 que transpassa todas as camadas miocárdicas. Geralmente não biselamos o lado proximal do conduto PTFE. Nenhuma cola cirúrgica é aplicada rotineiramente. Em geral, o batimento cardíaco retorna espontaneamente quando a CEC é reiniciada juntamente com o reaquecimento. O tórax é mantido aberto com uma membrana de látex suturada nas bordas da pele. Um adesivo plástico estéril foi aplicado sobre a membrana e a pele circundante para melhor isolamento da ferida. O fechamento esternal tardio geralmente é realizado em 24 a 48 horas, uma vez alcançada a estabilidade circulatória.

A cirurgia de Norwood-Sano foi utilizada na grande maioria dos casos, principalmente para prevenir a redução do fluxo coronariano durante a diástole, facilitando o manejo pós-operatório. Essa estratégia foi baseada nos resultados publicados anteriormente por nosso grupo, mostrando menor mortalidade nos pacientes submetidos a Norwood-Sano.⁷

Usamos a mesma técnica mesmo para aortas muito pequenas, mas, nesses casos, ampliamos a aorta nativa até mais próximo do plano ostial da artéria coronária, ajustando a anastomose com uma pequena incisão realizada no coto do tronco pulmonar (TP) proximal. Em alguns pacientes < 2,5 kg (n=2, 2,5%), a operação de Norwood foi adiada, e a bandagem cirúrgica seletiva de ambas as artérias pulmonares foi realizada, enquanto a infusão de prostaglandina foi mantida. Esses pacientes foram submetidos à operação de Norwood quando atingiram um peso alvo em torno de 3 kg. A operação não foi contra-indicada a nenhum paciente e nem foram oferecidos apenas cuidados de suporte clínico.

Nos pacientes com peso corporal entre 2,5 e 2,7 kg, foi utilizado um conduto VD-TP de 4 mm. No pós-operatório, todos os pacientes com hemodinâmica instável associada a fluxo pulmonar excessivo foram tratados com bandagem do tubo VD-TP com fio absorvível Monocryl 5-0, estenosado a critério do cirurgião. No momento do fechamento do tórax, avalia-se a retirada da bandagem. Em pacientes com suspeita de alta resistência vascular pulmonar por encaminhamento tardio para tratamento cirúrgico ou comunicação interatrial

Artigo Original

restritiva, preferimos realizar o procedimento clássico de Norwood com shunt de Blalock-Taussig modificado de 3,5 ou 4,0 mm.

Manejo pós-operatório

Todos os pacientes foram transferidos para a UTIC com o tórax aberto. O tórax foi geralmente fechado com 24-48h de pós-operatório, desde que a estabilidade hemodinâmica já tivesse sido alcançada. O suporte inotrópico e vasoativo foi realizado regularmente com milrinona e adrenalina e, se possível, associado à infusão contínua de Amphotyl (clorpromazina). Usamos um cateter de diálise peritoneal (DP) na maioria das crianças, mesmo naquelas com débito urinário adequado. A DP geralmente foi iniciada nos primeiros dias de pós-operatório com dialisato isotônico e/ou hipertônico para controlar a sobrecarga hídrica. Utilizamos suporte com ECMO em pacientes que evoluíram para síndrome refratária de baixo débito cardíaco (baixo débito urinário, hipotensão, alta necessidade de suporte inotrópico e/ou elevação de lactato), hipoxemia persistente, arritmias, parada cardíaca ou falha no desmame de CEC. A maioria dos pacientes foi colocada em suporte de ECMO na UTI, antes do fechamento do esterno. Em apenas dois pacientes (14,3%) foi iniciada ECMO no centro cirúrgico para desmame da CEC. A arritmia foi responsável pelo início da ECMO em apenas um paciente (7%). A assistência da ECMO sempre foi realizada por meio de canulação central e a ferida operatória foi mantida aberta até que a estabilização clínica permitisse a decanulação.

Devido ao referenciamento muitas vezes distante, adotamos uma política comum de manter todos os pacientes desta coorte internados até a recuperação do segundo estágio cirúrgico.

Análise estatística

Os dados qualitativos foram descritos como frequências com porcentagens e os quantitativos como medianas com intervalos interquartis. Todos os dados foram tratados como não paramétricos devido ao tamanho da amostra. Para avaliar as associações entre os dados qualitativos, foi realizado o teste exato de Fisher. Para comparar dados quantitativos entre sobreviventes e não sobreviventes, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Uma análise de sobrevida de Kaplan-Meier foi realizada e o teste log-rank foi usado para determinar diferenças significativas na sobrevida entre os estratos. A regressão logística foi realizada para identificar os preditores univariados e multivariados de mortalidade. Variáveis com

$p < 0,25$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada e o método *backward conditional stepwise* foi utilizado para definir o modelo final. Os resultados são apresentados como odds ratios com intervalos de confiança de 95% e valores de p . Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados e plotados usando IBM SPSS Statistics para Windows (Versão 25.0; IBM Corp, Armonk, NY) e GraphPad Prism (Versão 6.01; GraphPad Software, Inc., La Jolla, Estados Unidos).

Resultados

Um total de 80 pacientes com SHCE foram submetidos ao procedimento de Norwood (estágio I) entre janeiro de 2016 e abril de 2019. O procedimento de Norwood estágio I foi realizado em 80 pacientes (do sector privado, $n=79$, 98,7%; do sector público, $n=1$, 1,3%). O procedimento de Norwood-Sano foi realizado em 78 (97,5%) pacientes e o Norwood clássico, em 2 (2,5%). A taxa de sobrevida precoce da coorte total foi de 91,3% ($n=73$), enquanto a taxa de sobrevida intermediária foi de 81,3% ($n=65$).

Demografia

Cinquenta e um pacientes (63,8%) foram do sexo masculino, a idade mediana na cirurgia foi de 3,0 (1,0-147,0) dias e o peso médio foi de 3.080 (2.765-3.360) gramas. Os dados estratificados para sobreviventes (73 pacientes) e não sobreviventes (7 pacientes), bem como as comparações entre os grupos, estão descritos na Tabela 1. Resumidamente, os não sobreviventes de 30 dias de pós-operatório apresentaram menor peso no momento da cirurgia ($p=0,0257$). Não foram encontradas diferenças para as demais características demográficas.

Anatomia

As características anatômicas foram descritas em relação ao tamanho da comunicação interatrial, anatomia das valvas mitral e aórtica, tamanho da aorta ascendente e persistência do canal arterial. Para pacientes com um único defeito do septo atrial (DSA), o tamanho médio do defeito foi de 3,55 (2,65-4,73) mm. Para pacientes com múltiplos defeitos do septo atrial, a área total estimada do DSA foi de 10,8 (6,1-18,1) mm². A valva mitral estava normal em 1,3% ($n=1$) dos pacientes, estenótica em 53,7% ($n=43$), atresia em 43,7% ($n=35$) e um caso apresentava valva atrioventricular única. A valva aórtica estava normal em 2,5% dos pacientes ($n=2$), estenótica em 30% ($n=24$) e atresia em 67,5% ($n=54$).

Tabela 1 – Características demográficas

Sexo (masculino)	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
	46/73 (63,0%)	5/7 (71,4%)	1,000
Peso (g)	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
	3115 (2820-3440)	2740 (2500-2990)	0,0257
Idade(dias)	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
	3,0 (1,0-147,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,1893

O tamanho da aorta ascendente foi de 2,7 (2,0-4,3) mm e o tamanho da persistência do canal arterial foi de 5,8 (5,00-6,5) mm. As variáveis anatômicas dos grupos de pacientes sobreviventes e não sobreviventes foram semelhantes (Tabela 2). Não encontramos diferenças significativas em relação à anatomia dos pacientes.

Dados cirúrgicos

O diâmetro do shunt nos dois pacientes submetidos à operação clássica de Norwood foi de 3,5 mm. Naqueles que foram submetidos à operação de Norwood-Sano, foi selecionado um enxerto de 4,0 mm (n=21; 27%) ou 5,0 mm (n=57; 73%). Em 25 (32,4%) pacientes foi utilizada bandagem de shunt. Os tempos medianos de CEC, pinçamento aórtico e parada circulatória foram, respectivamente, 188 (170-214) min, 76 (70-80) min e 48 (45-53) min. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos de pacientes sobreviventes e não sobreviventes (Tabela 3).

Mortalidade precoce e intermediária e suporte com ECMO

Nos primeiros 30 dias de pós-operatório, 7 pacientes (8,7%) morreram, resultando em uma taxa de sobrevida precoce de 91,3% (Figura 1A). Além disso, durante esses

primeiros 30 dias, 14 pacientes (17,5%) necessitaram de suporte com ECMO. Entre os 73 pacientes que sobreviveram, apenas 13,7% receberam ECMO, contra 57,1% dos 7 não sobreviventes (p=0,0039). As curvas de sobrevida estratificada para pacientes que necessitam ou não de ECMO estão ilustradas na Figura 1B. A comparação das curvas de sobrevida indica pior resultado para aqueles que necessitaram de suporte circulatório (teste Log-rank, p=0,0020).

A taxa de sobrevida intermediária foi de 81,3%, uma vez que 8 pacientes adicionais morreram entre o 30º dia de pós-operatório e o procedimento de Glenn (Fig.2A). A ECMO foi empregada em 33,3% (n=3) dos 8 não sobreviventes, e em 13,8% (n=9) dos que receberam a operação de Glenn. A Figura 2B mostra que os pacientes suportados pela ECMO apresentaram pior resultado em relação aos que não necessitaram de ECMO (teste Log-rank, p=0,0088).

Lesão neurológica irreversível ocorreu em 4 crianças (28%) submetidas ao tratamento com ECMO. A diálise foi necessária em 85% (n=68) dos casos. Todos os sobreviventes recuperaram a função renal. A coarctação pós-operatória da aorta exigiu reintervenção em 6 (7,5%) pacientes (implante percutâneo de stent, n=4; ampliação cirúrgica simultânea ao procedimento de Glenn, n= 2).

Tabela 2 – Características anatômicas

DSA			
Área (mm²)	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
área total estimada do DSA	10,95 (5,93-18,10)	8,7 (7,10-20,40)	0,7714
Válvulas do Coração (Esquerda)			
Valva mitral	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
normal	1/72 (1,4%)	0/7 (0,0%)	0,2187
estenose	37/72 (51,4%)	6/7 (85,7%)	
atresia	34/72 (47,2%)	1/7 (14,3%)	
Valva aórtica	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
normal	2/73 (2,7%)	0/7 (0,0%)	0,2508
estenose	20/73 (27,4%)	4/7 (57,1%)	
atresia	51/73 (69,9%)	3/7 (42,9%)	
Subgrupos	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
MS/AS	17/73 (23,3%)	4/7 (57,1%)	0,3267
MS/AA	19/73 (26,0%)	2/7 (28,6%)	
MA/AS	2/73 (2,7%)	0/7 (0,0%)	
MA/AA	32/73 (43,8%)	1/7 (14,3%)	
outro	3/73 (4,1%)	0/7 (0,0%)	
Aorta			
Aorta ascendente	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
tamanho (mm)	2,80 (2,00-4,30)	2,00 (2,00-6,20)	0,6612
Persistência do canal arterial	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
tamanho (mm)	5,75 (5,00-6,50)	6,70 (4,50-7,30)	0,5569

NA: não aplicável. DSA: defeito do septo atrial.

Artigo Original

Tabela 3 – Cirurgia

Diâmetro da derivação (mm)	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
3.5	1/41 (2.4%)	0/3 (0.0%)	0.9403
4.0	11/41 (26.8%)	1/3 (33.3%)	
5.0	29/41 (70.7%)	2/3 (66.7%)	
Faixas	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
pacientes submetidos a bandagem do shunt	11/32 (34,4%)	0/2 (0%)	0,3134
Horários da cirurgia	Sobreviventes	Não sobreviventes (30 dias)	valor p
CEC (min)	185 (170-210)	205 (180-240)	0,2202
Pinçamento aórtico (min)	76 (70-80)	77 (59-82)	0,7057

Obs.: Faltaram dados para as variáveis “tamanho do shunt” e “bandagem do shunt” para 36 e 44 pacientes respectivamente. Por esse motivo, não utilizamos essas variáveis na análise uni ou multivariada. CEC: circulação extracorpórea.

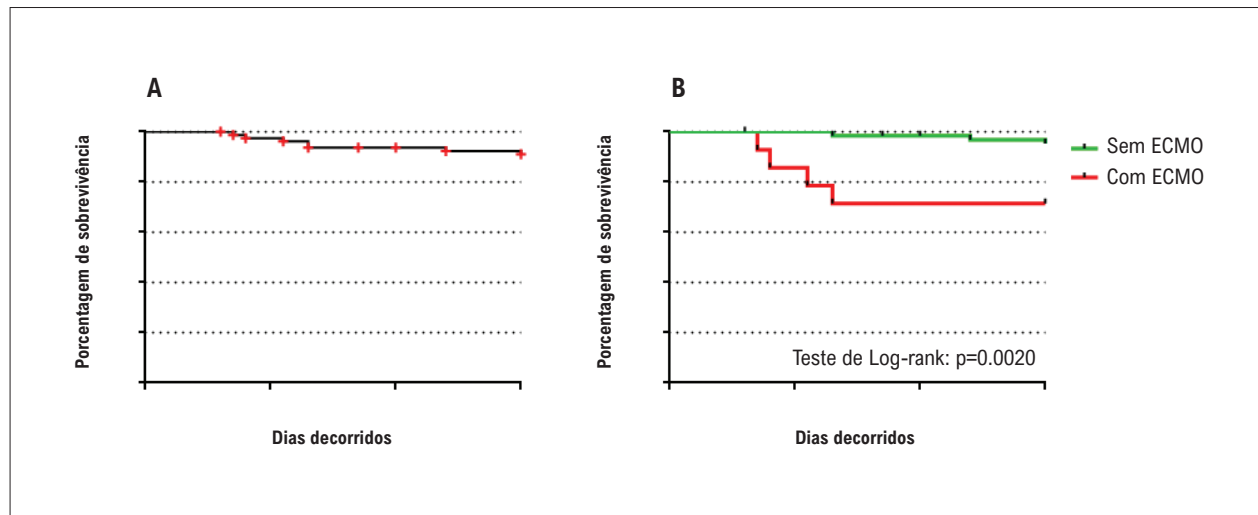


Figura 1 – Taxas de sobrevida precoce (até 30 dias pós-operatórios) após o procedimento de Norwood estágio I. A) Coorte inteira (n=80). B) Comparação entre pacientes com ECMO (n=14) vs sem ECMO (n=66). ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

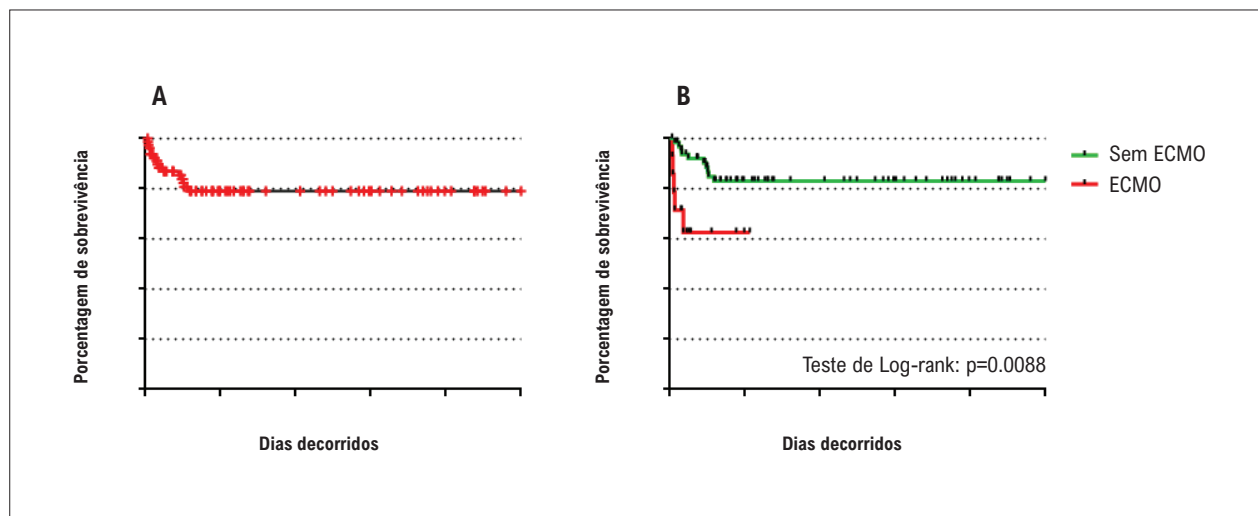


Figura 2 – Taxas de sobrevida intermediárias (de 30 dias de pós-operatório até o procedimento de Glenn). A) Coorte inteira (n=73). B) Comparação entre pacientes com ECMO (n=9) vs sem ECMO (n=64). ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Preditores de assistência com ECMO, mortalidade cirúrgica em 30 dias e mortalidade intermediária

As Tabelas 4 a 6 exploram os potenciais preditores para assistência com ECMO, mortalidade precoce e intermediária, respectivamente. Pela análise univariada, o tempo de CEC foi único fator preditivo para assistência com ECMO, pois nenhuma outra variável atingiu o limiar de $p < 0,250$ (Tabela 4). Por esse motivo, não foi possível realizar uma análise multivariada e nenhuma variável pôde ser confirmada como preditora independente de ECMO.

Em relação à mortalidade pós-operatória em 30 dias (Tabela 5), peso corporal, anatomia das valvas mitral e aórtica, tempo de CEC e assistência com ECMO foram considerados fatores

preditivos pela análise univariada. No entanto, pela análise multivariada, a anatomia da valva mitral e o tempo de CEC não se mantiveram como preditores independentes, em contraste com o peso corporal, a anatomia da valva aórtica e a necessidade de suporte com ECMO, que se confirmaram como fatores de risco independentes. Quanto maior o peso, menor o risco (OR 0,997 por grama; CI 95% 0,995-1,000; $p=0,033$). A atresia da valva aórtica foi fator protetor em relação à estenose (OR 0,090; CI 95% 0,009-0,857; $p=0,036$), e a necessidade de ECMO pós-operatória foi um importante fator de risco independente para mortalidade (OR 20,975; CI 95% 2,116-207,886; $p=0,009$). O tamanho do shunt e a bandagem do tubo Sano não puderam ser analisados por regressão logística uni/multivariada devido à falta de dados.

Tabela 4 – Preditores de assistência com ECMO segundo regressão logística univariada e multivariada

	univariada		multivariada	
	OR (95%CI)	valor p	OR (95%CI)	valor p
Demografia				
Sexo (para homens)	1,524 (0,432-5,383)	0,513	-	-
Peso (por g)	1,000 (0,998-1,001)	0,515	-	-
Idade (por dia)	0,860 (0,606-1,220)	0,397	-	-
Anatomia				
área total estimada de DSA (por mm ²)	0,982 (0,944-1,021)	0,354	-	-
Valva mitral (atresia vs. estenose)	0,905 (0,282-2,909)	0,867	-	-
Valva aórtica (atresia vs. estenose)	1,791 (0,451-7,112)	0,408	-	-
Tamanho Asc Ao (por mm)	0,907 (0,635-1,295)	0,590	-	-
Cirurgia				
CEC (por minuto)	1,006 (0,996-1,016)	0,248	1,006 (0,996-1,016)	0,248
Pinçamento aórtico (por min)	0,997 (0,944-1,054)	0,922	-	-

DSA: defeito do septo atrial; CEC: circulação extracorpórea.

Tabela 5 – Preditores de mortalidade em 30 dias segundo regressão logística univariada e multivariada

	univariada		multivariada	
	OR (95%CI)	valor p	OR (95%CI)	valor p
Demografia				
Sexo (para homens)	1,467 (0,266-8,091)	0,660	-	-
Peso (por g)	0,998 (0,996-1,000)	0,056	0,997 (0,995-1,000)	0,033
Idade (por dia)	0,734 (0,382-1,413)	0,355	-	-
Anatomia				
área total estimada de DSA (por mm ²)	1,010 (0,983-1,037)	0,465	-	-
válvula mitral (atresia vs. estenose)	0,181 (0,021-1,585)	0,123	0,491 (0,024-10,089)	0,645
válvula aórtica (atresia vs. estenose)	0,294 (0,060-1,433)	0,130	0,090 (0,009-0,857)	0,036
Tamanho Asc Ao (por mm)	0,981 (0,620-1,552)	0,935	-	-
Cirurgia				
CEC (por minuto)	1,010 (0,999-1,021)	0,089	1,018 (0,992-1,044)	0,173
Pinçamento aórtico (por min)	0,952 (0,874-1,037)	0,260	-	-
ECMO	8,400 (1,631-43,256)	0,011	20,975 (2,116-207,886)	0,009

DSA: defeito do septo atrial; CEC: circulação extracorpórea; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Pela análise univariada, anatomia das valvas mitral e aórtica, tempo de CEC e suporte com ECMO foram fatores preditivos de mortalidade intermediária (Tabela 6). Na análise multivariada, porém, a anatomia da valva mitral surgiu como o único preditor de mortalidade. A estenose valvar levou a um pior prognóstico em relação à atresia valvar (OR 0,242; 95% CCI 0,062-0,942; $p=0,041$).

Discussão

Desde o estabelecimento dos procedimentos clássicos de Norwood ou Norwood-Sano como tratamento cirúrgico padrão para o tratamento de pacientes com SHCE, houve uma melhora progressiva em todo o mundo na taxa de sobrevivência. O presente estudo incluiu 80 pacientes consecutivos operados a partir de 2016 que foram extraídos de nossa série de mais de 500 pacientes para representar os resultados iniciais atuais na era do suporte com ECMO. Nossa taxa de mortalidade precoce de 8,7% para pacientes submetidos aos procedimentos de Norwood/Norwood-Sano está entre as mais baixas relatadas.^{10,11} Outros relataram uma mortalidade pós-operatória em 30 dias de 15,2%.¹² A mortalidade provisória (depois da alta hospitalar após o procedimento de Norwood até a operação de Glenn) varia de 5-28%.¹³⁻¹⁹ De acordo com o Banco de Dados de Cirurgia Cardíaca Congênita da *Society of Thoracic Surgeons* (STS's),²⁰ a mortalidade geral é de 22%, enquanto a mortalidade para pacientes com qualquer complicação (27%) é muito maior ($p<0,0001$) em comparação aos pacientes que não sofreram complicações (7%).

No presente estudo, o baixo peso corporal foi encontrado como preditor independente de mortalidade precoce após a operação de Norwood estágio I, de acordo com o descrito por vários estudos anteriores.^{12,16,21,22}

A anatomia das valvas aórtica e mitral também foi reconhecida como preditora de mortalidade precoce em estudos anteriores.²³⁻²⁹ A presença de atresia aórtica e/ou mitral

geralmente está associada a maiores taxas de mortalidade, principalmente quando a estenose mitral é acompanhada de atresia aórtica,^{23,24,29} ou está associada a uma CIA restritiva.²⁵ Na presente investigação, tanto a anatomia da valva aórtica quanto a necessidade de assistência com ECMO mostraram-se como fatores de risco independentes para mortalidade precoce. Curiosamente, em nosso estudo, a atresia valvar aórtica, em comparação com a estenose valvar aórtica, foi fator protetor contra a mortalidade, e o mesmo ocorreu em relação à anatomia valvar mitral.

Além disso, detectamos a necessidade de suporte com ECMO como um importante fator de risco independente para mortalidade precoce. De fato, os pacientes com ECMO tiveram um risco de mortalidade 20 vezes maior do que os pacientes que não precisaram de suporte circulatório mecânico. Infelizmente, não conseguimos isolar nenhum fator preditivo independente para assistência com ECMO, embora estudos anteriores tenham relatado peso ao nascer $<2,5$ kg e maior tempo de CEC como independentemente associados à necessidade de ECMO após a operação de Norwood.³⁰

No presente estudo, a atresia valvar mitral e o tempo prolongado de CEC apareceram como preditores de mortalidade precoce pela análise univariada, mas não foram confirmados como preditores independentes de mortalidade precoce pela análise multivariada. Quando a mortalidade intermediária foi examinada, apenas a anatomia da valva mitral apareceu como fator de risco independente, estando a estenose da valva mitral correlacionada com pior prognóstico em relação à atresia valvar. Tempos prolongados de CEC não foram relatados como preditores de mortalidade no procedimento de Norwood,^{14,16,18} embora alguns estudos tenham relatado valores de p limítrofes.

Dois outros importantes preditores de mortalidade da operação de Norwood estágio I são os volumes cirúrgicos do centro e do cirurgião. Ambas as variáveis foram significativamente

Tabela 6 – Preditores intermediários de mortalidade segundo regressão logística univariada e multivariada

	univariada		multivariada	
	OR (95%CI)	valor p	OR (95%CI)	valor p
Demografia				
Sexo (para homens)	1,719 (0,493-5,991)	0,395	-	-
Peso (por g)	1,000 (0,998-1,001)	0,511	-	-
Idade (por dia)	1,008 (0,986-1,031)	0,457	-	-
Anatomia				
Área total estimada de DSA (por mm ²)	1,010 (0,989-1,031)	0,354	-	-
Valva mitral (atresia vs. estenose)	0,242 (0,062-0,942)	0,041	0,242 (0,062-0,942)	0,041
Valva aórtica (atresia vs. estenose)	0,422 (0,133-1,343)	0,144	0,357 (0,059-2,174)	0,264
Tamanho Asc Ao (por mm)	1,003 (0,723-1,392)	0,984	-	-
Cirurgia				
CEC (por minuto)	1,008 (0,998-1,018)	0,131	1,017 (0,998-1,037)	0,080
Pinçamento aórtico (por min)	0,992 (0,936-1,051)	0,785	-	-
ECMO	3,111 (0,862-11,231)	0,083	3,011 (0,623-14,542)	0,170

DSA: defeito do septo atrial; CEC: circulação extracorpórea; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

associadas aos resultados após o procedimento de Norwood de acordo com o banco de dados de cirurgia cardíaca congênita da STS.³¹ A STS relatou que centros que operam mais de 20 casos por ano e cirurgiões que operam mais de 10 casos por ano apresentam menores taxas de mortalidade. O presente estudo confirma o mesmo fora da América do Norte, já que as baixas taxas de mortalidade aqui relatadas derivam tanto do alto número de casos do centro quanto do cirurgião.

Limitações

Reconhecemos que nosso estudo tem algumas limitações. As análises retrospectivas levaram a perda de dados, pois o registro de informações clínicas estava sendo migrado de manual para digital ao longo do período do estudo. Os resultados podem ter sido afetados negativamente, uma vez que a indicação de ECMO foi mais conservadora e às vezes atrasada no início da série, quando uma equipe interna de ECMO ainda não estava disponível. Consequentemente, o período entre a indicação de ECMO e o início do suporte de ECMO foi muito reduzido mais tarde na série.

Conclusão

O presente estudo relata uma grande coorte brasileira de pacientes com SHCE submetidos ao procedimento de Norwood na era recente. Tivemos uma taxa de sobrevida em 30 dias de 91,3%, que é comparável às maiores taxas de sobrevida relatadas em todo o mundo e uma taxa de sobrevida intermediária de 81,3%. Baixo peso corporal, estenose aórtica (em comparação com atresia aórtica) e necessidade de suporte com ECMO foram preditores independentes de mortalidade em 30 dias, enquanto

anatomia valvar mitral e aórtica, tempo de CEC e suporte com ECMO foram fatores preditivos de mortalidade intermediária. Nenhum fator de risco independente para suporte com ECMO pode ser evidenciado. Estudos futuros visando a mortalidade entre estágios, bem como a mortalidade de outros procedimentos envolvidos na reconstrução paliativa da SHCE, podem fornecer evidências adicionais para a taxa de sobrevida em longo prazo e adicionar outros potenciais fatores preditivos de mortalidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bezerra RF, Pacheco JT, Franchi SM, Castro RM; Obtenção de dados: Pacheco JT, Fittaroni RB, Castro RM; Análise e interpretação dos dados: Pacheco JT, Franchi SM, Silva LF, Silva JP; Análise estatística: Pacheco JT, Silva LF, Silva JP; Redação do manuscrito: Bezerra RF, Pacheco JT, Franchi SM, Fittaroni RB, Silva LF, Silva JP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bezerra RF, Franchi SM, Baumgratz JF, Silva LF, Silva JP.

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. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP. Hypoplastic Left Heart Syndrome: Experience with Palliative Surgery. *Am J Cardiol.* 1980;45(1):87-91. doi: 10.1016/0002-9149(80)90224-6.
2. Ohye RG, Schranz D, D'Udekem Y. Current Therapy for Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Single Ventricle Lesions. *Circulation.* 2016;134(17):1265-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022816.
3. Holst KA, Dearani JA, Said SM, Davies RR, Pizarro C, Knott-Craig C, et al. Surgical Management and Outcomes of Ebstein Anomaly in Neonates and Infants: A Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(3):785-91. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.04.049.
4. Atallah J, Dinu IA, Joffe AR, Robertson CM, Sauve RS, Dyck JD, et al. Two-Year Survival and Mental and Psychomotor Outcomes After the Norwood Procedure: An Analysis of the Modified Blalock-Taussig Shunt and Right Ventricle-to-Pulmonary Artery Shunt Surgical Eras. *Circulation.* 2008;118(14):1410-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741579.
5. Ghanayem NS, Hoffman GM, Mussatto KA, Frommelt MA, Cava JR, Mitchell ME, et al. Perioperative Monitoring in High-Risk Infants After Stage 1 Palliation of Univentricular Congenital Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(4):857-63. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.05.002.
6. Sano S, Ishino K, Kado H, Shiokawa Y, Sakamoto K, Yokota M, et al. Outcome of Right Ventricle-To-Pulmonary Artery Shunt in First-Stage Palliation of Hypoplastic Left Heart Syndrome: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(6):1951-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.055.
7. Silva JP, Fonseca L, Baumgratz JF, Castro RM, Franchi SM, Lianza AC, et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome: The Report of a Surgical Strategy and Comparative Results of Norwood x Norwood-Sano Approach. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2007;22(2):160-8. doi: 10.1590/s0102-76382007000200003.
8. Silva JP, Fonseca L, Baumgratz JF, Castro RM, Franchi SM, Sylos C, et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome: The Influence of Surgical Strategy on Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(3):354-60. doi: 10.1590/s0066-782x2007000300016.
9. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):344-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
10. Ohye RG, Sleeper LA, Mahony L, Newburger JW, Pearson GD, Lu M, et al. Comparison of Shunt Types in the Norwood Procedure for Single-Ventricle Lesions. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1980-92. doi: 10.1056/NEJMoa0912461.
11. Baird CW, Myers PO, Borisuk M, Pigula FA, Emani SM. Ring-Reinforced Sano Conduit at Norwood Stage I Reduces Proximal Conduit Obstruction. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):171-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.08.078.
12. Murtuza B, Stumper O, Wall D, Stickley J, Jones TJ, Barron DJ, et al. The Effect of Morphologic Subtype on Outcomes Following the Sano-Norwood Procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(5):787-93. doi: 10.1093/ejcts/ezs116.
13. Oh TH, Atrip JH, Graddon C, Minogue C, Marcondes L, Finucane K, et al. The New Zealand Norwood Procedure Experience: 22-Year Cumulative Review. *Heart Lung Circ.* 2017;26(7):730-5. doi: 10.1016/j.hlc.2016.10.022.

14. Rudd NA, Frommelt MA, Tweddell JS, Hehir DA, Mussatto KA, Frontier KD, et al. Improving Interstage Survival After Norwood Operation: Outcomes from 10 Years of Home Monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(4):1540-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.038.
15. Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, Berger S, Thomas JP Jr, Ghanayem NS, et al. Phenoxybenzamine Improves Systemic Oxygen Delivery After the Norwood Procedure. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(1):161-8. doi: 10.1016/s0003-4975(98)01266-1.
16. Stasik CN, Gelehrter S, Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ, Ohye RG. Current Outcomes and Risk Factors for the Norwood Procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(2):412-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.030.
17. Sano S, Ishino K, Kawada M, Honjo O. Right Ventricle-Pulmonary Artery Shunt in First-Stage Palliation of Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2004;7:22-31. doi: 10.1053/j.pcsu.2004.02.023.
18. Sano S, Huang SC, Kasahara S, Yoshizumi K, Kotani Y, Ishino K. Risk Factors for Mortality After the Norwood Procedure Using Right Ventricle to Pulmonary Artery Shunt. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):178-86. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.08.027.
19. Griselli M, McGuirk SP, Stümper O, Clarke AJ, Miller P, Dhillon R, et al. Influence of Surgical Strategies on Outcome After the Norwood Procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(2):418-26. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.08.066.
20. Hornik CP, He X, Jacobs JP, Li JS, Jaquiss RD, Jacobs ML, et al. Complications After the Norwood Operation: An Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1734-40. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.100.
21. Graham TP. Risk Factors for Mortality After the Norwood Procedure Using Right Ventricle to Pulmonary Artery Shunt. *Yearbook of Cardiology* 2010;2010:125. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/s0145-4145\(09\)79626-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0145-4145(09)79626-1).
22. McGuirk SP, Stickley J, Griselli M, Stumper OF, Laker SJ, Barron DJ, et al. Risk Assessment and Early Outcome Following the Norwood procedure for Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(5):675-81. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.01.061.
23. Siehr SL, Maeda K, Connolly AA, Tacy TA, Reddy VM, Hanley FL, et al. Mitral Stenosis and Aortic Atresia: A Risk Factor for Mortality After the Modified Norwood Operation in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(1):162-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.056.
24. Cross RR, Haraheh AS, McCarter R, Martin GR; National Pediatric Cardiology Quality Improvement Collaborative. Identified Mortality Risk Factors Associated with Presentation, Initial Hospitalisation, and Interstage Period for the Norwood Operation in a Multi-Centre Registry: A Report from the National Pediatric Cardiology-Quality Improvement Collaborative. *Cardiol Young.* 2014;24(2):253-62. doi: 10.1017/S1047951113000127.
25. Sata S, Sinzobahamya N, Arenz C, Zartner P, Asfour B, Hraska V. Restrictive Atrial Septum Defect Becomes a Risk Factor for Norwood Palliation of Hypoplastic Left Heart Syndrome Only When It Is Combined with Mitral or Aortic Atresia. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(5):354-9. doi: 10.1055/s-0034-1374060.
26. Ghanayem NS, Allen KR, Tabbutt S, Atz AM, Clabby ML, Cooper DS, Eghtesady P, Frommelt PC, Gruber PJ, Hill KD, Kaltman JR, Laussen PC, Lewis AB, et al. Interstage Mortality After the Norwood Procedure: Results of the Multicenter Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(4):896-906. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.020.
27. Riggs KW, Tweddell JS. How Small Is Too Small? Decision-Making and Management of the Small Aortic Root in the Setting of Interrupted Aortic Arch. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2019;22:21-26. doi: 10.1053/j.pcsu.2019.02.004.
28. Ashburn DA, McCrindle BW, Tchervenkov CI, Jacobs ML, Lofland GK, Bove EL, et al. Outcomes After the Norwood Operation in Neonates with Critical Aortic Stenosis or Aortic Valve Atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(5):1070-82. doi: 10.1067/mtc.2003.183.
29. Glatz JA, Fedderly RT, Ghanayem NS, Tweddell JS. Impact of Mitral Stenosis and Aortic Atresia on Survival in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(6):2057-62. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.026.
30. Friedland-Little JM, Hirsch-Romano JC, Yu S, Donohue JE, Canada CE, Soraya P, et al. Risk Factors for Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation Support After a Norwood Operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):266-72. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.051.
31. Hornik CP, He X, Jacobs JP, Li JS, Jaquiss RD, Jacobs ML, et al. Relative Impact of Surgeon and Center Volume on Early Mortality After the Norwood Operation. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1992-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.107.



O Primeiro Estágio da Operação de Norwood no Brasil – Elevamos o Patamar

The First Stage Norwood Operation, in Brazil – The Bar Was Raised

Walter Villela de Andrade Vicente¹ 

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Resultados Precoces do Procedimento de Norwood em um Centro de Referência no Brasil

Os resultados do primeiro estágio da operação de Norwood no Brasil são pouco relatados, provavelmente, por contrastarem demasiadamente com os do mundo desenvolvido.

Contrariamente a esse cenário, nessa edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, o grupo de da Silva apresenta sua experiência em um único centro, com a maior série da operação de Norwood primeiro estágio, na qual foi utilizado suporte adjuvante pós-operatório com oxigenação extracorpórea (ECMO), em nosso país. A sobrevida relatada, de 91,3%, em 30 dias, um excelente resultado cirúrgico, é similar à de algumas instituições internacionais de elite nas quais a ECMO também está disponível.¹

O Rubicão foi cruzado! Parabéns aos autores!

Considerando que a síndrome do coração esquerdo hipoplásico (SCEH) é a mais prevalente e uma das mais desafiadoras formas de ventrículo único, o referido relato repercutirá na comunidade brasileira de cardiologia pediátrica e em seus centros cirúrgicos de referência, no Sistema Único de Saúde (SUS), no setor privado de saúde e no público em geral.

Gostei muito do estudo. Ele inclui uma avaliação retrospectiva de 80 pacientes (privados, n=79; públicos, n=1) operados de 2016 a 2019. No período, o suporte com ECMO foi disponibilizado no hospital, um dos maiores centros de referência em cirurgia cardiovascular do país. O relato é minucioso e os dados, devidamente analisados.

É digno de nota que os autores reconhecem o fato de que os resultados se beneficiaram da experiência acumulada pelo grupo, refinada ao longo do tempo, e que abrange mais de 500 casos. Em outras palavras, estamos olhando para a ponta do iceberg de pacientes acumulados por da Silva.¹

Foi adotado um protocolo de tratamento proativo, incluindo agendamento da hospitalização materna no mesmo centro e parto cesáreo efetivo. Início imediato de infusão de prostaglandina em baixa dose, e realização da operação de 3

a 5 dias mais tarde, coadunam-se com as recomendações de diretriz intrenacional.²

O protocolo cirúrgico incluiu a tática de deixar o tórax aberto e o uso de *shunt* de Sano. É interessante notar que o diâmetro do *shunt* foi reduzido por ligadura com fio 5-0 absorvível, sempre que fosse preciso coibir o fluxo pulmonar excessivo, determinante de instabilidade hemodinâmica. A diálise peritoneal foi implementada na maioria dos bebês.

O suporte com ECMO foi instituído no pós-operatório em 14 dos 80 pacientes (17,5%). Entre os 73 sobreviventes, 13,7% (10 pacientes) necessitaram de ECMO, em comparação com 57,1% (4 pacientes) dos 7 não sobreviventes.

Oito pacientes adicionais morreram no período entre o primeiro estágio e a operação de Glenn, resultando em taxa de sobrevivência inter-estágios de 81,3%. Este resultado também é comparável aos de grandes centros de referência internacionais, onde coexiste uma política alternativa de alta hospitalar seguida de monitoramento domiciliar.³ Considero que a taxa de sobrevivência inter-estágios dos autores fala por si só e deve ser vista como uma diretriz inteligente para equipes que operem pacientes oriundos de áreas distantes.

Embora os autores não tenham comentado a respeito, gostaria de destacar que, se a ECMO não estivesse disponível, a taxa de mortalidade em 30 dias para toda a coorte (80 pacientes), provavelmente, teria caído para 21,25%, ainda assim um resultado muito bom, comparável àqueles dos principais centros internacionais com acesso à ECMO.

Esse resultado hipotético merece consideração. Embora o artigo contenha fortes evidências de que o suporte pós-operatório por ECMO seja recurso salvador de vidas, não se deve subestimar a longa e grande experiência anterior dos autores com a operação de Norwood em primeiro estágio, nem o fato das operações terem sido efetuadas em um dos melhores centros de cardiologia do país.

O leitor deve, pois, perceber que o caminho para o sucesso do grupo de da Silva resultou da associação de habilidade cirúrgica, perseverança, trabalho em equipe, protocolo de tratamento ajustado aos pacientes atendidos, quase todos privados, e acesso à ECMO na Instituição. Que receita!

Cabe mencionar que os resultados com a ECMO, apresentados pelos autores, fornecem alavancagem oportuna para a Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular e outras sociedades correlatas, em seus esforços sustentados na tentativa de incorporar a ECMO ao arsenal do SUS.

O fato é que, na atual era de alocação restrita de recursos, políticas de controle de qualidade e vigilância de resultados cirúrgicos por órgãos reguladores de saúde, o SUS fica atrás de

Palavras-chave

Cardiopatas Congênitas; Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico/cirurgia; Oxigenação por Membrana Extracorpórea – ECMO; Procedimento de Norwood/cirurgia

Correspondência: Walter Villela de Andrade Vicente •

Rua Coqueiros, 151. CEP 14040-100, Ribeirão Preto, SP – Brasil
E-mail: wvcent@fmrp.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220420>

vários outros órgãos congêneres, de outros países da América Latina, no que diz respeito ao provimento de ECMO.

Com a melhoria dos resultados do primeiro estágio da operação de Norwood no Brasil, aqui relatados, anseio pelo momento em que os centros regionais de referência do SUS, que cuidam de bebês com SCEH, passarão a dispor de ECMO, na busca de melhores resultados, em igualdade de condições com o setor privado.

É claro que as dimensões continentais do país, as disparidades regionais e os atuais problemas econômicos,

sociais e geopolíticos exigem comedimento. Nesse sentido, as diretrizes para a oferta de ECMO, pelo SUS, poderão se beneficiar de comitê “ad hoc” com a sábia participação das já referidas Sociedades médicas.

Isso posto, e respeitando outras possíveis estratégias terapêuticas existentes, prevejo que instituições conveniadas à cirurgia cardiovascular pediátrica pelo SUS, de vários estados brasileiros, treinadas e melhor equipadas, com ECMO, reenviarão esforços para obter melhores resultados com a operação de Norwood.

Referências

1. Bezerra RF, Pacheco JT, Franchi SM, Fittaroni RB, Baumgratz JF, Castro RM, et al. Resultados Precoces do Procedimento de Norwood em um Centro de Referência no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(2):282-291.
2. Alphonso N, Angelini A, Barron DJ, Bellsham-Revell H, Blom MA, Brown K, et al. Guidelines for the management of neonates and infants with hypoplastic left heart syndrome: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) Hypoplastic Left Heart Syndrome Guidelines Task Force. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020 Sep 1;58(3):416-99. doi: 10.1093/ejcts/ezaa188.PMID: 32856064
3. Rudd NA, Frommelt MA, Twedell JS, Hehir DA, Mussatto KA, Frontier KD, et al. Improving interstage survival after Norwood operation: outcomes from 10 years of home monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014, 148(4):1540-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.038.



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

A (-)-Carvona Modula a Sinalização de Cálcio Intracelular com Ação Antiarrítmica em Corações de Ratos

(-)-Carvone Modulates Intracellular Calcium Signaling with Antiarrhythmic Action in Rat Hearts

Gilmara Beatriz Andrade da Silva,¹ ^{ORCID} Diego Santos Souza,¹ ^{ORCID} José Evaldo Rodrigues Menezes-Filho,¹ Júlio Alves da Silva-Neto,¹ Jader dos Santos Cruz,² Danilo R. Roman-Campos,³ ^{ORCID} Lucindo José Quintans-Júnior,¹ Carla Maria Lins de Vasconcelos¹ ^{ORCID}

Universidade Federal de Sergipe,¹ São Cristóvão, SE – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais – Instituto de Ciências Biológicas,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A (-)-carvona é um monoterpeno encontrado em óleos essenciais com atividade antioxidante e anti-inflamatória.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi analisar a propriedade antiarrítmica da (-)-carvona no coração de rato e seus efeitos sobre a sinalização de Ca^{+2} intracelular.

Métodos: Os efeitos da (-)-carvona foram avaliados sobre a contratilidade atrial (0,01 – 4 mM) e ventricular (0,5 mM), e no eletrocardiograma (0,5mM). A fração de encurtamento, a corrente de cálcio do tipo L ($I_{Ca,L}$) e a sinalização de Ca^{+2} foram medidas no cardiomiócito isolado (0,5 mM). O efeito antiarrítmico foi avaliado no modelo de arritmia induzida por sobrecarga de cálcio (0,5 mM) (n = 5). Um p < 0,05 foi adotado como nível de significância estatística.

Resultados: No átrio, a (-)-carvona causou inotropismo negativo de maneira concentração-dependente (EC_{50} 0,44 ± 0,11 mM) e diminuiu o inotropismo positivo induzido pelo $CaCl_2$ (0,1 – 8,0 mM) e BAY K8644 (5 - 500 nM), um agonista de canal de cálcio do tipo L. Em coração isolado, a (-)-carvona (0,5mM) reduziu a contratilidade ventricular em 73% e a frequência cardíaca (em 46%), aumentou o Pri (30,7%, tempo desde o início da onda P até a onda R) e o QTc (9,2%, uma medida de despolarização e repolarização dos ventrículos), sem mudar a duração do complexo QRS. A (-)-carvona diminuiu a fração de encurtamento (61%), a ($I_{Ca,L}$) (79%) e o transiente intracelular de Ca^{+2} (38%). Além disso, a (-)-carvona apresentou ação antiarrítmica, identificada pela redução do escore de arritmia (85%) e ocorrência de fibrilação ventricular.

Conclusão: A (-)-carvona reduz a entrada de Ca^{+2} através de canais de Ca^{+2} do tipo L e, assim, diminui a contratilidade cardíaca e o Ca^{+2} intracelular e apresenta promissora atividade antiarrítmica no coração de ratos.

Palavras-chave: Arritmias Cardíacas; Monoterpenos; Ratos.

Abstract

Background: (-)-Carvone is a monoterpene found in essential oils with antioxidant and anti-inflammatory activity.

Objective: The aim of this paper was to analyze the antiarrhythmic property of (-)-carvone in the rat heart and its effects on the intracellular Ca^{2+} signaling.

Methods: The effects of (-)-carvone were evaluated on the ventricular (0.5 mM) and atrial contractility (0.01 – 4 mM) and on electrocardiogram (0.5 mM). Fractional shortening, L-type calcium current ($I_{Ca,L}$) and Ca^{2+} signaling were measured in the isolated cardiomyocyte (0.5 mM). Antiarrhythmic effect was evaluated in arrhythmia model induced by calcium overload (0.5 mM) (n = 5). P < 0.05 was used as the significance level.

Results: In the atrium, (-)-carvone evoked negative inotropism that was concentration-dependent (EC_{50} 0.44 ± 0.11 mM) and decreased the positive inotropism evoked by $CaCl_2$ (0.1 to 8.0 mM) or BAY K8644 (5 to 500 nM), an agonist of L-type Ca^{2+} channel. In isolated heart, (-)-carvone (0.5 mM) promoted reduction of ventricular contractility (73%) and heart rate (46%), increased PRI (30.7%, time from the onset of the P wave until the R wave) and QTc (9.2%, a measure of the depolarization and repolarization of the ventricles) without changing the QRS complex duration. (-)-Carvone decreased the fractional shortening (61%), $I_{Ca,L}$ (79%) and Ca^{2+} intracellular transient (38%). Furthermore, (-)-carvone showed antiarrhythmic action, verified by decrease of the arrhythmia score (85%) and occurrence of ventricular fibrillation.

Correspondência: Carla Maria Lins de Vasconcelos •

Universidade Federal de Sergipe – Fisiologia – Av. Marechal Rondon, s/n. CEP 49000-100, Rosa Elze, São Cristóvão, SE – Brasil

E-mail: carlamlv@hotmail.com

Artigo recebido em 08/06/2021, revisado em 24/10/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210499>

Conclusion: (-)-Carvone decreases Ca^{2+} entry through L-type Ca^{2+} channels, reducing the cardiac contractility and intracellular Ca^{2+} , and, therefore, presenting promising antiarrhythmic activity in the rat hearts.

Keywords: Arrhythmias; Cardiac; Monoterpenes; Rats.

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

Introdução

As arritmias são consideradas um problema sério de saúde pública e são uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo.¹ Entre as principais, batimentos ventriculares prematuros (BVP), taquicardia ventricular sustentada, e fibrilação ventricular são comuns em pacientes com miocardiopatia isquêmica ou não isquêmica.¹ No entanto, os tratamentos com drogas antiarrítmicas geralmente causam respostas pró-arrítmicas adversas ou ausência de melhora na qualidade de vida de indivíduos com arritmias.²

Desde 1970, quando Vaughan-Williams classificou as drogas antiarrítmicas com base em seus mecanismos farmacológicos para bloquear canais iônicos ou receptores específicos, pesquisadores investiram muito tempo e esforço para descobrir novas terapias com um risco mais baixo de efeitos adversos para o paciente.³⁻⁵

Entre as novas terapias, compostos de origem natural têm demonstrado sua capacidade de inibir arritmias cardíacas ventriculares, gerando interesse na comunidade científica. Os terpenos mostraram-se como os principais compostos com atividade antiarrítmica comprovada.⁶⁻⁹ Entre eles, a carvona (*p*-mentha-6,8-dien-2-one) é de particular interesse, dadas suas propriedades já estabelecidas. A carvona é uma cetona pertencente ao grupo dos monoterpenos, e conhecida por sua atividade antioxidante, antimicrobiana, e antifúngica.^{10,11} Parece atuar também sobre canais de sódio dependentes de voltagem nos neurônios, levando a um efeito antiespasmódico.^{12,13} Ainda, a carvona demonstrou um efeito antiespasmódico pela inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem, e uma ação anticâncer sinérgica com a doxorubicina sobre células MCF7, reduzindo sua cardiotoxicidade.¹⁴ Como já foi descrito na literatura, a carvona bloqueia canais de sódio e cálcio, e medicamentos dessa classe têm propriedades antiarrítmicas e cardioprotetoras. Assim, decidimos estudar os efeitos da carvona sobre a regulação do cálcio na célula e sua possível ação antiarrítmica nos corações de ratos.⁹

Embora existam vários estudos sobre a (-)-carvona na literatura científica, em nosso conhecimento, não existem explicações ou hipóteses sobre o mecanismo de ação desse monoterpeno no músculo cardíaco. Portanto, nosso objetivo foi avaliar os possíveis efeitos cardíacos da (-)-carvona, e apresentar uma melhor explicação científica de suas ações no tecido cardíaco que possa servir como base para o desenvolvimento de novos medicamentos de origem natural para o tratamento de arritmias.

Materiais e métodos

Animais

Os experimentos foram conduzidos com ratos machos Wistar (250-300 g) obtidos do biotério da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Em cada procedimento, foram usados cinco

animais.¹⁵ Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa com animais da UFS (protocolo 61/16, 20 de fevereiro de 2017). O manejo dos ratos foi realizado em acordo com os princípios éticos na experimentação animal (NIH publication 86-23, revised 1985; <http://oacu.od.nih.gov/regs/index.htm>).

Avaliação do efeito inotrópico da (-)-carvona

O efeito inotrópico da (-)-carvona foi avaliado no átrio esquerdo dos corações dos ratos imersos em uma câmara contendo solução de Krebs-Henseleit (K-H) (em mM): NaCl 120, KCl 5,4, MgCl_2 1,2, NaHCO_3 27, CaCl_2 1,25, Glicose 10, NaH_2PO_4 2,0 (pH 7,4). O átrio foi mantido a $29^\circ \pm 0,1^\circ\text{C}$, oxigenado (95% O_2 e 5% CO_2), estirado a uma tensão de 5mM e submetido à estimulação de campo (1 Hz, 100 V, 0,5 ms) (Stimulator SD9 GRASS). A força atrial foi registrada utilizando um transdutor de força isométrica (GRASS FT03), e os sinais foram digitalizados (DATAQ DI710, WINDAQ PRO Acquisition). As curvas de dose-resposta da (-)-carvona (0,001 – 4,0 mM) e nifedipina (0,03 – 100 μM , bloqueador de canal de Ca^{+2}) foram obtidas para determinar a resposta contrátil e calcular o EC50. Dimetilsulfóxido (DMSO) 0,5% foi usado como diluente para a (-)-carvona.

Efeitos da (-)-carvona sobre a entrada de cálcio no miocárdio atrial

Para analisar a ação da (-)-carvona sobre a entrada de Ca^{+2} , foram obtidas curvas de dose-resposta de CaCl_2 (0,1 a 8,0 mM) e ($\pm$)-Bay K8644 (5 a 500 nM) no átrio esquerdo no controle e após pré-incubação com (-)-carvona (1 mM) por 15 minutos. Os resultados foram expressos em porcentagens da resposta contrátil máxima do átrio ao CaCl_2 no controle. Em ambos os protocolos, a concentração inicial de CaCl_2 na solução de K-H foi 0,5mM.^{7,16}

Efeitos da (-)-carvona sobre o perfil eletrocardiográfico e pressão do ventrículo esquerdo (PVE)

Após a administração intraperitoneal de heparina (1000 UI) por 15 minutos, os corações foram removidos e preparados em um sistema de perfusão aórtica de fluxo constante (10mL/min). O coração foi perfundido com solução de K-H previamente filtrada (0,45 μm), oxigenado (95% O_2 + 5% CO_2) e mantido a $34 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (Haake F3). Para registrar o eletrocardiograma (ECG), três eletrodos (Ag/AgCl/NaCl 1 M) foram colocados sobre o coração para detectar sinais elétricos. Os sinais foram amplificados e digitalizados (PowerLab 4/35 ADInstrument, EUA). A medida da PVE foi realizada utilizando-se um balão com água (15cm/Hg) introduzido na cavidade do ventrículo esquerdo. Esse aparelho foi acoplado a um transdutor de pressão (MLT0699/A). Os sinais foram amplificados e enviados para um conversor AD (PowerLab 4/35 26

ADInstrument, EUA). O sistema foi calibrado usando uma coluna de mercúrio. Os parâmetros de contração (PVE, tempo para o pico e tempo de relaxamento) foram avaliados em 30 batimentos consecutivos pelo programa LabChart 8.0 Pro Software (ADInstruments, USA) em situação controle e após cinco, 10 e 15 minutos após o início da perfusão com carvona (0,5 mM). O ECG mediu o intervalo PR (PRI – período entre o início da onda P até a onda R), duração do complexo QRS (QRS – período que se estende da onda Q até a onda S), e o intervalo QT (QTi – período entre o início da onda Q até a onda final da onda T). O QTi foi convertido a QTc usando a fórmula de Bazett normalizada para roedores ($QTc-B = QTi/RR/f$), onde f é a duração média do intervalo RR no controle ($f = 271$ ms).

Efeitos da (-)-carvona sobre a fração de encurtamento

Os cardiomiócitos do ventrículo esquerdo e direito foram isolados dos ratos de acordo com o protocolo de Shioya (2007),¹⁷ com algumas modificações. A fração de encurtamento foi avaliada medindo-se a mudança no comprimento celular com um microscópio invertido acoplado a um sistema de detecção de bordas (Ionoptix, EUA). Os cardiomiócitos foram colocados em uma câmara experimental (temperatura ambiente) contendo solução de Tyrode (em mM: NaCl 150, KCl 5,4, $MgCl_2$ 0,5, HEPES 10, Glicose 10, $CaCl_2$ 1,8, pH 7,4). Os cardiomiócitos foram visualizados usando uma câmara (Ionoptix Myocam at 240 Hz) acoplada a um microscópio e um programa de detecção de imagem foi utilizado (Ionoptix Ionwizard 6,3). As mudanças longitudinais nas bordas dos cardiomiócitos foram capturadas pelo sistema de detecção, e os dados gerados foram armazenados e analisados. A fração de encurtamento foi avaliada nas células controles e após incubação com (-)-carvona 0,5mM.

Efeitos da (-)-carvona sobre a corrente de cálcio do tipo L ($I_{Ca,L}$)

Os registros de ‘voltage-clamp’ do grampeamento de voltagem foram obtidos usando um EPC 10.2 (HEK Elektronik, Alemanha). Na configuração de célula inteira, aguardou-se um período de 3-5 minutos para se estabelecer o equilíbrio iônico entre a pipeta e o meio intracelular. Os eletrodos de registro possuíam resistência de 2-3 MΩ. Os cardiomiócitos ventriculares com resistência de série acima de 8 MΩ foram descartados. A composição da solução interna era (em mM): 120 CsCl, 20 TEACl, 5 NaCl, 10 HEPES e 10 EGTA, 1 $MgCl_2$ (pH foi estabelecido em 7,2 usando CsOH), e a solução externa foi composta de (em mM): 150 TEACl, 0,5 $MgCl_2$, 1,8 $CaCl_2$, 10 HEPES e 11 glicose (pH 7,4, com TEAOH). Para avaliar os efeitos agudos de 0,3 e 0,5 mM de (-)-carvona sobre $I_{Ca,L}$, registrou-se um curso temporal do pico da corrente $I_{Ca,L}$ tanto na ausência como após exposição a uma dada concentração de (-)-carvona. Foram aplicados pulsos com potenciais entre -80 mV to -40 mV por 50 ms para inativar quaisquer canais de Na^+ ou do tipo Ca^{+2} remanescentes. Em seguida, foi aplicado um pulso de teste a 0mV por 300ms para medir $I_{Ca,L}$.

Efeitos da (-)-carvona sobre o transiente global de Ca^{+2} intracelular

Os cardiomiócitos do ventrículo direito e esquerdo foram incubados com 10 μM de FLUO4-AM (Molecular Probes, Eugene, OR, EUA) diluídos com DMSO por 30 minutos. As células em seguida foram lavadas com solução de Tyrode (1,8 mM Ca^{+2}) para retirar o excesso de FLUO4-AM. Um sistema confocal (Zeiss GmbH, Jena, Alemanha) com uma objetiva de imersão em óleo (63x) foi usado para análise de imagens fluorescentes confocais. O FLUO4-AM foi excitado a 488nm (laser de argônio) e a intensidade da emissão foi medida a 510 nm. Os cardiomiócitos foram escaneados com uma linha de 512 pixel posicionada ao longo do eixo longitudinal da célula, a cada 1,54 ms. O processamento da imagem digital foi realizada usando uma linguagem de programação IDL (Research Systems, Boulder, CO, EUA).⁹ Os níveis de Ca^{+2} intracelular foram expressos em F/F_0 , onde F_0 indica a fluorescência de repouso. O transiente global de Ca^{+2} intracelular foi registrado no controle e após três minutos de incubação com (-)-carvona 0,5mM à temperatura ambiente.

Efeitos antiarrítmicos da (-)-carvona

Arritmia ex-vivo foi determinada em corações isolados como descrito previamente.¹⁸ Primeiramente, os corações foram perfundidos com solução K-H contendo 1,25 mM de cálcio (grupo controle). Após 20 minutos, os corações foram perfundidos com solução K-H contendo 3,3 mM de cálcio (grupo com cálcio elevado) ou com cálcio +0,5 mM (-)-carvona durante 15 minutos (grupo cálcio elevado + carvona). O ECG foi monitorado por 15 minutos para avaliar a ocorrência de arritmias. As arritmias encontradas foram BVP, taquicardia ventricular (TV) e fibrilação ventricular (FV). O período de 15 minutos de experimento foi dividido em intervalos de três minutos e os escores de arritmia foram adicionados no final, como descrito por Curtis e Walker (1988).^{9,19} Episódios de BVP < 3 eventos/3 minutos foram classificados como escore 0 e > 10 eventos/3 minutos receberam escore 1; 1-5 episódios de TV < 40 s receberam escore 2, e > 5 episódios de TV ou um episódio de FV com duração < 40 s receberam escore 3; 2 - 5 episódios de TV ou FV com duração < 80 s receberam escore 4; > 5 episódios de FV, TV e/ou FV com duração < 160 s receberam escore de 5; TV e/ou FV com duração < 300 s receberam escore de 6, e duração > 300 s escore 5.

Análise estatística

Todos os resultados foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão (DP). O programa GraphPad Prism v.5.0 (GraphPad Software, CA, USA) foi usado para as análises. A normalidade dos dados foi testada usando o teste de Shapiro-Wilk. Os valores médios foram comparados usando a análise de variância (ANOVA) seguida do teste post hoc de Tukey ou teste t não pareado. Um $p < 0,05$ foi usado como nível de significância.

Resultados

A (-)-carvona (0,003 a 4 mM) reduziu a força atrial de maneira concentração-dependente. A Figura 1A

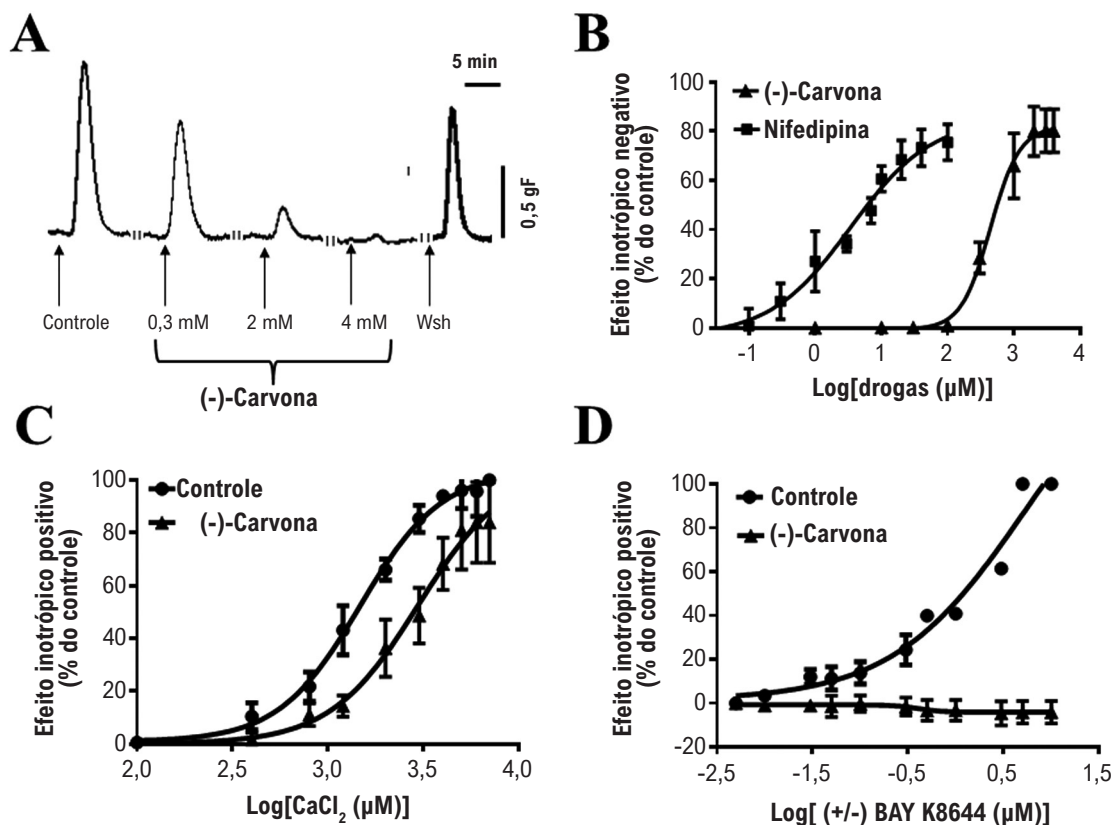


Figura 1 – A (-)-carvona exibiu efeito inotrópico negativo e diminuiu a entrada de cálcio no átrio esquerdo de rato. (A) Traçados experimentais da contração atrial isolada no controle, após incubação com (-)-carvona (0,3, 2 e 4 mM) e washout (Wsh); (B) Curvas de concentração-resposta do inotropismo negativo da (-)-carvona e nifedipina (bloqueador de canal de cálcio); (C) e (D) curvas de concentração-resposta do CaCl₂ e (±)-BAY K8644 na ausência e presença de 1 mM de (-)-carvona, respectivamente (n = 5).

mostra traçados de curvas da concentração atrial isolada em situação controle, com (-) carvona 0,3, 2 e 4 mM, e no washout. Como pode ser visto, 4mM de (-)-carvona reduziram a contratilidade do miocárdio em aproximadamente 96%, e a reversibilidade após o washout foi de aproximadamente 65%. A Figura 1 B mostra uma curva de concentração-resposta do efeito inotrópico negativo da (-)-carvona que apresentou um EC₅₀ de $0,44 \pm 0,11$ mM (n = 5). A nifedipina, usada como controle positivo, apresentou valores de EC₅₀ de $0,0034 \pm 0,0011$ mM (n = 5). O DMSO a 0,5%, usado como diluente, não apresentou efeito sobre a força atrial (dados não apresentados).

Uma vez que a (-)-carvona provocou um efeito inotrópico negativo, decidimos investigar se o canal de cálcio está envolvido em seu mecanismo de ação. Os resultados revelaram que a (-)carvona (1mM) deslocou a curva de concentração-resposta para a direita, aumentando o EC50 do CaCl₂ de $1,46 \pm 0,14$ mM (controle) para $3,17 \pm 0,22$ mM (CaCl₂ + carvona) (Figura 1C, n = 5, p < 0,05). Um dado interessante foi a inibição do inotropismo induzido

pelo (±)-BAY K8644, um agonista do canal de cálcio do tipo L (Figura 1 D).

Nos corações isolados, 0,5mM de (-)-carvona também induziu uma redução na PVE, como pode ser observado nos traçados da Figura 2A (n=5). Uma redução de 73% na PVE foi observada após 15 minutos de perfusão do coração com 0,5mM de (-)-carvona (Figura 2B). A (-)-carvona não alterou o tempo para o pico (Figura 2C), mas reduziu significativamente o tempo de relaxamento (24%) após 15 minutos de perfusão com (-)-carvona (Figura 2D).

A Figura 3A apresenta traçados ecocardiográficos representativos da situação controle após 15 minutos de perfusão com 0,5mM de (-)-carvona e washout. Como pode ser observado, a (-)-carvona diminuiu a frequência cardíaca (n=5, Figura 3B) e aumentou tanto o PRi como o QT_i (n=5, Figura 3C e D), sem mudar a duração do complexo QRS (Figura 3E).

A Figura 4A apresenta registros da contratilidade celular na situação controle (painel superior) e após perfusão com 0,5mM de (-)-carvona (painel inferior), mostrando a redução

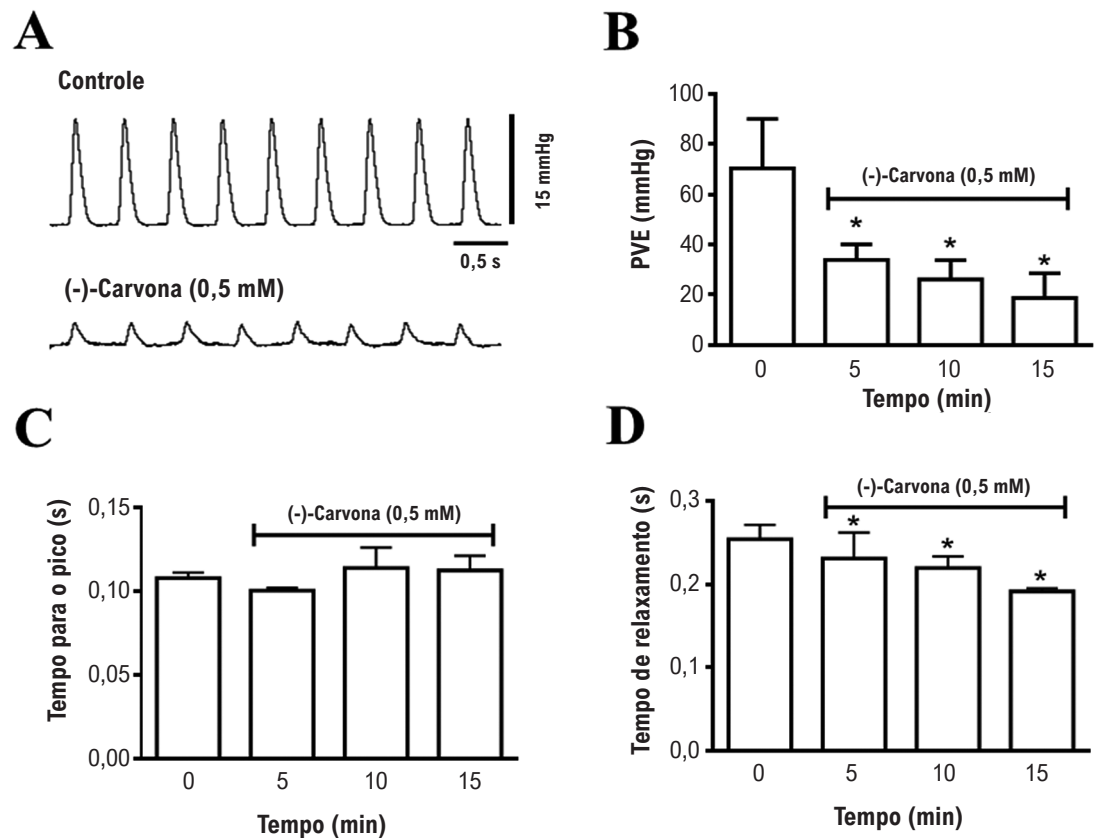


Figura 2 – Efeitos da (-)-carvona sobre a contratilidade no coração de rato isolado. (A) registros da pressão do ventrículo esquerdo (PVE) no controle (painel superior) e com 0,5 mM de (-)-carvona (painel inferior); (B) PVE; (C) tempo para o pico; e (D) tempo de relaxamento ($n = 5$, $*p < 0,05$).

na fração de encurtamento nos cardiomiócitos. As médias dos resultados mostraram redução da fração de encurtamento após incubação com (-)-carvona ($n=5$, Figura 4B). Ainda, a (-)-carvona reduziu tanto o tempo para o pico como o tempo de relaxamento em 50% (Figuras 4C e D).

Considerando o papel principal dos canais de Ca^{+2} do tipo L no controle da contração cardíaca, usamos o teste de grampeamento de voltagem (técnica de *patch-clamp*) para testar se a (-)-carvona afetaria a $I_{Ca,L}$ nos cardiomiócitos dos ventrículos. A Figura 5A mostra registros de $I_{Ca,L}$ das fases de despolarização (300ms) de -40 a 0mV na situação controle e com 0,5mM de (-)-carvona. A Figura 5B ilustra a progressão da $I_{Ca,L}$ ao longo do tempo, mostrando redução da $I_{Ca,L}$ após incubação com (-)-carvona. A média de redução do pico de $I_{Ca,L}$ induzida pela (-)-carvona foi de 79% ($n=4$, 10 células, Figura 5C). O efeito de 0,3mM de (-)-carvona sobre a $I_{Ca,L}$ também foi avaliado, e se observou uma redução de 43% na $I_{Ca,L}$ (dados não apresentados). Concluímos que a (-)-carvona inibe os canais de Ca^{+2} do tipo L, e que esse efeito pode contribuir para seu efeito inotrópico negativo evidenciado nos tecidos dos átrios e ventrículos.

Com base nesses resultados, buscamos avaliar o transiente de cálcio intracelular em cardiomiócitos ventriculares imersos com FUO4-AM. A Figura 5D (esquerda) mostra as imagens obtidas usando microscopia confocal do transiente de cálcio intracelular no controle e após pré-incubação com 0,5mM de (-)-carvona. Observou-se que a fluorescência do cálcio, mostrada em verde, foi reduzida com (-)-carvona. A Figura 5D (à direita) mostra traçados representativos do transiente de cálcio intracelular no controle e com (-)-carvona. A Figura 5E apresenta a fluorescência do cálcio como razão F/F_0 , a qual foi reduzida após incubação com (-)-carvona ($n=5$). O pré-tratamento dos cardiomiócitos com (-)-carvona acelerou o tempo de decaimento em 50% (Figura 5G), enquanto que o tempo para pico do transiente de Ca^{+2} (Figura 5F) não foi alterado.

Uma vez que os bloqueadores de canais de cálcio apresentam efeitos antiarrítmicos, decidimos investigar se a (-)-carvona apresentaria essa propriedade. O efeito antiarrítmico da (-)-carvona foi avaliado em um modelo de arritmia induzido pela sobrecarga de cálcio. Três tipos de arritmias foram observados nos corações perfundidos com alta concentração de cálcio: BVP, TC e FV (Figura 6A). Como observado na

Artigo Original

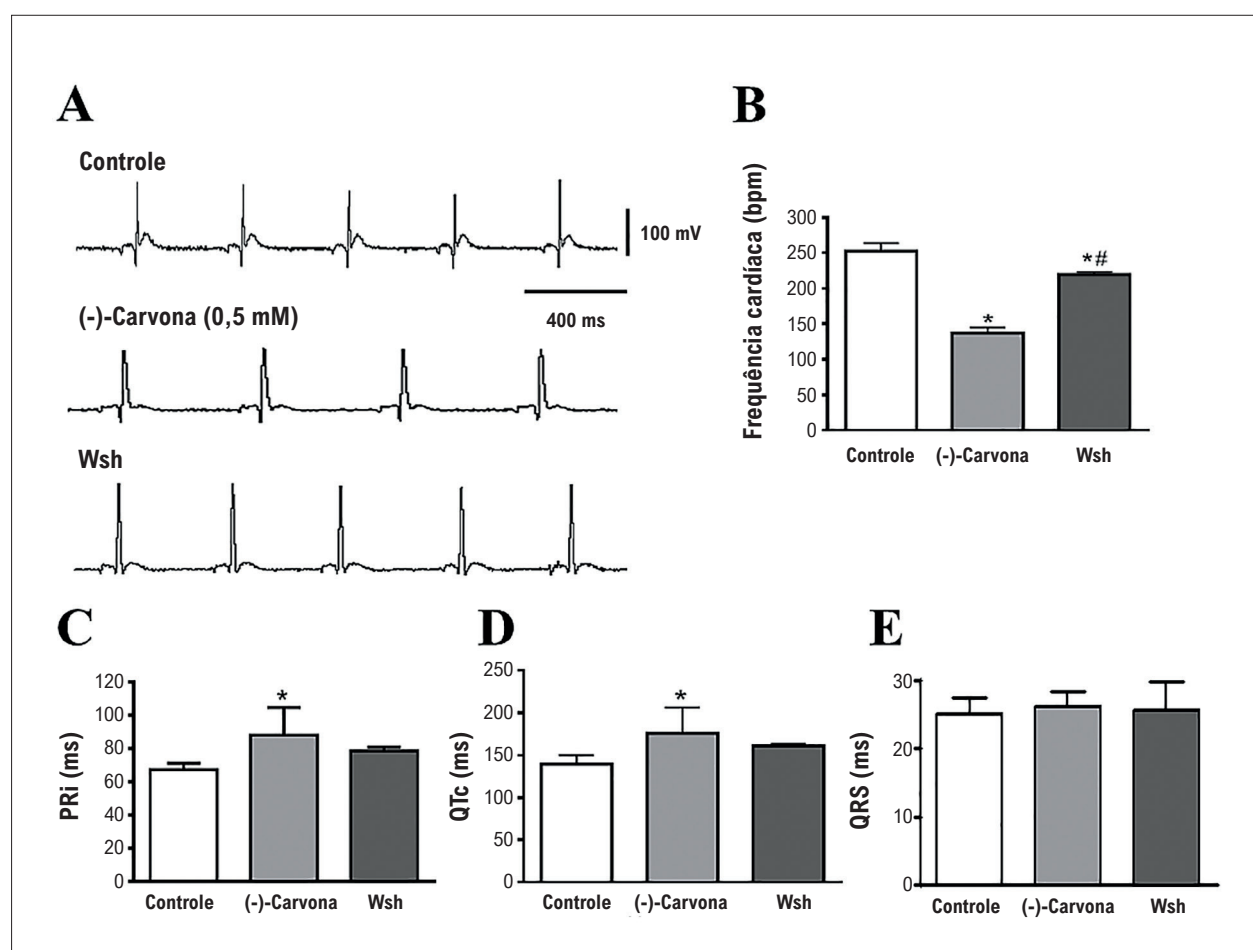


Figura 3 – Efeitos da carvona sobre o perfil eletrocardiográfico no coração de rato isolado. (A) Registros eletrocardiográficos no controle, com 0,5 mM de (-)-carvona como washout (Wsh), (B) Frequência cardíaca; (C) intervalo PR (Pri), (D) intervalo QTc e (E) duração do complexo QRS ($n = 5$, $*p < 0,05$ vs controle e $\#p < 0,05$ vs (-)-carvona).

Figura 6B, a (-)-carvona reduziu significativamente o escore de arritmia ($n=5$). Além disso, nossos resultados mostraram que nos corações submetidos à cálcio elevado e perfusão simultânea com (-)-carvona, a gravidade das arritmias foi menor, uma vez que a ocorrência de FV diminuiu de 34% (cálcio elevado) para 8%. Ainda, os corações perfundidos com (-)-carvona apresentaram principalmente BVP, considerada uma arritmia de menor gravidade.

Discussão

Nossos resultados mostraram a capacidade do monoterpeno (-)-carvona em reduzir a força atrial de corações de ratos de maneira concentração-dependente, o que foi parcialmente reversível após a lavagem. A (-)-carvona mostrou baixa potência em comparação à nifedipina, um clássico bloqueador de canal de Ca^{+2} tipo L. Sabe-se que a força contrátil é dependente da concentração de Ca^{+2} citoplasmático livre, e que a entrada de Ca^{+2} através de canais de Ca^{+2} do tipo L é essencial para estimular a liberação de cálcio induzida pelo cálcio do retículo sarcoplasmático (RS). Esse mecanismo é muito importante por regular a força do miocárdio.

Assim, decidimos investigar se havia uma correlação entre a redução da força atrial e uma diminuição na entrada de Ca^{+2} no mecanismo de ação da (-)-carvona. Nossos resultados mostraram que a (-)-carvona reduziu a entrada de Ca^{+2} ao prejudicar a resposta inotrópica positiva tanto para Ca^{+2} como para Bay K 8644, um agonista dos canais de Ca^{+2} do tipo L. O bloqueio do canal de Ca^{+2} promovido pela (-)-carvona foi provavelmente o responsável pela diminuição da força atrial observada em nossos experimentos. Em músculos lisos, a carvona apresenta efeito antiespasmódico; ela reduziu a contração induzida por alta concentração de K^+ e foi quase 100 vezes mais potente que o verapamil, um bloqueador de canal de cálcio.^{13,20}

A capacidade dos terpenos em bloquear o canal de Ca^{+2} foi observada tanto no músculo liso como no músculo cardíaco.²¹ Os monoterpenos podem modular a função dos canais iônicos dependentes de voltagem e dependentes de ligantes.^{22,23} Assim, esses compostos são úteis em prevenir doenças cardiovasculares, tais como arritmia e hipertensão. Em relação ao sistema cardiovascular, monoterpenos tais como rotundifolona,²⁴ terpineol,²⁵ timol,²³ e carvacrol²³ atuam como bloqueadores de canal de cálcio.

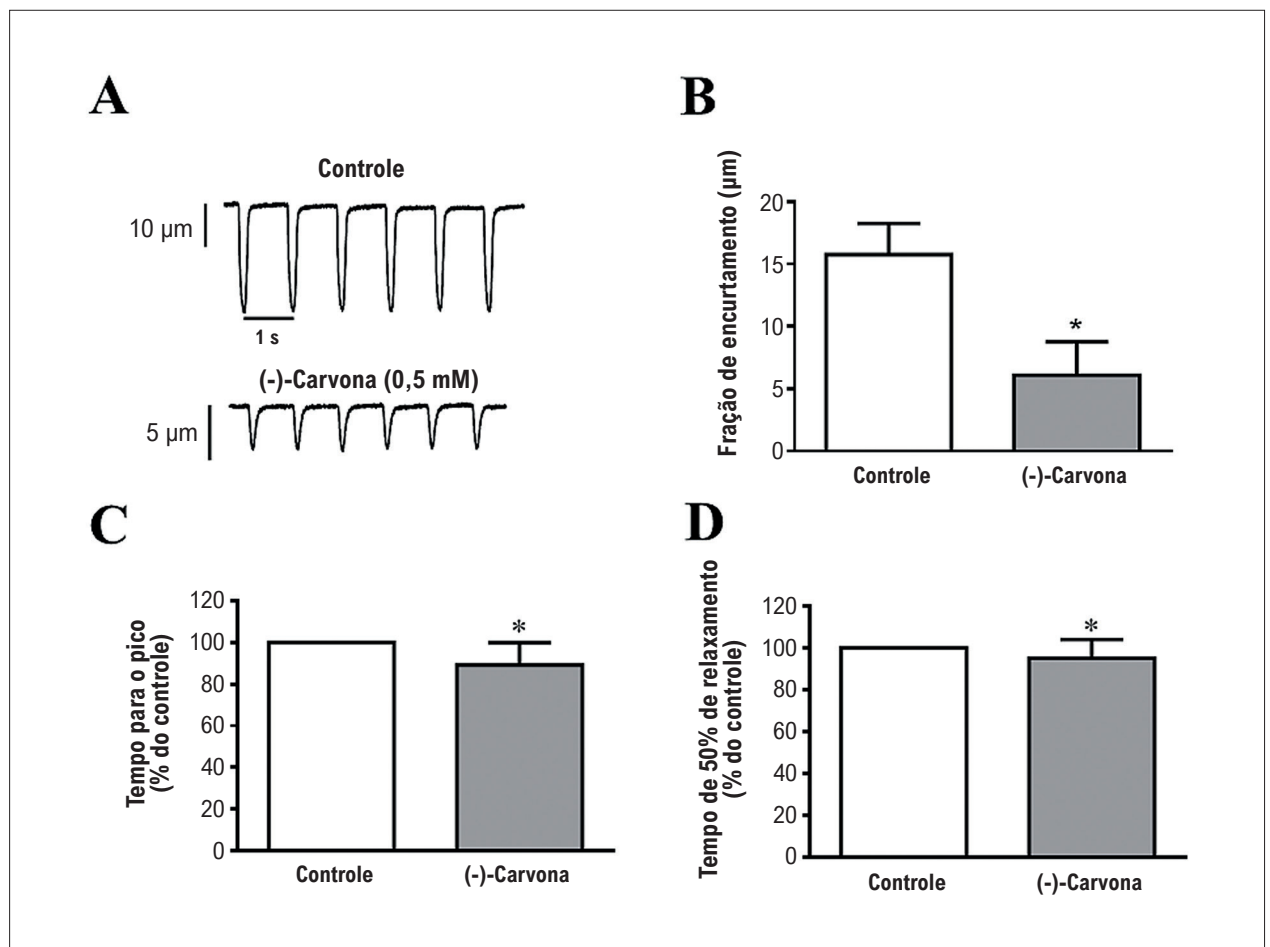


Figura 4 – Efeitos da (-)-carvona sobre a fração de encurtamento no cardiomiócito ventricular isolado. (A) registro da fração de encurtamento no controle (painel superior) e após incubação com 0,5mM de (-) carvona (painel inferior); (B) fração de encurtamento no controle e (-)-carvona; (C) tempo para o pico; (D) tempo para relaxamento de 50% (n=5, *p<0,05).

Também foi demonstrado que em cardiomiócito isolado, R(+)-pulegona,¹⁶ geraniol,⁶ nerol,⁷ farnesol⁹ e (-)-mentol²⁶ bloquearam o canal de Ca^{+2} do tipo L.

O bloqueio dos canais de Ca^{+2} pode induzir alterações eletrofisiológicas importantes, como uma diminuição da condução elétrica no coração e da frequência cardíaca. Assim, nós investigamos se a (-)-carvona poderia induzir alterações fisiológicas no coração. Realizamos experimentos com corações isolados para registrar simultaneamente a PVD e perfis eletrocardiográficos. A (-)-carvona promoveu uma diminuição na PVD, o que corrobora nossos resultados obtidos no átrio esquerdo isolado, discutido anteriormente, bem como uma redução na frequência cardíaca. Como se sabe, a frequência cardíaca é usualmente controlada pelo marcapasso primário do coração, o nó sinusal. As células do nó sinusal têm a propriedade de automaticidade como resultado de despolarização gradual durante a diástole elétrica (despolarização diastólica lenta). Uma lenta despolarização diastólica e a fase da despolarização do potencial de ação do marcapasso são processos fundamentais para a formação de impulso elétrico do nó sinusal. Esses fenômenos estão ligados à entrada de Ca^{+2} pelo sarcolema; uma redução

no influxo pode induzir a dissociação eletromecânica do miocárdio e bradicardia.²⁷ A corrente iônica provavelmente afetada, e responsável pela diminuição da frequência cardíaca, é a $\text{I}_{\text{Ca,L}}$. O efeito da (-)-carvona sobre o influxo de cálcio promoveu uma redução na frequência cardíaca e um aumento na duração do intervalo PRi, indicativo de bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Nesse bloqueio, há um atraso na transmissão de impulso elétrico dos átrios para os ventrículos, aumentando o período refratário do miocárdio. Outras substâncias que promovem esse bloqueio são betabloqueadores, glicosídeos cardíacos, e drogas que aumentam a atividade colinérgica.²⁸

Também foi observado que a (-)-carvona aumentou o intervalo QTc, que reflete o período necessário para a despolarização e a repolarização ventricular ocorrer, *i.e.*, um parâmetro indireto para estimar a duração do potencial de ação ventricular. O prolongamento do QTc pode ocorrer devido ao bloqueio dos canais de potássio.^{6,9} Agentes antiarrítmicos da classe III são bloqueadores de canais de potássio que prolongam a duração do potencial de ação aumentando o período refratário dos tecidos atrial, nodal e ventricular. Um aumento no período refratário das células

Artigo Original

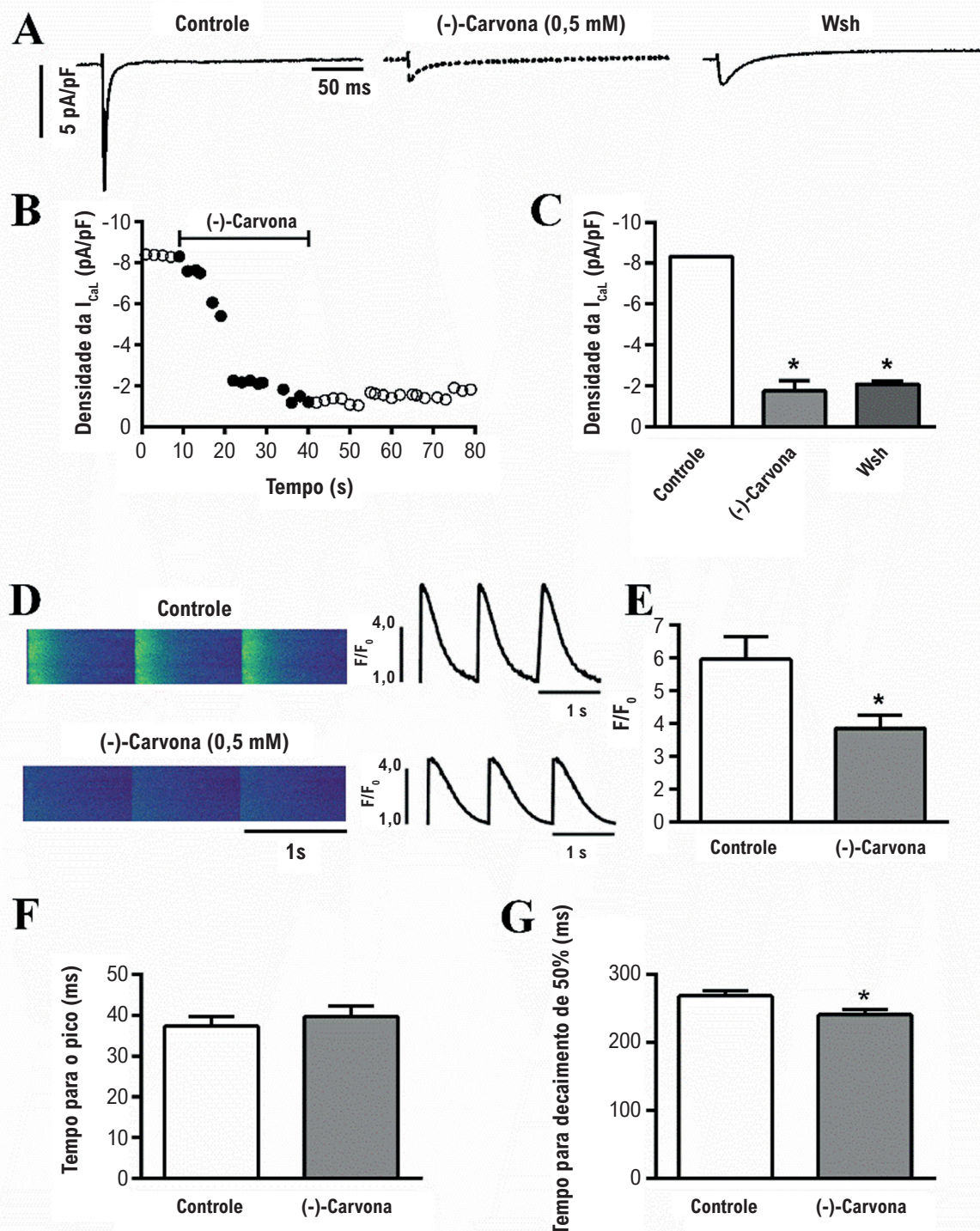


Figura 5 – Efeitos da (-)-carvona sobre a corrente de cálcio do tipo L ($I_{Ca,L}$) e transiente de cálcio intracelular no cardiomiócitos ventricular isolado. (A) registros típicos de $I_{Ca,L}$ no controle, durante a perfusão com 0,5 mM (-)-carvona e washout (Wsh) efeito da (-)-carvona sobre $I_{Ca,L}$ ao longo do tempo. Cada símbolo indica a amplitude líquida da $I_{Ca,L}$ medida a cada 10 s no potencial de membrana 0mV sob condições controle (círculos abertos), durante a exposição a 0,5mM de (-)-carvona (círculos pretos), a após Wash (círculos abertos); (C) resumo dos efeitos da (-)-carvona sobre a densidade da $I_{Ca,L}$ (pA/pF); (D) imagens (esquerda) e traçados representativos (direita) do transiente de cálcio intracelular no controle (painel superior) e após incubação com 0,5 mM de (-)-carvona (painel inferior), (E) média de pico de transiente de cálcio (F/F_0); (F) tempo para o pico do transiente e (G) tempo para decaimento de 50% de transiente de cálcio (n=4,5, *p<0,05 vs. controle; # p < 0,05 vs (-)-carvona).

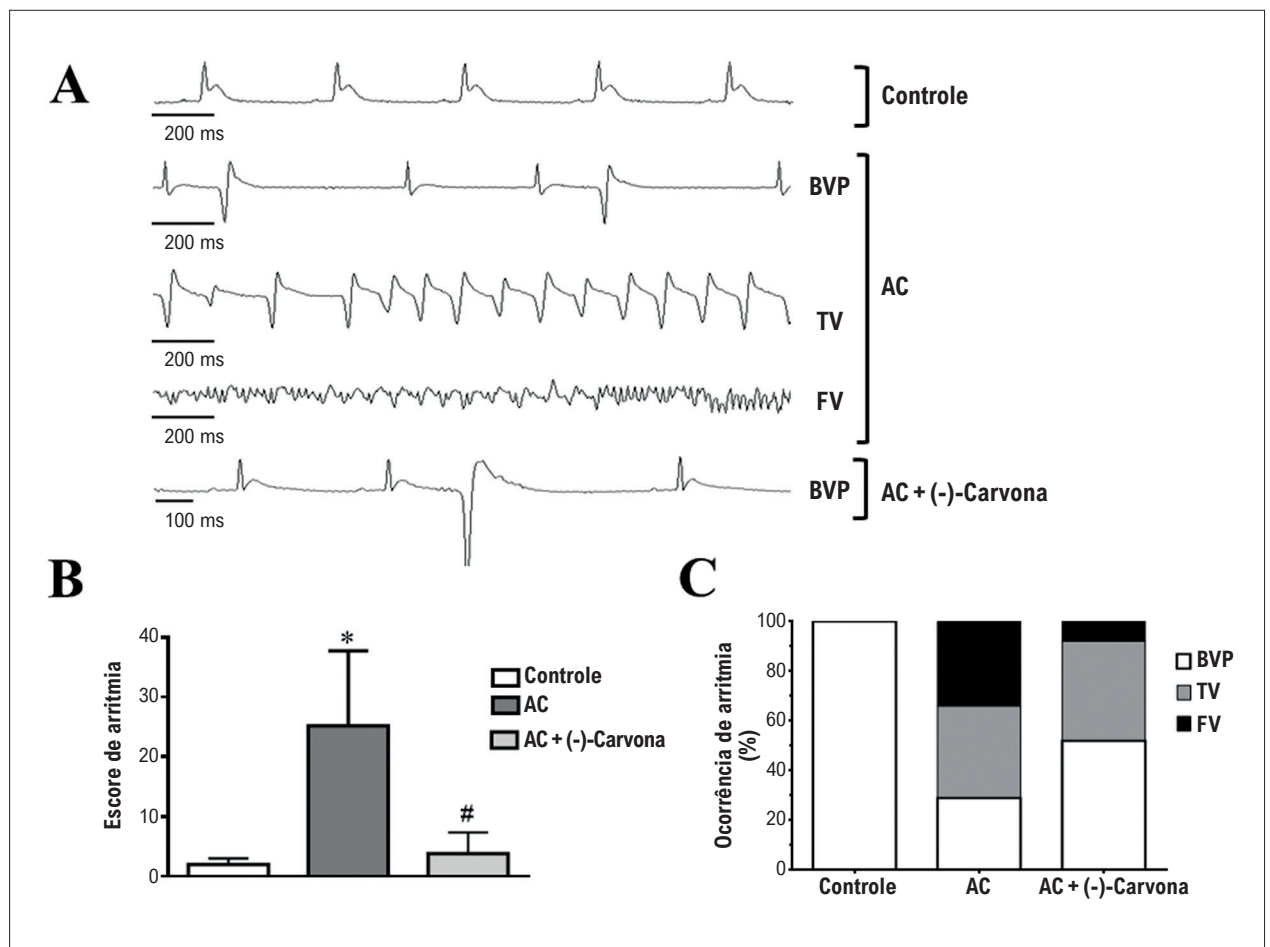


Figura 6 – Efeito antiarrítmico da (-)-carvona no modelo de arritmia induzida por sobrecarga de cálcio. (A) eletrocardiogramas representativos no controle, com alta concentração de cálcio (AC) e AC mais (-)-carvona, mostrando as seguintes arritmias: batimentos ventriculares prematuros (BVP), taquicardia ventricular (TV) e fibrilação ventricular (FV); (B) escore de arritmia e (C) ocorrência de arritmia (n=5, *p<0,05 vs. controle e #p < 0,05 vs AC).

atriais é de grande importância no tratamento de taquiarritmia atrial.²⁹ A amiodarona, um bloqueador de múltiplos canais, é considerada uma das drogas antiarrítmicas mais efetivas, sendo amplamente prescrita. Contudo, o uso desses medicamentos em longo prazo tem sido associado à ocorrência de torsades de pointes³⁰ e de efeitos adversos.²⁹

Em cardiomiócitos ventriculares isolados, 0,5mM de (-)-carvona reduziu a fração de encurtamento e acelerou o tempo de relaxamento, conforme foi também observado no coração isolado. Sabe-se que a força contrátil do músculo cardíaco depende da concentração de Ca^{+2} livre no citoplasma, e a entrada de Ca^{+2} através de canais de Ca^{+2} do tipo L é essencial para a liberação de cálcio dependente de cálcio do RS. Assim, o teste de grameamento de voltagem foi realizado para testar se a (-)-carvona afeta a $I_{\text{Ca,L}}$. Os resultados mostraram que a (-)-carvona reduziu significativamente a $I_{\text{Ca,L}}$ no cardiomiócito ventricular. Uma vez que a (-)-carvona reduz a $I_{\text{Ca,L}}$, é razoável pensar que esse monoterpene afetaria profundamente a liberação de Ca^{+2} do RS. Nossos resultados mostraram que a (-)-carvona também afetou a amplitude do transiente de Ca^{+2} e acelerou o tempo

de decaimento de 50%. Sabe-se que o relaxamento do músculo cardíaco é amplamente determinado pela recaptação de Ca^{+2} pelo retículo sarco(endo)plasmático Ca^{2+} -ATPase (SERCA2a) e por outra proteína de transporte tais como os trocadores de $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) e membrana plasmática Ca^{2+} ATPase (PMCA).¹⁷ Assim, a diminuição do Ca^{+2} citosólico pode estar associada com a ativação de algumas dessas vias.

A nifedipina (10 μM), um bloqueador de canal de cálcio do tipo L, reduziu a amplitude do Ca^{+2} transiente em 79% em miócitos do ventrículo de rato neonatos.²⁴ O bloqueio produzido pela nifedipina (1 μM) foi totalmente reversível após o washout com solução padrão.³¹ Nossos resultados indicam que a (-)-carvona é um bloqueador de canal de Ca^{+2} , similar à nifedipina, mas o efeito sobre a $I_{\text{Ca,L}}$ foi irreversível na presença de (-)-carvona (500 μM). Segundo Vaughan-Williams (1970), os bloqueadores de canal de cálcio pertencem à classe IV de antiarrítmicos, e são amplamente utilizados na prática clínica.^{32,33}

Uma vez que a (-)-carvona reduz a entrada de cálcio sarcolemal, nós investigamos sua possível atividade

antiarrítmica e observamos uma drástica redução ao longo do tempo em eventos como FV em um modelo *ex vivo* de sobrecarga de cálcio. De fato, nossos resultados mostraram que a (-)-carvona apresentou um bom efeito antiarrítmico, confirmado por uma redução nos escores de arritmia e redução na ocorrência de fibrilação atrial, considerada um tipo mais grave de arritmia. Sabe-se que as substâncias ativas oriundas de plantas podem apresentar propriedades antiarrítmicas importantes,³⁴ com grande potencial para serem usadas como agentes antiarrítmicos em estudos clínicos e pré-clínicos. Podemos citar, por exemplo, os terpenos geraniol, nerol, D-limoneno e farnesol que inibiram canais de Ca^{+2} do tipo L e apresentaram atividade antiarrítmica.⁶⁻⁹ Embora muitos estudos experimentais mostraram que os terpenos exercem efeitos antiarrítmicos, esses compostos não são ainda usados na clínica. Além do efeito antiarrítmico, a (-)-carvona também mostrou um efeito cardioprotetor contra a cardiotoxicidade induzida por doxorubicina *in vivo* e potencializou sua toxicidade anticâncer *in vitro*.¹⁴ Esses efeitos cardioprotetores fazem a carvona uma molécula promissora na prática clínica.

Limitações do estudo

Este estudo revelou que a (-)-carvona reduz a corrente de cálcio do tipo L, induz efeito inotrópico negativo, e tem efeitos antiarrítmicos no coração de ratos. Porém, podemos apontar também algumas limitações, como a falta de avaliação dos efeitos antiarrítmicos da (-)-carvona, em um modelo *in vivo* de arritmia e outros modelos *in vitro* que indiretamente geram uma sobrecarga de cálcio. Outra limitação deste estudo foi o fato de não termos avaliado os efeitos da carvona sobre outros canais importantes para a excitação cardíaca, tampouco sua ação sobre a SERCA2a . Ainda, há outras limitações, incluindo implicações toxicológicas do uso agudo e em longo prazo da carvona, sua metabolização e farmacodinâmica.

Conclusão

Podemos concluir que a (-)-carvona diminuiu a corrente de cálcio do tipo L e o transiente de cálcio intracelular no miocárdio, promovendo uma redução na contratilidade atrial e ventricular. Em corações de ratos isolados, a (-)-carvona causou uma diminuição nas taxas cardíacas e aumento em intervalos PR, característica de bloqueadores de canais de cálcio. Ainda, observou-se uma redução

significativa da gravidade das arritmias, como fibrilação ventricular em corações submetidos à perfusão com carvona. A (-)-carvona é, portanto, uma substância natural altamente promissora em relação ao desenvolvimento de novas drogas antiarrítmicas.

Agradecimentos

Este estudo recebeu apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). JSC (processo #312474/2017-2), DRC (FAPESP processo #2019/21304-4), bolsistas CNPq. DSS é bolsista da FAPESP (#2019/18918-0), JERMF é bolsista do CNPq e JASN é bolsista da CAPES.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva GBA, Souza DS, Silva-Neto JA, Cruz JS, Quintans-Júnior LJ, Vasconcelos CML; Obtenção de dados: Silva GBA, Souza DS, Menezes-Filho JER, Silva-Neto JA, Roman-Campos DR, Quintans-Júnior LJ; Análise e interpretação dos dados: Silva GBA, Souza DS, Menezes-Filho JER, Silva-Neto JA, Cruz JS, Roman-Campos DR, Vasconcelos CML; Análise estatística: Silva GBA, Souza DS, Menezes-Filho JER, Vasconcelos CML; Redação do manuscrito: Vasconcelos CML; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza DS, Silva-Neto JA, Cruz JS, Roman-Campos DR, Quintans-Júnior LJ, Vasconcelos CML.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por CNPq, CAPES, FAPEMIG e FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Gilmara Beatriz Andrade da Silva pela Universidade Federal de Sergipe.

Referências

1. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHR/APHRS Expert Consensus Statement on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):2-154. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.03.002.
2. Fishman GL. Drug-Induced Arrhythmias, Precision Medicine, and Small Data. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(4):e005208. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005208.
3. Benchimol A, Desser KB. New Drugs for Treating Cardiac Arrhythmias. *Postgrad Med*. 1981;69(1):77-84. doi: 10.1080/00325481.1981.11715649.
4. Chia KKM, Kanagaratnam L, Hellestrand K, Kowey P, Whalley D. Pharmacological Therapy for Ventricular Arrhythmias: A State-of-the-Art Review. *Heart Lung Circ*. 2019;28(1):49-56. doi: 10.1016/j.hlc.2018.10.002.
5. Ganjehei L, Massumi A, Nazeri A, Razavi M. Pharmacologic Management of Arrhythmias. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(4):344-9.
6. Menezes-Filho JE, Gondim AN, Cruz JS, Souza AA, Santos JN, Conde-Garcia EA, et al. Geraniol Blocks Calcium and Potassium Channels in the Mammalian Myocardium: Useful Effects to Treat Arrhythmias. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(6):534-44. doi: 10.1111/bcpt.12274.

7. Menezes-Filho JER, Souza DS, Santos-Miranda A, Cabral VM, Santos JNA, Cruz JDS, et al. Nerol Attenuates Ouabain-Induced Arrhythmias. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:5935921. doi: 10.1155/2019/5935921.
8. Nascimento GAD, Souza DS, Lima BS, Vasconcelos CML, Araújo AAS, Durço AO, et al. Bradycardic and Antiarrhythmic Effects of the D-Limonene in Rats. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(5):925-32. doi: 10.5935/abc.20190173.
9. Souza DS, Menezes-Filho JER, Santos-Miranda A, Jesus ICG, Silva Neto JA, Guatimosim S, et al. Calcium Overload-induced Arrhythmia is Suppressed by Farnesol in Rat Heart. *Eur J Pharmacol*. 2019;859:172488. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172488.
10. Elmastaş M, Dermirtas I, Isildak O, AboulEnein HY. Antioxidant Activity of S-Carvone Isolated from Spearmint (*Mentha Spicata* L. Fam Lamiaceae). *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol*. 2006;29(10):1465-75. doi: 10.1080/10826070600674893
11. Moro, I. J. et al. Evaluation of antimicrobial, cytotoxic and chemopreventive activities of carvone and its derivatives. *Braz. J. Pharm. Sci*. 2017;53(4): e00076. doi: 10.1590/s2175-97902017000400076.
12. Nogoceke FP, Barcaro IM, Sousa DP, Andreatini R. Antimanic-like Effects of (R)-(-)-carvone and (S)-(+)-carvone in Mice. *Neurosci Lett*. 2016;619:43-8. doi: 10.1016/j.neulet.2016.03.013.
13. Souza FV, Rocha MB, Souza DP, Marçal RM. (-)-Carvone: Antispasmodic Effect and Mode of Action. *Fitoterapia*. 2013;85:20-4. doi: 10.1016/j.fitote.2012.10.012.
14. Abbas MM, Kandil YI, Abbas MA. R(-)-carvone Attenuated Doxorubicin Induced Cardiotoxicity In Vivo and Potentiated Its Anticancer Toxicity In Vitro. *Balkan Med J*. 2020;37(2):98-103. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.7.117.
15. Curtis MJ, Alexander S, Cirino G, Docherty JR, George CH, Gienbycz MA, et al. Experimental Design and Analysis and their Reporting II: Updated and Simplified Guidance for Authors and Peer Reviewers. *Br J Pharmacol*. 2018;175(7):987-93. doi: 10.1111/bph.14153.
16. Cerqueira SV, Gondim AN, Roman-Campos D, Cruz JS, Passos AG, Lauton-Santos S, et al. R(+)-pulegone Impairs Ca²⁺ homeostasis and Causes Negative Inotropism in Mammalian Myocardium. *Eur J Pharmacol*. 2011;672(1-3):135-42. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.09.186.
17. Shioya T. A Simple Technique for Isolating Healthy Heart Cells from Mouse Models. *J Physiol Sci*. 2007;57(6):327-35. doi: 10.2170/physiolsci.RP010107.
18. Zhou P, Zhang SM, Wang QL, Wu Q, Chen M, Pei JM. Anti-arrhythmic Effect of Verapamil is Accompanied by Preservation of cx43 Protein in Rat Heart. *PLoS One*. 2013;8(8):e71567. doi: 10.1371/journal.pone.0071567.
19. Curtis MJ, Walker MJ. Quantification of Arrhythmias Using Scoring Systems: an Examination of Seven Scores in an In Vivo Model of Regional Myocardial Ischaemia. *Cardiovasc Res*. 1988;22(9):656-65. doi: 10.1093/cvr/22.9.656.
20. Bers DM. Cardiac Excitation-contraction Coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198-205. doi: 10.1038/415198a.
21. Silva-Filho JC, Oliveira NN, Arcanjo DD, Quintans-Júnior LJ, Cavalcanti SC, Santos MR, et al. Investigation of Mechanisms Involved in (-)-borneol-induced Vasorelaxant Response on Rat Thoracic Aorta. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110(2):171-7. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00784.x.
22. Oz M, El Nebrisi EG, Yang KS, Howarth FC, Al Kury LT. Cellular and Molecular Targets of Menthol Actions. *Front Pharmacol*. 2017;8:472. doi: 10.3389/fphar.2017.00472.
23. Peixoto-Neves D, Silva-Alves KS, Gomes MD, Lima FC, Lahlou S, Magalhães PJ, et al. Vasorelaxant Effects of the Monoterpenic Phenol Isomers, Carvacrol and Thymol, on Rat Isolated Aorta. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(3):341-50. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00768.x.
24. Guedes DN, Silva DF, Barbosa-Filho JM, Medeiros IA. Calcium Antagonism and the Vasorelaxation of the Rat Aorta Induced by Rotundifolone. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(12):1881-7. doi: 10.1590/s0100-879x2004001200014.
25. Khaleel C, Tabanca N, Buchbauer G. α -Terpineol, a Natural Monoterpene: A Review of its Biological Properties. *Open Chem*. 2018;16(1):349-61. doi: 10.1515/chem-2018-0040.
26. Baylie RL, Cheng H, Langton PD, James AF. Inhibition of the Cardiac L-type Calcium Channel Current by the TRPM8 Agonist, (-)-menthol. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(5):543-50.
27. Lipsius SL, Hüser J, Blatter LA. Intracellular Ca²⁺ Release Sparks Atrial Pacemaker Activity. *News Physiol Sci*. 2001;16:101-6. doi: 10.1152/physiolonline.2001.16.3.101.
28. Zhou Q, Xiao J, Jiang D, Wang R, Vembaiyan K, Wang A, et al. Carvedilol and its New Analogs Suppress Arrhythmogenic Store Overload-induced Ca²⁺ Release. *Nat Med*. 2011;17(8):1003-9. doi: 10.1038/nm.2406.
29. Mehraein, F. A Review on Amiodarone as an Antiarrhythmic Drug. *Abnorm. Heart Rhythms*. 2015; 96:1593-600. doi: 10.1136/hrt.2008.152652.
30. Tisdale JE. Drug-induced QT Interval Prolongation and Torsades de Pointes: Role of the Pharmacist in Risk Assessment, Prevention and Management. *Can Pharm J (Ott)*. 2016;149(3):139-52. doi: 10.1177/1715163516641136.
31. Wang F, Koide M, Wellman GC. Nifedipine Inhibition of High-Voltage Activated Calcium Channel Currents in Cerebral Artery Myocytes Is Influenced by Extracellular Divalent Cations. *Front Physiol*. 2017;8:210. doi: 10.3389/fphys.2017.00210.
32. Gao H, Wang F, Wang W, Makarewich CA, Zhang H, Kubo H, et al. Ca(2+) Influx through L-type Ca(2+) Channels and Transient Receptor Potential Channels Activates Pathological Hypertrophy Signaling. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;53(5):657-67. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.08.005.
33. Williams EMV. A Classification of Antiarrhythmic Actions Reassessed After a Decade of New Drugs. *J Clin Pharmacol*. 1984;24(4):129-47. doi: 10.1002/j.1552-4604.1984.tb01822.x.
34. Bryzgalov AO, Tolstikova TG, Shults EE, Petrova KO. Natural Products as a Source of Antiarrhythmic Drugs. *Mini Rev Med Chem*. 2018;18(4):345-62. doi: 10.2174/1389557516666161104144815.



Para Onde Vamos com os Produtos Naturais? Explorando o Verdadeiro Potencial de Novos Medicamentos Derivados de Plantas no Campo Cardiovascular

Where are We Going with Natural Products? Exploring the True Potential of New Plant-Based Drugs in the Cardiovascular Field

Artur Santos-Miranda¹ 

Universidade Federal de Minas Gerais, ¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A (-)-Carvona Modula a Sinalização de Cálcio Intracelular com Ação Antiarrítmica em Corações de Ratos

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte em todo o mundo. Na população brasileira, estima-se que aproximadamente 41,6% das mulheres e 63,5% dos homens tenham risco médio a alto de desenvolver doenças cardiovasculares nos próximos 10 anos.¹ As arritmias cardíacas são manifestações comuns das doenças cardiovasculares e configuram importante causa de morbidade e mortalidade entre as cardiopatias. Após a classificação de Vaughan-Williams dos medicamentos antiarrítmicos com base em suas ações farmacológicas, várias novas terapias e drogas foram propostas, visando alcançar uma alta eficácia com o mínimo de efeitos adversos. No entanto, os tratamentos com drogas antiarrítmicas e outros agentes usados para tratar doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, são frequentemente propensos a respostas adversas pró-arrítmicas.^{2,3} Além disso, complicações cardíacas, como arritmias, também são observadas no tratamento de outras patologias, como o câncer, e também durante o uso de antidepressivos.^{4,5}

Os medicamentos derivados de plantas são há muito tempo utilizados na medicina tradicional/alternativa para os mais diversos fins. Seus usos se correlacionam com vários fatores, incluindo tradição familiar, idade, sexo, educação, status socioeconômico e o fracasso das terapias convencionais.⁶ Entre os medicamentos à base de plantas, diferentes tipos de terpenos têm sido explorados como fragrâncias/repelentes, mas também de acordo com seu potencial médico no tratamento de doenças parasitárias, infecções bacterianas, cicatrização de feridas e como agentes antioxidantes e anti-inflamatórios.⁷ Além disso, as propriedades antiarrítmicas de alguns terpenos foram abordadas usando modelos *in vitro* e experimentais^{8,9} enquanto outros terpenos podem realmente ter atividade pró-arritmogênica.¹⁰

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Antiarrítmicos; Fatores de Risco; Cardiotoxicidade; Plantas Medicinais; Técnicas de Patch-Clamp; Terpeno; Carvone

Correspondência: Artur Santos-Miranda •

Universidade Federal de Minas Gerais – Av. Presidente Antônio Carlos, 6627. CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: santosmiranda@edu@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220430>

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, as propriedades antiarrítmicas do monoterpeno (-)-Carvona foram exploradas *in vitro* e *ex vivo* usando diversas preparações que vão desde ensaios celulares até o órgão isolado.¹¹ A (-)-Carvona evocou um efeito inotrópico negativo nos átrios de forma dependente da concentração e reduziu a contratilidade de corações isolados após exposição aguda ao terpeno. O perfil do eletrocardiograma (ECG) de corações isolados expostos a essa droga foi marcado, com diminuição da frequência cardíaca, aumento do intervalo PR e QTc. Em preparações de cardiomiócitos isolados, a (-)-Carvona levou a uma diminuição da corrente de cálcio do tipo L, do transiente de cálcio intracelular e contração celular, o que se alinha bem com os achados no coração e nos átrios isolados. Além de seus achados, a (-)-Carvona reduziu a gravidade das arritmias em um modelo experimental de corações isolados expostos a um meio com alto teor de Ca²⁺. Os autores concluíram que a (-)-Carvona tem uma atividade antiarrítmica promissora ao diminuir a entrada de Ca²⁺ através dos canais de Ca²⁺ tipo L.

Apesar dos dados bem apresentados e experimentos devidamente realizados com conclusões bem fundamentadas, algumas questões devem ser analisadas em relação ao trabalho publicado. Em primeiro lugar, é importante destacar que, embora vários terpenos exibam ações cardiovasculares, incluindo propriedades antiarrítmicas, há muito pouca ou nenhuma evidência pré-clínica bem delineada de seu potencial para se traduzir na prática médica. Pode-se então argumentar se vale a pena estudar os terpenos para esse fim. Para adicionar mais dúvidas a este assunto, a maioria desses terpenos tem baixa potência farmacológica quando comparados a outros antiarrítmicos classe IV usados clinicamente como fenilalquilaminas,¹² como o Verapamil. Mesmo quando as propriedades farmacológicas dos terpenos ocorrem na ordem de micromolar (cerca de 0,3 mM para a corrente de Ca²⁺, de acordo com os achados dos autores para (-)-Carvona), muitos terpenos têm múltiplos alvos que podem levar a vários efeitos colaterais indesejáveis. Os autores sugerem que o QTc prolongado pode ser devido à possíveis efeitos da Carvona em outros canais iônicos. De fato, outras evidências suportam a capacidade da (-)-Carvona em modular outros canais, como canais de potencial receptor transitório (TRP).¹³

Com todas essas questões levantadas, qual é o verdadeiro potencial da (-)-Carvona e outros terpenos para o campo cardiovascular? Do meu ponto de vista, agora é a hora

de explorar exatamente essas características de múltiplos alvos e potência relativamente baixa de (-)-Carvona e outros novos medicamentos à base de plantas com o objetivo de otimizar condições cardiovasculares específicas. A (-)-Carvona demonstrou experimentalmente ter efeitos antiparasitários, anticonvulsivantes, antidiabéticos, anti-inflamatórios, anticancerígenos e imunomoduladores, entre outros.¹⁴ Recentemente, a (-)-Carvona também demonstrou atenuar a toxicidade da doxorubicina enquanto potencializa seus efeitos antitumorais.¹⁵ Portanto, a triagem das propriedades biológicas dos terpenos tem um vasto potencial para criar novas e otimizadas terapias para doenças cardiovasculares, especialmente em combinação com drogas já estabelecidas.

Para abordar essas questões de forma mais abrangente, estudos futuros devem se concentrar no uso de (-)-Carvona e outros terpenos em modelos específicos de doenças cardiovasculares, explorando suas propriedades biológicas atualmente investigadas. Além disso, ainda faltam na literatura informações sobre a farmacocinética e farmacodinâmica de muitos desses compostos e sua toxicidade após exposição aguda e prolongada. Em geral, a (-)-Carvona e outros terpenos têm potencial para serem traduzidos para a prática clínica, seja como droga antiarrítmica ou devido a outras de suas muitas ações biológicas; no entanto, estudos futuros são necessários, abrangendo condições cardiovasculares mais específicas e comparando as terapias atualmente utilizadas com essas novas abordagens usando (-)-Carvona e outros medicamentos derivados de plantas.

Referências

1. Malta DC, Pinheiro PC, Teixeira RA, Machado IE, Santos FM Dos, Ribeiro ALP. Cardiovascular Risk Estimates in Ten Years in the Brazilian Population, a Population-Based Study. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):423–31. doi: 10.36660/abc.20190861
2. Ross DL, Cooper MJ, Koo CC, Skinner MP, Davis LM, Richards DA, et al. Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs. *Med J Aust.* 1990;153(1):37–47. doi: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb125462.x.
3. Masarone D, Limongelli G, Rubino M, Valente F, Vastarella R, Ammendola E, et al. Management of Arrhythmias in Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018;4(1)3. doi: 10.3390/jcdd4010003.
4. Narayan V, Ky B. Common Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Epidemiology, Risk Prediction, and Prevention. *Annu Rev Med.* 2018;69:97–111. doi: 10.3390/jcdd4010003.
5. Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J Tehran Heart Cent.* 2013;8(4):169–76. PMID: 26005484 PMID: 26005484
6. Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):92. doi: 10.1186/s12906-018-2160-6.
7. Cox-Georgian D, Ramadoss N, Dona C, Basu C. Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes. *Medicinal Plants: From Farm to Pharmacy.* Medicinal Plants. 2019. p. 333–59. doi: 10.1007/978-3-030-31269-5_15
8. Araújo do Nascimento G, de Souza DS, Lima BS, de Vasconcelos CML, de Souza Araújo AA, Durço AO, et al. Bradycardic and antiarrhythmic effects of the D-limonene in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(5):925–32. doi: 10.5935/abc.20190173.
9. de Menezes-Filho JER, de Souza DS, Santos-Miranda A, Cabral VM, Santos JNA, Cruz JDS, et al. Nerol Attenuates Ouabain-Induced Arrhythmias. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019; 5935921. . doi: . 10.1155/2019/5935921.
10. Gondim ANS, Lara A, Santos-Miranda A, Roman-Campos D, Lauton-Santos S, Menezes-Filho JER, et al. (-)-Terpinen-4-ol changes intracellular Ca(2+) handling and induces pacing disturbance in rat hearts. *Eur J Pharmacol.* 2017;807:56–63. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.04.022
11. Silva GBA, Souza DS, Menezes-Filho JER, Silva-Neto JA, Cruz JS, Roman-Campos DR, et al. A (-)-Carvona Modula a Sinalização de Cálcio Intracelular com Ação Antiarrítmica em Corações de Ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(2):294-304.
12. Kuryshv YA, Brown AM, Duzic E, Kirsch GE. Evaluating state dependence and subtype selectivity of calcium channel modulators in automated electrophysiology assays. *Assay Drug Dev Technol.* 2014;12(2):110–9. doi: 10.1089/adt.2013.552
13. Kang Q, Jiang CY, Fujita T, Kumamoto E. Spontaneous L-glutamate release enhancement in rat substantia gelatinosa neurons by (-)-carvone and (+)-carvone which activate different types of TRP channel. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;459(3):498–503. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.135.
14. Bouyahya A, Mechchate H, Benali T, Ghchime R, Charfi S, Balahbib A, et al. Health benefits and pharmacological properties of carvone. *Biomolecules.* 2021;11(12):1–26. doi: 10.3390/biom11121803.
15. Abbas MM, Kandil Yi, Abbas MA. R(-)-carvone Attenuated Doxorubicin Induced Cardiotoxicity In Vivo and Potentiated Its Anticancer Toxicity In Vitro. *Balkan Med J.* 2020;37(2):98–103. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.7.117.



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

Mulheres Médicas: Burnout durante a Pandemia de COVID-19 no Brasil

Women Physicians: Burnout during the COVID-19 Pandemic in Brazil

Gláucia Maria Moraes de Oliveira,¹ Viviana Guzzo Lemke,² Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva,³ Giordana Zeferino Mariano,⁴ Elizabeth Regina Giunco Alexandre Silva,⁵ Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva,⁶ Magaly Arrais dos Santos,⁷ Imara Correia de Queiroz Barbosa,⁷ Carla Janice Baister Lantieri,⁸ Elizabeth da Rosa Duarte,⁹ Maria Cristina Oliveira Izar,¹⁰ Karin Jaeger Anzolch,¹¹ Milena Alonso Egea Gerez,¹³ Mayara Viana de Oliveira Ramos,¹³ Maria Antonieta Albanez Albuquerque de Medeiros Lopes,¹⁴ Emilia Matos do Nascimento,¹⁵ Nanette Kass Wenger¹⁶

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

Cardiocare,² Curitiba, PR – Brasil

Hospital Universitário Onofre Lopes,³ Natal, RN – Brasil

Hospital São João Batista,⁴ Criciúma, SC – Brasil

Hospital do Coração,⁵ São Paulo, SP – Brasil

CEMISE,⁶ Aracaju, SE – Brasil

Universidade Federal de Campina Grande,⁷ Campina Grande, PB – Brasil

Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC,⁸ Santo André, SP – Brasil

Hospital Nossa Senhora da Conceição,⁹ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal de São Paulo,¹⁰ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,¹¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto de Moléstias Cardiovasculares,¹² São José do Rio Preto, SP – Brasil

Universidade Federal do Maranhão,¹³ São Luís, MA – Brasil

Real Hospital Português,¹⁴ Recife, PE – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,¹⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Emory University School of Medicine¹⁶ Atlanta, Georgia – EUA

Resumo

Fundamento: A COVID-19 adicionou um fardo enorme sobre os médicos ao redor do mundo, especialmente as mulheres médicas, que são afetadas pelo aumento da carga de trabalho e pela perda da qualidade de vida.

Objetivo: Avaliar os efeitos da pandemia de COVID-19 na qualidade de vida, *burnout* e espiritualidade de médicas brasileiras que atendem pacientes com COVID-19 direta ou indiretamente.

Método: Estudo prospectivo, observacional realizado de 28 de julho a 27 de setembro de 2020, no Brasil, com mulheres médicas de 47 especialidades, a mais frequente sendo a cardiologia (22,8%), sem restrição de idade. Elas responderam voluntariamente um questionário online com questões sobre características demográficas e socioeconômicas, qualidade de vida (WHOQOL-brief) e espiritualidade (WHOQOL-SRPB) e enunciados do Oldenburg Burnout Inventory. A análise estatística utilizou o software R, regressão beta, árvores de classificação e matriz de correlação policórica, com nível de significância de 5%.

Resultados: Das 769 respondentes, 61,6% relataram sinais de *burnout*. Cerca de 64% relataram perda salarial de até 50% durante a pandemia. Algumas relataram falta de energia para as tarefas diárias, sentimentos negativos frequentes, insatisfação com a capacidade para o trabalho, e que cuidar de outras pessoas não agregava sentido às suas vidas. Os sentimentos negativos correlacionaram-se negativamente com a satisfação com a vida sexual, a satisfação com as relações pessoais e a energia para as tarefas diárias. A incapacidade de permanecer otimista em tempos de incerteza correlacionou-se positivamente com a sensação de insegurança no dia a dia e com o não reconhecimento de que cuidar de outras pessoas trouxesse sentido à vida.

Conclusão: O presente estudo mostrou uma alta frequência de *burnout* entre as médicas brasileiras que responderam ao questionário durante a pandemia de COVID-19. Apesar disso, apresentavam uma qualidade de vida relativamente boa e acreditavam que a espiritualidade trazia-lhes conforto e segurança nos momentos difíceis.

Palavras-chave: Mulheres Médicas; *Burnout*; Pandemia de COVID-19; Brasil.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Av. Pedro Calmon, 550. CEP 21941-901, Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 07/11/2021, revisado em 27/02/2022, aceito em 16/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210938>

Abstract

Background: COVID-19 has placed a tremendous burden on physicians worldwide, especially women physicians, affected by increased workload and loss of quality of life.

Objective: To assess the effects of the COVID-19 pandemic on the quality of life, burnout and spirituality of Brazilian women physicians directly or indirectly providing care to COVID-19 patients.

Methods: Prospective, observational study performed from July 28 to September 27, 2020, in Brazil, with women physicians from 47 specialties, the most frequent being cardiology (22.8%), with no age restriction. They voluntarily answered an online survey with questions on demographic and socioeconomic characteristics, quality of life (WHOQOL-brief), spirituality (WHOQOL-SRPB), and statements from the Oldenburg Burnout Inventory. Statistical analysis used the R software, beta regression, classification trees, and polychoric correlation matrix, with a 5% of significance level.

Results: Of the 769 respondents, 61.6% reported signs of burnout. About 64% reported wage loss of up to 50% during the pandemic. Some reported lack of energy for daily tasks, frequent negative feelings, dissatisfaction with capability for work, and caring for others not adding meaning to their lives. Negative feelings correlated negatively with satisfaction with sexual life and personal relations, and energy for daily tasks. The inability to remain optimistic in times of uncertainty correlated positively with feeling unsafe daily and not acknowledging that caring for others brings meaning to life.

Conclusion: This study showed a high frequency of burnout among Brazilian women physicians who answered the survey during the COVID-19 pandemic. Nevertheless, they presented with a relatively good quality of life and believed that spirituality comforted and reassured them in hard times.

Keywords: Physicians; Women; Burnout; Psychological; COVID-19; Brazil.

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

Introdução

Os médicos na linha de frente contra a doença de coronavírus 2019 (COVID-19) enfrentaram níveis de estresse altos, sem precedentes. Apesar disso, pouca atenção foi dada à vulnerabilidade vivenciada por esses profissionais, principalmente do sexo feminino. Uma revisão sistemática realizada nos bancos de dados Medline e Embase mostrou um aumento nos desafios relacionados à alta carga de trabalho e à perda de qualidade de vida durante a pandemia de COVID-19, que estão associados à exaustão física e mental.¹ A prevalência de *burnout* variou de 23% a 76%, e no gênero feminino alta carga de trabalho e preocupações relacionadas à família foram preditores de *burnout*.¹ Os autores recomendaram que estudos sobre *burnout* em médicos levassem em consideração as diferenças de gênero.

Um estudo, realizando uma pesquisa transversal para avaliar 2.707 profissionais de saúde (PS) de 60 países, relatou que 51% deles apresentavam *burnout*, que estava associado ao trabalho com impacto nas atividades domésticas, exposição a pacientes com COVID-19, treinamento inadequado e tomada de decisões que priorizavam a vida. O *burnout* foi mais frequente em países de alta renda.² Outro estudo relatou um aumento do *burnout* em mulheres médicas em comparação com médicos homens, e os autores levantaram a hipótese de que estressores específicos incluíam falta de opções de creche para crianças e desequilíbrio entre trabalho e vida pessoal. As mulheres médicas com maior carga de trabalho e aquelas sem companheiro apresentaram níveis mais altos de *burnout*.³ Vale ressaltar que as mulheres atualmente constituem uma grande proporção da força global de trabalho em saúde e gastam 15 horas a mais por semana em trabalho doméstico não remunerado.^{4,5}

As dimensões de *burnout* foram significativamente associadas a um risco aumentado para doenças, independentemente de fatores sociodemográficos e sintomas depressivos. Um estudo com

5.671 participantes [predominantemente médicos, idade média de 44,1 anos (variação, 18 a 70 anos), 62,4% mulheres] usou um aplicativo digital de saúde móvel para uma pesquisa online de *burnout* profissional medido com o Maslach Burnout Inventory-General Survey. Por meio de análise de rede e regressão logística, o estudo mostrou a associação de alta exaustão emocional com hipertensão arterial e outras doenças crônicas após ajuste para idade, sexo, escolaridade e sintomas depressivos.⁶

Outra revisão sistemática com 12 estudos avaliando o *burnout* em PS que trabalham ou não nas enfermarias de COVID-19 da linha de frente mostrou resultados controversos.⁷ Dois dos estudos relataram níveis mais altos de fadiga emocional em mulheres em comparação com homens e que o sexo feminino foi um fator de risco para *burnout* entre profissionais de terapia intensiva.^{8,9} No entanto, outro estudo não encontrou associação com o gênero.¹⁰ A heterogeneidade dos estudos quanto à coleta de dados e questionários utilizados pode ter contribuído para isso, o que reforça a necessidade de mais estudos.⁷

O Brasil ocupou o segundo lugar em número de casos e óbitos por COVID-19 desde o começo da pandemia. No entanto, até onde sabemos, nenhum estudo avaliou o *burnout* de mulheres médicas brasileiras durante a pandemia. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da pandemia na qualidade de vida, no desenvolvimento do *burnout* e na espiritualidade de mulheres médicas que atendem pacientes com COVID-19 direta ou indiretamente.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, observacional, realizado de 28 de julho a 27 de setembro de 2020 no Brasil, com mulheres médicas de diferentes especialidades, que prestavam assistência direta ou indireta a pacientes com COVID-19.

Artigo Original

Não houve restrição de idade. As médicas responderam voluntariamente a um questionário online com 68 questões, assim constituindo uma amostra de conveniência.

O questionário foi composto por: 20 questões sobre características demográficas e socioeconômicas; 26 questões da versão em português brasileiro do WHOQOL-brief;¹¹ 9 questões baseadas no instrumento de teste de campo de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde – módulo Espiritualidade, Religiosidade e Crenças Pessoais;^{12,13} e os 13 enunciados da versão em português brasileiro do Oldenburg Burnout Inventory (OLBI).¹⁴⁻¹⁶ (Material suplementar 1).

Por meio da identificação do usuário, as participantes que respondessem ao questionário várias vezes poderiam ser identificadas. Todas as participantes forneceram consentimento informado para o uso de seus dados anônimos.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (HUOL-CAAE: 34673520.7.0000.5292).

De acordo com a metodologia proposta por Schuster et al. e Demerouti et al., os 13 enunciados sobre *burnout* do OLBI foram transformados em variáveis das duas dimensões de ‘despersonalização’ (7 variáveis) e ‘exaustão emocional’ (6 variáveis).^{15,17} Foi invertida a pontuação das questões cujas respostas eram ‘concordo’ ou ‘discordo’ de modo que quanto maior a pontuação de cada variável, maior o nível de *burnout*. A cada dimensão foi atribuída uma pontuação correspondente à sua pontuação média.

Análise estatística

Foi realizada a análise estatística por meio de regressão beta¹⁸ que modela taxas e proporções de desfechos. As duas dimensões de *burnout* foram consideradas como desfechos e as 55 questões restantes, como variáveis independentes.

No OLBI, a pontuação de cada desfecho é limitada ao intervalo de 1 a 4. Desta maneira, foi implementado um modelo de regressão beta, onde cada desfecho foi recalculado por meio de interpolação linear, de modo que valores de 0 a 1 pudessem ser obtidos. Foram implementados três modelos para cada desfecho. O primeiro modelo foi composto por 55 variáveis. O segundo e terceiro modelos utilizaram as variáveis independentes que apresentaram significância de 10% no modelo anterior.

Após os modelos de regressão beta, foram implementadas árvores de regressão utilizando as variáveis independentes do modelo final e seus respectivos desfechos. As árvores de classificação e regressão (CART, sigla em inglês) constituem um método não paramétrico utilizado para obter uma associação entre a variável dependente e um conjunto de covariáveis. Árvores de decisão são usadas para identificar a interação entre covariáveis. As folhas da árvore fornecem uma representação gráfica do desfecho para cada grupo de indivíduos. Foram usados os pacotes *betareg*¹⁸ e *partykit* em R para implementar os modelos de regressão beta da árvore de regressão.^{19,20}

Outra visualização gráfica foi utilizada com base em uma correlação policórica²¹, uma medida de associação entre variáveis categóricas ordinais. Uma matriz de correlação policórica foi representada como uma rede onde os nós

eram as variáveis, e os pesos nas arestas representavam o coeficiente de correlação policórica. A espessura das arestas e a transparência foram dadas pela magnitude do coeficiente de correlação entre os nós. As cores vermelho e verde corresponderam a correlações negativas e positivas, respectivamente. O pacote ‘qgraph’ em R foi utilizado para visualização da rede.²⁰⁻²²

Para os testes estatísticos, adotamos o nível de significância de 5%.

Resultados

Das 769 respondentes, 474 (61,6%) relataram sinais de *burnout*. O critério de classificação das respondentes foi dado pelos pontos de corte obtidos das árvores de classificação: exaustão emocional (< 2,668 e ≥ 2,668) e despersonalização (< 2,143 e ≥ 2,143) (Material Suplementar 2).

Com base nas respostas às questões, as características da amostra foram as seguintes: menos de 50 anos, 50,2%; cor da pele branca, 81,9%; casadas, 87,8%; e com 1 a 3 filhos, 67,5%. A distribuição das 47 especialidades médicas foi a seguinte: Cardiologia, 22,8%; Pediatria, 15%; Medicina Interna, 6%; Obstetrícia e Ginecologia, 5,6%; Anestesiologia, 3,8%; Medicina de Família e Comunidade, 2,9%; e Medicina Intensiva, 2,5%. Todas as cinco regiões geográficas brasileiras estavam representadas, sendo mais frequentes as regiões Sudeste (34,3%), Sul (31,7%) e Nordeste (28,3%).

A maioria das respondentes trabalhava em cidades com mais de 500 mil habitantes (74,1%), não ocupava cargo de liderança (66,2%), tinha estabilidade no trabalho (74,5%) e trabalhava em dois ou três locais diferentes (59,7%). Dedicavam de 6 a 20 horas semanais a afazeres domésticos (54,8%) e até 5 horas com atividades de lazer (59,0%). Cerca de 64% das respondentes ganhavam de US\$ 1.000 a US\$ 4.000 e 57,6% relataram perda salarial de até 50% durante a pandemia, 61% relataram boas condições de trabalho e disponibilidade de equipamentos de proteção individual adequados (61,5%).

A maioria das respondentes relatou ter uma boa qualidade de vida (71,7%) e estar satisfeita com sua saúde (55%), enquanto 64,8% relataram não aproveitar verdadeiramente a vida. Quase 80% relataram acreditar que suas vidas tinham um propósito e 90,4% reconheceram que cuidar de outras pessoas trouxe significado para suas vidas. Consideraram satisfatórios os seguintes aspectos de suas vidas: sono, 62,9%; capacidade de realizar tarefas diárias, 54,7%; capacidade para o trabalho, 64,4%; relações pessoais, 57,7%; apoio de amigos, 61%; condições do lar, 84%; e acesso à saúde, 81,4%. Apenas 36,6% consideraram a sua vida sexual satisfatória e cerca de 94% tiveram, pelo menos ocasionalmente, sentimentos negativos. Apenas 37% relataram sentir energia suficiente para as tarefas diárias e 48,6% aceitaram a sua aparência física.

As respondentes acreditavam que a espiritualidade trazia-lhes conforto e segurança (73,2%) e encontravam força espiritual em tempos difíceis (70,6%), com boa conexão de corpo, mente e espírito (67,8%), embora apenas 53,4% relatassem paz interior e 50,7% relatassem ser otimista. Além disso, 72,7% das respondentes relataram encontrar força na fé e 44,3% encontraram apoio em comunidades religiosas ou espirituais.

As Tabelas 1 e 2 mostram o modelo de regressão beta para os desfechos de 'exaustão emocional' e 'despersonalização', respectivamente.

Para o desfecho de 'exaustão emocional' (Tabela 1), foram significativos os seguintes: local de trabalho; alocação de tempo para afazeres domésticos; faixa salarial; ambiente de trabalho desfavorável; má qualidade de vida; falta de energia para as tarefas diárias; falta de alocação de tempo para lazer; e insatisfação com o deslocamento diário do trabalho. Relataram insatisfação significativa com sua: capacidade para o trabalho; transporte; habilidades de relacionamento; e vida sexual. Além disso, relataram vivenciar sentimentos negativos com frequência.

Para o desfecho de 'despersonalização' (Tabela 2), foram significativos os seguintes: estado civil; local de trabalho; alocação de tempo para afazeres domésticos; redução/aumento de renda

durante a pandemia; ambiente de trabalho ruim; incapacidade de concentração; sentimento diário de insegurança; ambiente físico insalubre; falta de energia para as tarefas diárias; não aceitação da aparência física; grande insatisfação com a capacidade para as tarefas diárias, com a vida sexual e com a capacidade para o trabalho; incapacidade de permanecer otimista em tempos de incerteza; ausência de sentido para a própria vida ao cuidar de outras pessoas; e a consideração de que a dor física as impedia de fazer o que precisava ser feito.

Na árvore de classificação correspondente ao desfecho de 'exaustão emocional' (Figura 1), as respondentes representadas nas folhas 12 (n = 58, 7,5%), 13 (n = 43, 5,6%) e 16 (n = 35, 4,5%) apresentaram os maiores escores de burnout, com média e mediana iguais ou superiores a 3,4 (correspondendo a 0,8 na escala de 0 a 1). As respondentes representadas

Tabela 1 – Modelo de regressão beta para a dimensão de 'exaustão emocional', uma das dimensões de burnout (Oldenburg Burnout Inventory)

Variáveis preditivas	Estimativa (IC 95%)	p
Local de trabalho (subúrbio ou arredores de cidade grande)	0,328 (0,139; 0,516)	0,001 ***
Local de trabalho (cidade média)	0,358 (0,105; 0,611)	0,006 **
Local de trabalho (cidade pequena)	-0,265 (-0,571; 0,04)	0,089 .
Alocação de tempo para afazeres domésticos (6-10 horas/semana)	-0,05 (-0,184; 0,084)	0,469
Alocação de tempo para afazeres domésticos (11-20 horas/semana)	-0,139 (-0,259; -0,019)	0,023 *
Alocação de tempo para afazeres domésticos (> 20 horas/semana)	-0,122 (-0,226; -0,018)	0,022 *
Faixa salarial (US\$ 500-1000)	0,205 (-0,314; 0,724)	0,439
Faixa salarial (US\$ 1000-2000)	-0,374 (-0,816; 0,068)	0,097 .
Faixa salarial (US\$ 2000-4000)	0,252 (-0,047; 0,552)	0,099 .
Faixa salarial (> US\$ 4000)	-0,233 (-0,412; -0,054)	0,011 *
Ambiente de trabalho (ruim)	-0,479 (-0,806; -0,153)	0,004 **
Ambiente de trabalho (regular)	0,193 (-0,084; 0,471)	0,172
Ambiente de trabalho (bom)	-0,049 (-0,251; 0,152)	0,630
Ambiente de trabalho (excelente)	-0,005 (-0,136; 0,125)	0,937
Qualidade de vida	-0,186 (-0,261; -0,111)	< 0,001 ***
Dor física	0,06 (-0,004; 0,124)	0,064 .
Necessidade de tratamento	0,067 (0,01; 0,124)	0,020 *
Energia	-0,395 (-0,479; -0,311)	< 0,001 ***
Alocação de tempo para lazer	-0,09 (-0,162; -0,019)	0,013 *
Deslocamento para trabalho	0,102 (0,038; 0,167)	0,002 **
Capacidade para o trabalho	-0,183 (-0,258; -0,108)	< 0,001 ***
Satisfação com as relações pessoais	-0,109 (-0,176; -0,042)	0,001 ***
Satisfação com a vida sexual	-0,058 (-0,108; -0,008)	0,023 *
Satisfação com o lar	0,07 (-0,001; 0,142)	0,055 .
Satisfação com o transporte	-0,156 (-0,233; -0,078)	< 0,001 ***
Sentimentos negativos	0,246 (0,181; 0,311)	< 0,001 ***

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Significado dos códigos: 0 ****, 0,001 *** 0,01 ** 0,05 ' 0,1 ' ' 1

Tabela 2 – Modelo de regressão beta para a dimensão de ‘despersonalização’, outra dimensão de burnout (Oldenburg Burnout Inventory)

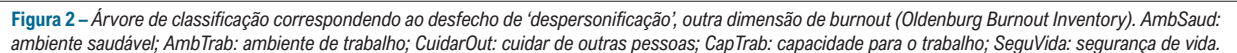
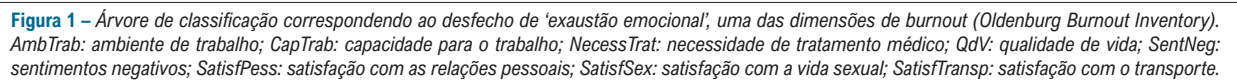
Variáveis preditivas	Estimativa (IC 95%)	p
Estado civil (casada ou com companheiro)	0,231 (0,089; 0,373)	0,001 ***
Estado civil (separada ou divorciada)	0,187 (0,008; 0,366)	0,041 *
Estado civil (viúva)	0,307 (-0,06; 0,674)	0,101
Local de trabalho (subúrbio ou arredores de cidade grande)	0,364 (0,184; 0,544)	< 0,001 ***
Local de trabalho (cidade média)	0,239 (-0,008; 0,485)	0,058 .
Local de trabalho (cidade pequena)	-0,123 (-0,423; 0,177)	0,422
Carga de trabalho (21-36 horas)	-0,045 (-0,194; 0,105)	0,560
Carga de trabalho (37-48 horas)	0,038 (-0,089; 0,166)	0,557
Carga de trabalho (49-60 horas)	-0,051 (-0,161; 0,059)	0,365
Carga de trabalho (> 60 horas)	0,084 (-0,008; 0,177)	0,074 .
Alocação de tempo para afazeres domésticos (6-10 horas/semana)	-0,119 (-0,251; 0,013)	0,078 .
Alocação de tempo para afazeres domésticos (11-20 horas/semana)	-0,164 (-0,281; -0,047)	0,006 **
Alocação de tempo para afazeres domésticos (> 20 horas/semana)	-0,238 (-0,338; -0,139)	< 0,001 ***
Alocação de tempo para lazer (6-10 horas/semana)	0,167 (-0,032; 0,366)	0,101
Alocação de tempo para lazer (11-20 horas/semana)	0,16 (-0,011; 0,33)	0,067 .
Alocação de tempo para lazer (> 20 horas/semana)	0,057 (-0,08; 0,194)	0,417
Salário durante a pandemia (redução de 20%)	-0,141 (-0,282; 0)	0,050 *
Salário durante a pandemia (redução de 21%-50%)	0,016 (-0,119; 0,15)	0,820
Salário durante a pandemia (redução de ≥ 50%)	0,134 (0,006; 0,262)	0,040 *
Salário durante a pandemia (aumento)	0,114 (0,005; 0,223)	0,041 *
Ambiente de trabalho (ruim)	-0,454 (-0,756; -0,153)	0,003 **
Ambiente de trabalho (regular)	0,01 (-0,242; 0,262)	0,938
Ambiente de trabalho (bom)	-0,1 (-0,283; 0,083)	0,283
Ambiente de trabalho (excelente)	0,059 (-0,061; 0,178)	0,336
Dor física	0,082 (0,027; 0,137)	0,004 **
Concentração	-0,144 (-0,226; -0,062)	0,001 ***
Segurança de vida	-0,142 (-0,225; -0,059)	0,001 ***
Ambiente saudável	-0,12 (-0,193; -0,047)	0,001 ***
Energia	-0,201 (-0,283; -0,12)	< 0,001 ***
Aceitação da aparência física	-0,065 (-0,125; -0,005)	0,034 *
Satisfação com a capacidade de realizar tarefas diárias	0,109 (0,031; 0,187)	0,006 **
Capacidade para o trabalho	-0,249 (-0,332; -0,167)	< 0,001 ***
Satisfação com a vida sexual	-0,08 (-0,128; -0,032)	0,001 ***
Cuidar de outras pessoas agrega sentido à vida	-0,236 (-0,311; -0,161)	< 0,001 ***
Otimismo	-0,12 (-0,188; -0,052)	0,001 ***

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Significado dos códigos: 0 ‘****’ 0,001 ‘***’ 0,01 ‘**’ 0,05 ‘.’ 0,1 ‘.’ 1

nas folhas 12 e 13 relataram sentir pouca ou nenhuma energia para as tarefas diárias e sentimentos negativos muito frequentes. Esses dois grupos diferiram quanto à capacidade para o trabalho, e as da folha 12 relataram grande insatisfação com isso. As respondentes da folha 16 relataram sentir pouca

energia para as tarefas diárias, nenhum ou muito poucos sentimentos negativos e não ter boa qualidade de vida.

Na árvore de classificação correspondente ao desfecho de ‘despersonalização’ (Figura 2), as respondentes representadas nas folhas 3 (n = 97, 12,6%) e 5 (n = 29, 3,8%) apresentaram os



Para o desfecho de ‘exaustão emocional’ relacionado às mulheres médicas com *burnout*, o coeficiente de correlação policórica (Material Suplementar 3) identificou que ter sentimentos

Para o desfecho de ‘despersonalização’ relacionado às mulheres médicas com *burnout*, o coeficiente de correlação policórica (Material Suplementar 3) identificou

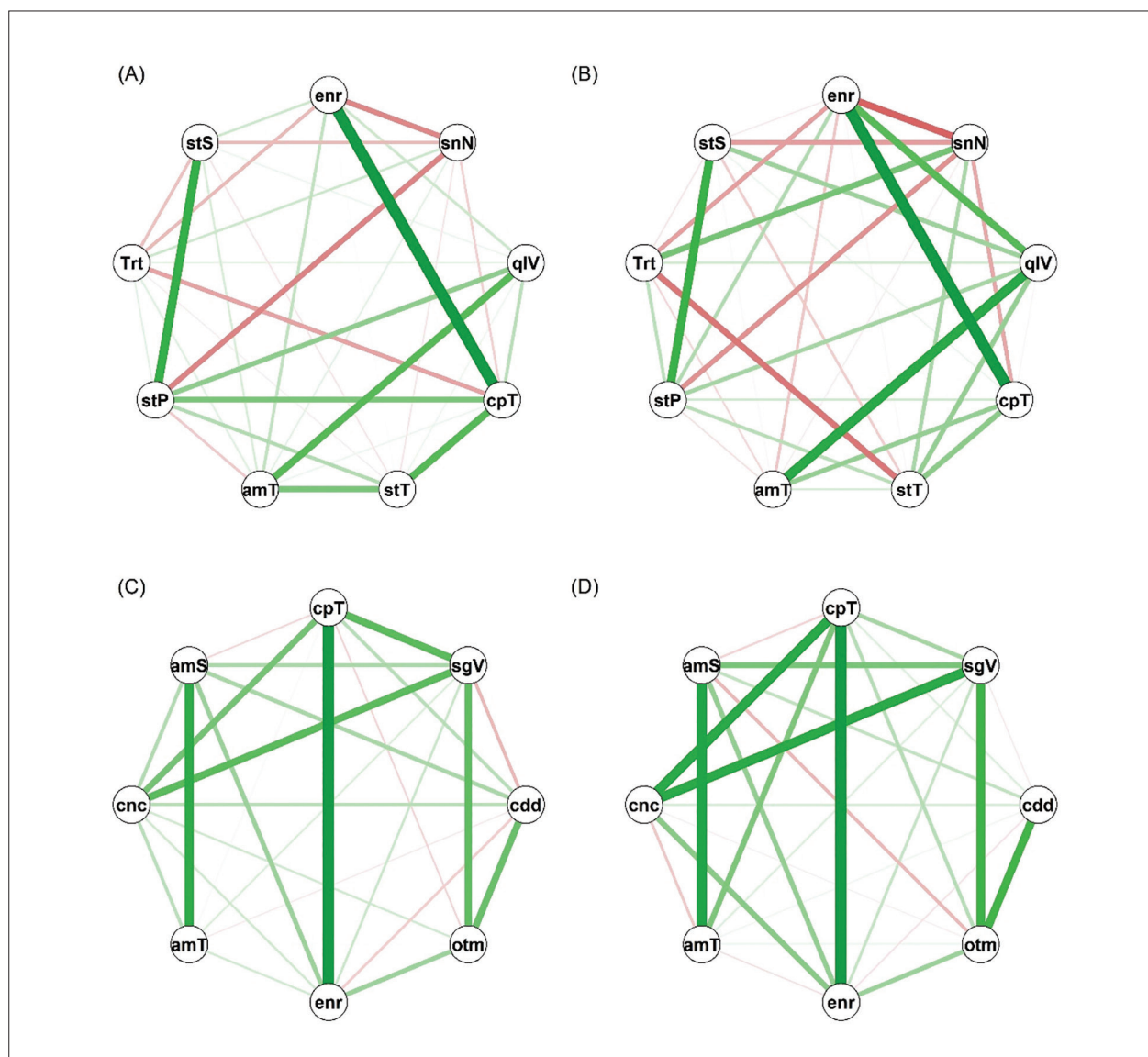


Figura 3 – A matriz de correlação policórica é uma rede onde os nós são as variáveis, e os pesos nas arestas representam o coeficiente de correlação policórica. A espessura das arestas e a transparência são dadas pela magnitude do coeficiente de correlação entre os nós. Dimensões do burnout (Oldenburg Burnout Inventory): (A) Exaustão emocional sem burnout; (B) Exaustão emocional com burnout; (C) Despersonalização sem burnout; (D) Despersonalização com burnout. (*). Com burnout: amS: ambiente saudável; amT: ambiente de trabalho; cdd: cuidar de outras pessoas agrega sentido à vida; cnc: concentração; cpT: capacidade para o trabalho; enr: energia; otm: otimismo em momentos desafiadores; qIV - Qualidade de vida; sgV: segurança de vida; snN: sentimentos negativos; stP: satisfação com as relações pessoais; stS: satisfação com a vida sexual; stT: satisfação com o transporte; Trt: necessidade de tratamento médico. (*) Mais detalhes para compreender a matriz de correlação policórica estão disponíveis no material suplementar.

que a dificuldade de concentração foi correlacionada positivamente com a insatisfação em relação à capacidade para o trabalho e com a sensação de insegurança no dia a dia. A incapacidade de permanecer otimista em tempos de incerteza correlacionou-se positivamente com a sensação de insegurança no dia a dia e com a ausência de significado da própria vida no cuidado de outras pessoas. A falta de energia para as tarefas diárias correlacionou-se positivamente com a insatisfação em relação à capacidade para o trabalho (Figura 3). Esses achados da análise de rede corroboram os da árvore de classificação e da regressão beta.

Discussão

O presente estudo mostrou uma alta frequência de burnout entre as mulheres médicas brasileiras (61,6%) que responderam ao questionário. Em relação ao desfecho de 'exaustão emocional', as médicas com burnout tinham pouca ou nenhuma energia para as tarefas diárias, sentimentos negativos e insatisfação com a sua capacidade para o trabalho. Em relação ao desfecho de 'despersonalização', as médicas com burnout relataram insatisfação com a sua capacidade para o trabalho, pouca ou nenhuma energia para tarefas diárias e

ausência de sentido à própria vida ao cuidar de outras pessoas, fatores que ameaçam a sua qualidade de vida. Apesar disso, apresentavam uma qualidade de vida relativamente boa e acreditavam que a espiritualidade as confortava e tranquilizava nos momentos difíceis.

O *burnout* tem sido definido como uma síndrome psicológica que resulta do estresse crônico no trabalho, suas principais dimensões sendo exaustão, cinismo e falta de eficácia profissional.²³ A condição foi agravada pela pandemia de COVID-19 que desafia a saúde mental, questiona crenças pessoais e ameaça a qualidade de vida dos profissionais de saúde. O problema é exacerbado pelos afazeres domésticos tradicionalmente realizados pelas mulheres.²⁴

O Brasil ocupou o segundo lugar em número de casos e óbitos por COVID-19. Isso levou o sistema de saúde brasileiro ao limite, afetando o atendimento aos pacientes não apenas com COVID-19, mas também com outras doenças agudas e crônicas. Quase todos os profissionais de saúde, principalmente médicos, estiveram envolvidos no combate à pandemia.²⁵ Segundo Scheffer et al., o Brasil tem 477.982 médicos, sendo 222.942 mulheres, predominantemente jovens e residentes nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste, a maioria (59,5%) com título de especialista. A medicina no Brasil está no processo de feminização.²⁶ A distribuição das características da nossa amostra está de acordo com a relatada no estudo de Scheffer et al.

O nosso estudo mostrou maior prevalência de *burnout* (61,6%) entre as mulheres médicas brasileiras em comparação com outros estudos.^{1-3,7-9} O número crescente de casos suspeitos e confirmados de COVID-19, a grande carga de trabalho, a falta de equipamentos de proteção individual, a cobertura avassaladora da mídia, a falta de medicamentos específicos e a sensação de apoio insuficiente podem contribuir para o dano psicológico nos profissionais de saúde. Muitos temiam se infectar ou infectar suas famílias, amigos e colegas e relataram altos níveis de estresse, ansiedade e sintomas depressivos, que podem ter implicações psicológicas de longo prazo.^{27,28}

Em nosso estudo, a maioria das respondentes relatou ter boa qualidade de vida e acreditar que sua vida tinha um propósito e que cuidar de outras pessoas trazia sentido à sua vida. Além disso, relataram ainda ter que superar barreiras no exercício da profissão e receber remuneração inferior à dos homens. Um grande número relatou sentimentos negativos frequentes, insatisfação com a vida sexual e falta de energia suficiente para as tarefas diárias, além de insatisfação com a aparência física. Tais achados podem ter sido influenciados pelos efeitos da pandemia em um país que vivencia enormes desafios no sistema de saúde.²⁵ Esses resultados são semelhantes aos do estudo com médicos turcos, relatando que aqueles envolvidos na luta contra a COVID-19 relataram uma forte sensação de significância do trabalho.²⁹ Porém, a frequência de *burnout* foi muito maior entre as médicas brasileiras, o que pode estar relacionado à magnitude dos efeitos da pandemia no Brasil.

A prática médica é permeada por experiências de perda, estresse, ansiedade e medo, que aumentam a

vulnerabilidade psicológica dos médicos e facilitam o aparecimento de sintomas de ansiedade-depressão. Entretanto, resiliência, espiritualidade e crenças pessoais parecem desempenhar um papel mediador em algumas dessas variáveis psicológicas. Nenhum estudo avaliou como essas variáveis afetam a exaustão e o sofrimento psicológico de mulheres médicas, principalmente aquelas que atuam em um país que enfrenta um sistema de saúde deficitário.³⁰ Observamos que as médicas confiam na espiritualidade para conforto e segurança, encontram força espiritual em tempos desafiadores e acreditam obter, pela fé, forças para os desafios diários.

Em nosso estudo, o uso inovador de aprendizado de máquina identificou, para o desfecho de 'exaustão emocional', que as mulheres médicas com *burnout* frequentemente têm pouca ou nenhuma energia para tarefas diárias e apresentam sentimentos negativos. Para o desfecho de 'despersonalização', as mulheres médicas relataram insatisfação com a sua capacidade para o trabalho, pouca ou nenhuma energia para as tarefas diárias e ausência de sentido à sua vida ao cuidar de outras pessoas (Figuras 1 e 2). Até onde sabemos, não há avaliação de *burnout* entre mulheres médicas usando técnicas de inteligência artificial, que é o ponto forte do nosso estudo.

Além de confirmar os achados da regressão beta e das árvores de classificação em médicas com *burnout*, a análise de rede (Figura 3) evidenciou a correlação de seus sentimentos negativos com insatisfação nas relações pessoais e na vida sexual, bem como com a falta de energia para tarefas diárias. Além disso, evidenciou a correlação da má qualidade de vida com a insatisfação em relação à capacidade para o trabalho e com a falta de energia para as tarefas diárias. Correlacionou ainda a dificuldade de concentração com a sensação de insegurança, que, por sua vez, foi correlacionada à incapacidade de permanecer otimista em tempos de incerteza. Além disso, esta análise mostrou graficamente a magnitude da relação entre as variáveis identificadas na técnica de aprendizado de máquina. Outro estudo que utilizou esse tipo de análise mostrou a associação da exaustão emocional elevada à hipertensão arterial e outras doenças crônicas,⁶ mesmo fora do período de pandemia.

Uma limitação do presente estudo é ter uma amostra de conveniência. A alta frequência de *burnout* pode ser devido a um viés amostral, isto é, mulheres com mais problemas podem ter respondido mais ao questionário do que outras mulheres. Apesar disso, a distribuição das características da amostra foi semelhante à observada no estudo de Demografia Médica no Brasil.²⁶ O ponto forte do presente estudo é a análise conjunta usando aprendizado de máquina das condições de *burnout*, qualidade de vida e espiritualidade, bem como suas inter-relações durante a pandemia de COVID-19 em mulheres médicas que enfrentaram os desafios mais significativos ao lidar com condições únicas de trabalho e de vida, em um país assolado por casos e óbitos relacionadas à infecção por SARS-COV-2.

Os efeitos socioeconômicos da pandemia e como ela afetou um estilo de vida saudável, bem como o autocuidado feminino, a sensação de bem-estar e a qualidade de vida,

representam grandes ameaças à saúde de mulheres médicas com *burnout*. No entanto, na maioria das vezes, tais assuntos não são reconhecidos nem abordados. Em países como o Brasil, que enfrenta muitos casos e óbitos, esse desafio é maior por conta das desigualdades de um país continental sem políticas direcionadas para a saúde dos médicos, principalmente para as mulheres médicas desafiadas pela tripla jornada de trabalho em tempos de pandemia.

Portanto, é essencial desenvolver estudos futuros para reconhecer a prevalência do *burnout* e seu impacto avassalador em diferentes populações para enfrentá-lo e preveni-lo adequadamente. Nossos achados destacam a importância de criar um ambiente propício à construção de relações de trabalho positivas. Adicionalmente, o governo e as agências de saúde devem fornecer recursos e investir para proteger o bem-estar psicológico de profissionais de saúde, criando programas de saúde mental. Paralelamente, devem ser estabelecidas parcerias com outras instituições sociais e implementados sistemas de atendimento remoto, movidos pela resiliência e compreensão de situações singulares, com a finalidade de auxiliar as médicas com *burnout*.

Conclusão

O presente estudo mostrou uma alta frequência de *burnout* entre as médicas brasileiras que responderam ao questionário durante a pandemia de COVID-19. Apesar disso, apresentavam uma qualidade de vida relativamente boa e acreditavam que a espiritualidade trazia-lhes conforto e segurança nos momentos difíceis.

Referências

1. Amanullah S, Ramesh Shankar R. The Impact of COVID-19 on Physician Burnout Globally: A Review. *Healthcare*. 2020;8(4):421. doi: 10.3390/healthcare8040421.
2. Morgantini LA, Naha U, Wang H, Francavilla S, Acar Ö, Flores JM, et al. Factors Contributing to Healthcare Professional Burnout During the COVID-19 Pandemic: A Rapid Turnaround Global Survey. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238217. doi: 10.1371/journal.pone.0238217.
3. Kannampallil TG, Goss CW, Evanoff BA, Strickland JR, McAlister RP, Duncan J. Exposure to COVID-19 Patients Increases Physician Trainee Stress and Burnout. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237301. doi: 10.1371/journal.pone.0237301.
4. Krentz M, Green A, Garcia-Alonso J. Easing The COVID-19 Burden on Working Parents. Boston: BCG Global; 2020 [cited 2022 Feb 05]. Available online: <https://www.bcg.com/publications/2020/helping-working-parents-ease-the-burden-of-covid-19>.
5. Fighting COVID-19 With One Hand Tied Behind Our Backs? Council on Foreign Relations. New York: Think Global Health; 2020 [cited 2022 Feb 05]. Available from: <https://www.thinkglobalhealth.org/article/fighting-covid-19-one-hand-tied-behind-our-backs>.
6. von Känel R, Princip M, Holzgang SA, Fuchs WJ, van Nuffel M, Pazhenkottil AP, Spiller TR. Relationship between job burnout and somatic diseases: a network analysis. *Sci Rep*. 2020 Oct 28;10(1):18438. doi: 10.1038/s41598-020-75611-7.
7. Sharifi M, Asadi-Pooya AA, Mousavi-Roknabadi RS. Burnout among Healthcare Providers of COVID-19: a Systematic Review of Epidemiology and Recommendations. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;9(1):e7. doi: 10.22037/aaem.v9i1.1004.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira GMM, Lemke VG, Paiva MSMO, Mariano GZ, Silva ERGA, Silva SCTF, Santos MA, Barbosa ICQ, Lantieri CJB, Duarte ER, Izar MCO, Anzolch KJ, Gerez MAE, Ramos MVO, Lopes MAAAM, Nascimento EM; Obtenção de dados: Oliveira GMM, Lemke VG, Paiva MSMO, Mariano GZ, Silva ERGA, Silva SCTF, Santos MA, Barbosa ICQ, Lantieri CJB, Duarte ER, Izar MCO, Anzolch KJ, Gerez MAE, Ramos MVO, Lopes MAAAM; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira GMM, Lemke VG, Paiva MSMO, Mariano GZ, Silva ERGA, Silva SCTF, Santos MA, Barbosa ICQ, Lantieri CJB, Duarte ER, Izar MCO, Anzolch KJ, Gerez MAE, Ramos MVO, Lopes MAAAM, Nascimento EM, Wenger NK; Análise estatística: Oliveira GMM, Lemke VG, Paiva MSMO, Nascimento EM; Redação do manuscrito: Oliveira GMM, Lemke VG, Paiva MSMO, Wenger NK.

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.

8. Shah K, Chaudhari G, Kamrai D, Lail A, Patel RS. How Essential Is to Focus on Physician's Health and Burnout in Coronavirus (COVID-19) Pandemic? *Cureus*. 2020;12(4):e7538. doi: 10.7759/cureus.7538.
9. Sung CW, Chen CH, Fan CY, Su FY, Chang JH, Hung CC, et al. Burnout in Medical Staffs During a Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Lancet*. [ahead of print]. doi: 10.2139/ssm.3594567.
10. Deldar K, Froutan R, Dalvand S, Gheslagh RC, Mazloum SR. The Relationship between Resiliency and Burnout in Iranian Nurses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 6(11):2250-6. doi: 10.3889/oamjms.2018.428.
11. Kluthcovsky ACC, Kluthcovsky, FA. O WHOQOL-bref, um Instrumento para avaliar Qualidade de vida: Uma Revisão Sistemática. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul*. 2009;31(3):1-12. doi: 10.1590/S0101-81082009000400007.
12. World Health Organization. WHOQOL-SRPB field-test instrument: WHOQOL spirituality, religiousness, and personal beliefs (SRPB) field-test instrument: the WHOQOL-100 questions plus 32 SRPB questions, 2012 revision. Geneva: World Health Organization; 2022.
13. Panzini RG, Maganha C, Rocha NS, Bandeira DR, Fleck MP. Validação Brasileira do Instrumento de Qualidade de Vida/Espiritualidade, Religião e Crenças Pessoais. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(1):153-65. doi: 10.1590/S0034-89102011000100018.
14. Demerouti E, Bakker AB, Vardakou I, Kantas A. The Convergent Validity of Two Burnout Instruments: A Multitrait-multimethod Analysis. *Eur J Psychol Assess*. 2003;19(1):12-23. doi: 10.1027/1015-5759.19.1.12.

15. Schuster MS, Dias VV. Oldenburg Burnout Inventory - Validação de uma Nova Forma de Mensurar Burnout no Brasil. *Ciênc Saúde Colet*. 2018;23(2):553-62. doi: 10.1590/1413-81232018232.27952015.
16. Demerouti E, Bakker AB. The Oldenburg Burnout Inventory: A good alternative to measure Burnout and engagement. In: Halbesleben J (ed.). *Stress and Burnout in Health Care*. New York: Nova Sciences, 2008.
17. Demerouti E, Mostert K, Bakker AB. Burnout and Work Engagement: A Thorough Investigation of the Interdependency of Both Constructs. *J Occup Health Psychol*. 2010;15(3):209-22. doi: 10.1037/a0019408.
18. Cribari-Neto F, Zeileis A. Beta Regression in R. *J Stat Soft*. 2010;34(2):1-24. doi: 10.18637/jss.v034.i02.
19. Hothorn T, Zeileis A. Partykit A: A Modular Toolkit for Recursive Partytioning in R. *J Mach Learn Res*. 2015;16(118):3905-9.
20. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2020.
21. Pearson K. Mathematical contributions to the theory of evolution. VII. On the correlation of characters not quantitatively measurable. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. A Math. Phys. Eng. Sci*. 1900;195(262):1-47. doi: 10.1098/rsta.1900.0022.
22. Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ, Schmittmann VD, Borsboom D (2012). qgraph: Network Visualizations of Relationships in Psychometric Data. *J Stat Soft*. 48(4):1-18. doi: 10.18637/jss.v048.i04.
23. Demarzo M, García-Campayo J, Martínez-Rubio D, Pérez-Aranda A, Miraglia JL, Hirayama MS, et al. Frenetic, under-Challenged, and Worn-out Burnout Subtypes among Brazilian Primary Care Personnel: Validation of the Brazilian "Burnout Clinical Subtype Questionnaire" (BCSQ-36/BCSQ-12). *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):1081. doi: 10.3390/ijerph17031081.
24. Liu X, Chen J, Wang D, Li X, Wang E, Jin Y, et al. COVID-19 Outbreak Can Change the Job Burnout in Health Care Professionals. *Front Psychiatry*. 2020 Dec 8;11:563781. doi: 10.3389/fpsy.2020.563781.
25. 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):1898-1905. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317663.
26. Scheffer M. *Demografia Médica no Brasil 2020*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2020.
27. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated with Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020. 3(3):e203976. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.
28. Dima A, Balaban DV, Jurcut C, Berza I, Jurcut R, Jinga M. Physicians' Perspectives on COVID-19: An International Survey. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(3):250. doi: 10.3390/healthcare8030250.
29. Dinibutun SR. Factors Associated with Burnout Among Physicians: An Evaluation During a Period of COVID-19 Pandemic. *J Healthc Leadersh*. 2020;12:85-94. doi: 10.2147/JHL.S270440.
30. Serrão C, Duarte I, Castro L, Teixeira A. Burnout and Depression in Portuguese Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic-The Mediating Role of Psychological Resilience. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):636. doi: 10.3390/ijerph18020636.

*Material suplementar

Para informação adicional do material suplementar 1, por favor, clique aqui.
 Para informação adicional do material suplementar 2, por favor, clique aqui.
 Para informação adicional do material suplementar 3, por favor, clique aqui.



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

Muito Mais que Apenas Mulheres: Mulheres Maravilha

Much More Than Just Women: Wonder Women

Marcia Koike^{1,2} e Luciana Aikawa^{2,3}

LIM-51 - Laboratório de Investigação médica da Disciplina de Emergências Clínicas - Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual (IAMSPE),² São Paulo, SP – Brasil

Ambulatório de Acupuntura, Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM),³ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Mulheres Médicas: Burnout durante a Pandemia de COVID-19 no Brasil

O impacto da pandemia de SARS-Cov2 atingiu o mundo de forma rápida e avassaladora, e colocou em evidência os heróis de capa branca: os profissionais da saúde. Foram mais de dois anos de trabalhos ininterruptos, enfrentando diversos desafios e conflitos externos e internos para preservar a vida do paciente, dos seus colegas, de seus familiares e a própria. Um cenário complicado, não somente pela sobrecarga de demanda profissional, mas também pelo desconhecimento científico do que estávamos enfrentando. Cientistas de todo mundo somaram suas forças para divulgação das evidências científicas e, em paralelo, as sociedades médicas se mobilizaram para otimizar procedimentos de atendimentos com proteção ao profissional atuante.¹

O estresse e a síndrome de Burnout fazem parte das doenças ocupacionais em profissionais de saúde.² No entanto, o cenário peculiar da Covid-19 mostrou que apesar de não ser fácil estar na linha de frente no combate ao SARS-CoV2, pelo grau elevado de estresse e exaustão em enfermeiros e médicos demonstrado em estudos, as estratégias comportamentais individuais e sociais/coletivas podem ajudar.³⁻⁶ Este minieditorial é dedicado às médicas.

Elas que, além dos desafios nos papéis de mulher, mãe, filha, amiga, companheira, dona de casa, e tantos

outros, também se esforçaram em jornadas exaustivas para cuidado do paciente. No estudo de Oliveira et al.,⁷ as mulheres, que têm historicamente dupla jornada de trabalho, viram-se em Burnout durante a Pandemia de SARS-Cov2 no Brasil. Foram muitas demandas acumuladas, como jornadas de trabalho em dois ou três locais diferentes, afazeres domésticos, pouco tempo de lazer e perda salarial, mas se empenharam também em se manter criativas e manter sua boa qualidade de vida. Mais que médicas, verdadeiras Mulheres Maravilha, buscaram na espiritualidade, o conforto, a segurança e a redução do estresse.

A pandemia trouxe à tona desafios que requerem reflexão sobre nosso estilo de vida e como eles impactam na qualidade de vida. As médicas demonstram bravura, coragem e determinação, mas carecem ainda de mais cuidados com o bem-estar. As estratégias de enfrentamento de situações difíceis e cultivo de bem-estar devem ser implementadas nos centros médicos para que seus colaboradores possam praticá-las e vivenciá-las. Além dos exercícios físicos e dieta equilibrada, as ferramentas comportamentais como cultivo de pensamentos positivos e o sentimento de gratidão, praticar as diversas formas de meditação, Yoga, Tai Chi ou outras práticas similares pela natureza podem também aquietar a mente e reduzir o estresse.⁸⁻¹⁰

Referências

1. Timmerman S, Guimarães HP, Rochitte CE, Polastri TF, Lopes MACQ. COVID-19 Chain of Survival 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Feb;116(2):351-4. doi: 10.36660/abc.20201171.
2. Embriaco N, Papazian L, Kentish-Barnes N, Pochard F, Azoulay E. Burnout syndrome among critical care healthcare workers. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Oct;13(5):482-8. doi: 10.1097/MCC.0b013e3282ef28a.
3. Almeida, ALC. Impacto da COVID-19 na Vida do cardiologista e cirurgião cardiovascular brasileiros. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(5):1048-55. <https://doi.org/10.36660/abc.20201231>.
4. Fischer R, Mattos P, Teixeira C, Ganzerla DS, Rosa RG, Bozza FA. Association of Burnout with depression and anxiety in critical care clinicians in Brazil. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2030898. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30898.

Palavras-chave

COVID-19; SARS-CoV2; Pandemia; Betacoronavírus; Médicas; Ocupações em Saúde; Mulheres/psicologia; Prática Profissional; Profissional Médico; Eficiência; Desenvolvimento Pessoal/ética; Estilo de Vida; Epidemiologia

Correspondência: Marcia Koike •

IAMSPE - Pós-graduação em Ciências da Saúde - Avenida Ibirapuera, 981, 2o andar. CEP 04029-000, Vila Clementino, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: mkoike@usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220443>

5. Lee HA, Ahn MH, Byun S, Lee HK, Kweon YS, Chung S, et al. How COVID-19 affected healthcare workers in the hospital locked down due to early COVID-19. Cases in Korea. *J Korean Med Sci*. 2021 Dec 6;36(47):e325. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e325.
6. Bateman ME, Hammer R, Byrne A, Ravindran N, Chiurco J, Lasky S, et al. Death Cafés for prevention of burnout in intensive care unit employees: study protocol for a randomized controlled trial (STOPTHEBURN). *Trials*. 2020 Dec 11;21(1):1019. doi: 10.1186/s13063-020-04929-4.
7. Oliveira GMM, Lemke VC, Paiva MSMO, Mariano GZ, Silva ERGA, Silva SCTF, et al. Mulheres Médicas: Burnout durante a Pandemia de COVID-19 no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(2):307-316.
8. Dalle Ave AL, Sulmasy DP. Health care professionals' spirituality and COVID-19: meaning, compassion, relationship. *JAMA*. 2021 Oct 26;326(16):1577-8. doi: 10.1001/jama.2021.16769.
9. Doolittle BR. Association of Burnout with Emotional Coping Strategies, Friendship, and Institutional Support Among Internal Medicine Physicians. *J Clin Psychol Med Settings*. 2021 Jun;28(2):361-7. doi: 10.1007/s10880-020-09724-6.
10. Koike MK, Cardoso R. Meditation can produce beneficial effects to prevent cardiovascular disease. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014 Jun;18(3):137-43. doi: 10.1515/hmbci-2013-0056.



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

Avaliação da Disfunção Endotelial em Casos de COVID-19 com Dilatação Fluxo-Mediada

Evaluation of Endothelial Dysfunction in COVID-19 with Flow-Mediated Dilatation

Asli Kurtar Mansiroglu,¹ Hande Seymen,¹ Isa Sincer,¹ Yilmaz Gunes¹

Abant İzzet Baysal University Hospital, Departamento de Cardiologia,¹ Bolu – Turquia

Resumo

Fundamento: Sabe-se que a inflamação desempenha um papel crucial em muitas doenças, incluindo a COVID-19.

Objetivo: Utilizando a dilatação fluxo-mediada (DFM), objetivou-se avaliar os efeitos da inflamação na função endotelial de pacientes com COVID-19.

Métodos: Este estudo foi realizado com um total de 161 indivíduos, dos quais 80 foram diagnosticados com COVID-19 nos últimos seis meses (48 mulheres e 32 homens com idade média de $32,10 \pm 5,87$ anos) e 81 eram controles saudáveis (45 mulheres e 36 homens com idade média de $30,51 \pm 7,33$ anos). Os achados do ecocardiograma transtorácico e da DFM foram analisados em todos os indivíduos. Resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados: O ecocardiograma e a DFM do grupo COVID-19 foram realizados 35 dias (intervalo: 25–178) após o diagnóstico. Não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros ecocardiográficos. Em contraste, a DFM (%) foi significativamente maior no grupo controle ($9,52 \pm 5,98$ versus $12,01 \pm 6,18$; $p = 0,01$). Na análise multivariada com o modelo *stepwise* progressivo, a DFM foi significativamente diferente no grupo controle em relação ao grupo COVID-19 ($1,086$ ($1,026 - 1,149$), $p = 0,04$). O teste de correlação de Spearman indicou que a DFM ($r = 0,27$; $p = 0,006$) apresentou correlação positiva fraca com a presença de COVID-19.

Conclusão: Os achados deste estudo apontam para disfunção endotelial induzida por COVID-19, avaliada por DFM, na fase inicial de recuperação.

Palavras-chave: COVID-19/complicações; Células Endoteliais/infecção; Endotélio Vascular/lesões; Diagnóstico por Imagem/métodos; Ecocardiografia/métodos; Ultrassonografia/métodos; Dilatação do Fluxo Mediado; Mialgia; Distúrbios do Olfato; Distúrbios do Paladar.

Abstract

Background: Inflammation is known to play a crucial role in many diseases, including COVID-19.

Objective: Using flow-mediated dilatation (FMD), we aimed to assess the effects of inflammation on endothelial function in COVID-19 patients.

Methods: This study was conducted with a total of 161 subjects, of whom 80 were diagnosed with COVID-19 within the last six months (comprising 48 women and 32 men with a mean age of 32.10 ± 5.87 years) and 81 were healthy controls (comprising 45 women and 36 men with a mean age of 30.51 ± 7.33 years). We analyzed the findings of transthoracic echocardiography and FMD in all subjects. All results were considered statistically significant at the level of $p < 0.05$.

Results: The echocardiography and FMD of the COVID-19 group were performed 35 days (range: 25-178) after diagnosis. There was no statistically significant difference in echocardiographic parameters. Differently, FMD (%) was significantly higher in the control group (9.52 ± 5.98 vs. 12.01 ± 6.18 , $p = 0.01$). In multivariate analysis with the forward stepwise model, FMD was significantly different in the control group compared to the COVID-19 group (1.086 ($1.026 - 1.149$), $p = 0.04$). A Spearman's correlation test indicated that FMD ($r = 0.27$, $p = 0.006$) had a weak positive correlation with the presence of COVID-19.

Conclusion: Our findings point to COVID-19-induced endothelial dysfunction, as assessed by FMD, in the early recovery phase.

Keywords: COVID-19/complications; Endothelial, Cells/infection; Endothelium Vascular/injuries; Diagnostic Imaging/methods; Echocardiography/methods; Ultrasonography/methods; Flow Dilatation; Myalgia; Olfaction Disorders; Taste Disorders.

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

Correspondência: Asli Kurtar Mansiroglu •

Abant İzzet Baysal University Hospital, Department of Cardiology –14280, Bolu, Turquia

E-mail: dr.asli.kurtar@gmail.com

Artigo recebido em 28/06/2021, revisado em 04/11/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210561>

Introdução

Um novo tipo de doença causada por coronavírus surgiu em dezembro de 2019, sendo chamada de COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Ela infecta principalmente o trato respiratório e se espalhou rapidamente pelo mundo.¹

Como vírus de RNA capazes de sofrer mutações e se recombinar rapidamente, os coronavírus são conhecidos por infectar sobretudo o trato respiratório ou o trato intestinal em humanos e animais.² Os coronavírus entram na célula hospedeira ligando-se à enzima conversora de angiotensina 2 da peptidase de zinco, uma molécula de superfície encontrada nas células endoteliais de artérias e vasos, no epitélio do trato respiratório, no músculo liso arterial, no epitélio do intestino delgado e em células imunes.³⁻⁵

A ativação e a disfunção endotelial se desenvolvem como resultado da infecção das células endoteliais pela COVID-19.⁶ Isso aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 e interleucina-6/IL-6), quimiocinas (proteína quimiotática de monócitos-1), antígeno do fator de von Willebrand (FvW), e atividade FvW, fator anti-hemofílico (FAH) e reagentes de fase aguda (IL-6, proteína C reativa e dímero D).⁶

Embora a COVID-19 afete principalmente os tratos respiratórios superior e inferior, o endotélio vascular é outro alvo conhecido. A disfunção endotelial pode ser causada diretamente pela atividade do vírus ou pela resposta inflamatória sistêmica resultante. A dilatação fluxo-mediada (DFM) — método ultrassonográfico não invasivo — tem sido bastante utilizada para avaliar a disfunção endotelial devido à sua simplicidade e economia.⁷ Vários estudos têm abordado o efeito da DFM em doenças inflamatórias, como artrite reumatoide, doença vascular periférica, doença arterial coronariana, diabetes mellitus (DM) e hipertensão. Até o momento e até onde sabemos, há apenas alguns relatos sobre o uso da DFM para avaliar a COVID-19.^{8,9}

Neste estudo, a DFM foi utilizada para investigar possíveis efeitos anormais na função vascular de pacientes recuperados de uma infecção de COVID-19.

Métodos

Este estudo de centro único foi realizado no Abant İzzet Baysal University Training and Research Hospital entre outubro de 2020 e fevereiro de 2021. A pesquisa contou com a participação de 80 indivíduos diagnosticados com COVID-19 nos últimos seis meses que não necessitaram de hospitalização e 81 indivíduos controle saudáveis, com distribuição etária de >18 e <45 anos. Todos os pacientes do grupo COVID-19 estavam curados e sem sintomas no momento da entrada no estudo.

Os critérios de exclusão foram: idade >45 anos, qualquer presença de doença arterial coronariana, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção/FE <50%), valvopatia moderada a grave, cardiopatia congênita, distúrbio de condução atrioventricular, doença renal ou hepática moderada a grave, doença tireoidiana, desequilíbrio eletrolítico, doença inflamatória sistêmica ou janela acústica ecocardiográfica

inadequada. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e um termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por cada indivíduo antes da participação.

Com base no Plano de Diagnóstico e Tratamento de COVID-19 da Comissão Nacional de Saúde (7ª edição), os casos de COVID-19 foram classificados em quatro tipos clínicos: leves (sintomas clínicos leves sem pneumonia em imagem radiológica), comuns (febre, comprometimento do trato respiratório e outros sintomas com pneumonia em imagem radiológica), graves (desconforto respiratório, frequência respiratória de ≥ 30 vezes/min, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ em repouso, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg) e críticos (insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, choque e insuficiência de outro órgão exigindo monitoramento e tratamento em uma unidade de terapia intensiva).¹⁰

O comprometimento pulmonar foi categorizado por meio do “escore total de gravidade” (ETG), baseado na avaliação da tomografia computadorizada (TC) de tórax. Para isso, as porcentagens de comprometimento calculadas para cada um dos cinco lobos foram convertidas em uma das seguintes categorias de pontuação: nenhum (0%) (escore 0), mínimo (1–25%) (escore 1), leve (26–50%) (escore 2), moderado (51–75%) (escore 3) e grave (76–100%) (escore 4). Por fim, a soma de todas as pontuações gerou um valor de ETG que variou de 0 a 20.¹¹

Parâmetros laboratoriais foram obtidos a partir de prontuários hospitalares no diagnóstico da infecção de COVID-19. Os dados laboratoriais do grupo controle foram coletados na entrada do estudo.

Pacientes e controles foram avaliados por meio de ecocardiograma e ultrassonografia braquial com Doppler para obter a medida da DFM na entrada do estudo.

Avaliação ecocardiográfica

Um transdutor Vivid S6 de 4 MHz (GE Vingmed, N-3191 Horten-Noruega) foi utilizado para realizar os procedimentos ecocardiográficos necessários.

Todas as imagens ecocardiográficas foram obtidas por meio do monitoramento contínuo do eletrocardiograma (ECG) por um cardiologista com cegamento simples com os pacientes na posição lateral esquerda. Considerou-se a média de três ciclos cardíacos consecutivos e foram medidos os diâmetros diastólico final e sistólico final do ventrículo esquerdo, a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, a espessura do septo ventricular esquerdo e os diâmetros do átrio esquerdo. O método de Simpson biplano modificado foi aplicado para medir a FE do ventrículo esquerdo. Medidas Doppler bidimensionais e pulsadas foram calculadas com base nos critérios da American Society of Echocardiography.¹²

Avaliação ultrassonográfica

Os parâmetros foram obtidos em uma sala silenciosa, escura e com ar-condicionado (ou seja, temperatura ambiente de 22–25°C) após um período de repouso de pelo menos 15 minutos. Além disso, foi solicitado aos participantes que evitassem se exercitar, fumar e consumir álcool ou cafeína

por pelo menos 8 horas antes das medições de DFM. Um transdutor de arranjo linear de 7,5 MHz (GE Healthcare, M4S-RS, Tóquio, Hino-Shi, Japão) foi empregado para medir o diâmetro da artéria braquial na fossa antecubital. A pele foi marcada com um lápis; portanto, todas as medidas foram realizadas na mesma linha. Iniciou-se com o diâmetro basal e a taxa de fluxo da artéria braquial e, em seguida, a pressão foi aumentada até 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica e mantida por 5 minutos nesse nível, de modo que o braço permanecesse isquêmico. Em seguida, a pressão do balonete foi reduzida, e o diâmetro e a taxa de fluxo da artéria braquial foram medidos novamente após 1 minuto da queda da pressão.

A DFM foi calculada usando a seguinte equação:

$$DFM = 100 \times (\text{diâmetro máximo no 1º minuto} - \text{diâmetro de referência}) / \text{diâmetro de referência}^{13}$$

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do SPSS 18.0 Statistical Package Software para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados de normalidade das variáveis foram avaliados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas por média e desvio padrão; variáveis contínuas sem distribuição normal foram descritas por mediana e intervalo interquartil (IIQ). Os dados foram expressos em números ou porcentagens para variáveis qualitativas. Para analisar as diferenças entre grupos independentes, utilizou-se o teste *t* de Student (bicaudal) para variáveis quantitativas com distribuição normal, o teste U de Mann-Whitney para variáveis sem distribuição normal e o teste qui-quadrado para variáveis qualitativas. Análises de correlação de Spearman foram realizadas para avaliar correlações entre a COVID-19 e o nível de linfócitos, a relação neutrófilos/linfócitos, os níveis de glicose e creatinina e a DFM. Para as variáveis consideradas significativas na análise de regressão univariada, empregou-se a regressão logística multivariada com o modelo *stepwise* progressivo para estabelecer os fatores prognósticos independentes da COVID-19. O teste de correlação de Spearman também foi realizado entre a DFM e o tempo decorrido desde o diagnóstico. Resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Características clínicas de referência foram semelhantes entre os dois grupos. Entre os parâmetros laboratoriais, glicose, creatinina e a relação neutrófilos/linfócitos foram significativamente maiores, enquanto as contagens de linfócitos foram significativamente menores no grupo COVID-19 quando comparadas ao grupo controle (Tabela 1).

Mialgia (65%) e perda de olfato e/ou paladar (61%) foram os sintomas mais comuns em pacientes com COVID-19, enquanto sudorese (8%) foi o menos comum (Tabela 2). Nenhum dos pacientes do grupo COVID-19 apresentou infecção grave que exigisse hospitalização. Neste estudo, os

pacientes tinham o tipo leve ou o comum de acordo com a classificação clínica, com ETG variando de 0 a 5.

O ecocardiograma e a DFM do grupo COVID-19 foram realizados 35 dias (25–178; IIQ: 38,5) após o diagnóstico. As medidas ecocardiográficas foram semelhantes entre os dois grupos. No entanto, em relação ao grupo controle, a DFM (%) foi significativamente menor nos pacientes com COVID-19 ($9,52 \pm 5,98$ versus $12,01 \pm 6,18$, $p = 0,010$) (Tabela 3). O teste de correlação de Spearman mostrou não haver associação estatisticamente significativa entre a DFM e o tempo decorrido desde o diagnóstico de COVID-19 ($r = 0,064$; $p = 0,527$).

Parâmetros significativamente diferentes na análise de regressão univariada (glicose, creatinina, linfócitos, relação neutrófilos/linfócitos e DFM) foram incluídos na análise de regressão multivariada e apenas o valor da DFM foi significativamente diferente no grupo controle em relação ao grupo COVID-19 ($1,086$ ($1,026$ – $1,149$), $p = 0,04$) (Tabela 4).

O teste de correlação de Spearman indicou que a DFM ($r = 0,27$, $p = 0,006$) apresentou correlação positiva fraca com a presença de COVID-19.

Discussão

O objetivo deste trabalho foi avaliar as repercussões vasculares da COVID-19, utilizando a DFM comprometida como marcador substituto da disfunção endotelial. Este estudo demonstrou que o valor da DFM foi menor em pacientes do grupo COVID-19 em comparação ao grupo controle. Os resultados apontam para um comprometimento vascular por COVID-19, avaliado pela DFM, mesmo em pacientes com quadros leves. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a determinar a disfunção endotelial vascular por DFM comprometida entre pacientes jovens que se recuperaram de uma infecção leve de COVID-19.

Foi detectada uma redução significativa na DFM mesmo em pacientes pouco afetados logo após a recuperação. Isso levanta a questão sobre a possibilidade de a doença ter efeitos anormais de longo prazo na função vascular. Achados semelhantes foram reportados por Ergul et al.,⁸ que avaliaram 63 pacientes que tiveram COVID-19 dois meses após a recuperação e identificaram a infecção por COVID-19 e o aumento do índice de massa corporal como preditores independentes de disfunção endotelial avaliados pela DFM.⁸

Da mesma forma, Riou et al.,⁹ encontraram uma redução significativa na DFM de 16 pacientes com COVID-19 leve a moderada, enquanto a DFM tendia a ser menor em nove pacientes com COVID-19 grave a crítica três meses após o início da doença.⁹ Ao contrário desses relatos, o presente estudo se concentrou em pacientes com COVID-19 leve, não hospitalizados, 35 dias (25–178) após o início da doença.

Sabe-se que a disfunção endotelial, associada ao estresse oxidativo, é o primeiro fator de muitas doenças.¹⁴ Embora a inflamação faça parte da resposta natural de recuperação do corpo à cura e seja essencial para proteger o corpo contra infecções e substâncias ambientais perigosas, seria bastante otimista dizer que é completamente benéfica. Quando ela

Tabela 1 – Variáveis demográficas e laboratoriais da população do estudo

Variáveis		COVID-19 (n= 80)	Grupo controle (n=81)	p
Dados demográficos				
Idade (anos)		32,10±5,87	30,51±7,33	0,407
Homens/Mulheres (n (%))		32/48 (40/60%)	36/45 (44/56%)	0,313
PAS (mmHg) (IIQ)		105 (14)	110 (22)	0,307
PAD (mmHg) (IIQ)		70 (15)	70 (20)	0,343
Altura (cm)		169,36±8,72	169,36±9,30	0,997
Peso (kg)		73,81±13,73	71,30±16,09	0,289
IMC (kg/m²)		25,63±3,74	25,00±4,13	0,198
Hipertensão n (%)	Não	78 (97,5%)	79 (97,5%)	1,000
	Sim	2 (2,5%)	2 (2,5%)	
Diabetes mellitus n (%)	Não	78 (97,5%)	81 (100,0%)	0,245
	Sim	2 (2,5%)	0 (0,0%)	
Dislipidemia n (%)	Não	79 (98,8%)	80 (98,8%)	1,000
	Sim	1 (1,3%)	1 (1,2%)	
Histórico familiar de DAC n (%)	Não	54 (67,5%)	59 (72,8%)	0,459
	Sim	26 (32,5%)	22 (27,2%)	
Fumante n (%)	Não	61 (76,3%)	58 (48,7%)	0,502
	Sim	19 (23,8%)	23 (28,4%)	
Parâmetros laboratoriais				
Glicose plasmática em jejum (mg/dL) (IIQ)		93,50 (16,75)	91 (14)	0,038
Creatinina (mg/dL) (IIQ)		0,78 (0,19)	0,74 (0,11)	0,042
Hemoglobina (g/dL) (IIQ)		14,20 (2,05)	14,40 (1,95)	0,875
Hematócrito (%) (IIQ)		42,30 (5,51)	42,90 (5,40)	0,851
Contagem de plaquetas (K/uL) (IIQ)		250 (90,25)	263 (76,50)	0,659
Contagem de linfócitos (K/uL) (IIQ)		1,83 (1,14)	2,24 (0,89)	0,017
Contagem de neutrófilos (K/uL) (IIQ)		4,15 (2,12)	3,82 (1,73)	0,291
Relação neutrófilos/linfócitos (IIQ)		2,05 (1,63)	1,30 (1,06)	0,044

*IIQ: intervalo interquartil; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronariana.

sai do controle, pode se tornar prejudicial e destrutiva para o corpo.¹⁵ A inflamação sistemicamente fora de controle também está associada a desfechos adversos da COVID-19.¹⁶

Em um estudo em que a DFM foi usada para prever eventos cardiovasculares futuros em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, a menor taxa de evento foi encontrada em pacientes com DFM normal (>8%), enquanto a taxa de evento moderada e a maior taxa de evento foram detectadas em pacientes com DFM de 4 a 8% e <4%, respectivamente.¹⁷ Em outra pesquisa, pacientes com DFM inferior a 6,2% obtiveram um índice tornozelo-braquial significativamente menor em relação aos com DFM superior a 6,2%.¹⁸ Além disso, Maruhashi et al.,¹⁹ demonstraram que a DFM apresentou correlação inversa com o Escore de Risco de Framingham, comumente usado

como calculadora de risco e índice de risco cardiovascular cumulativo para avaliar a probabilidade de ataque cardíaco ou morte por cardiopatia dentro de 10 anos.¹⁹

Fatores independentes preditivos de mortalidade por COVID-19 incluem idade avançada, comorbidades como diabetes mellitus (DM), doença cardiovascular, câncer e doença pulmonar obstrutiva crônica na apresentação.²⁰ Entretanto, bebês e crianças não tiveram aumento significativo tanto em morbidade quanto em mortalidade durante a pandemia de COVID-19.²¹

Com o aumento da idade e das doenças relacionadas à idade, o estado inflamatório crônico torna-se dominante e a resposta anti-inflamatória do sistema imunológico torna-se irregular e incapaz de suprimir o episódio inflamatório de forma rápida e eficaz.²² O presente estudo buscou excluir os

Tabela 2 – Sintomas dos pacientes que tiveram COVID-19

Sintomas	Número	%
Mialgia	52/80	65
Perda de olfato e/ou paladar	49/80	61
Fraqueza	33/80	41
Dor de cabeça	32/80	40
Tosse	28/80	35
Febre	25/80	31
Dispneia	19/80	24
Dor de garganta	15/80	19
Náusea	15/80	19
Diarreia	13/80	16
Sudorese	7/80	8

efeitos de inflamações relacionadas à idade mais avançada, incluindo indivíduos com menos de 45 anos de idade.

Embora ainda dentro dos limites da normalidade, pacientes do grupo COVID-19 apresentaram níveis significativamente mais elevados de glicose e creatinina do que os do grupo controle.

Durante a fase aguda da infecção, os níveis de glicemia podem aumentar de forma anormal em pacientes sob estresse da COVID-19, mesmo que não tenham diagnóstico de DM. Também há relatos de impactos anormais na função renal. Altos níveis de glicemia em pacientes com COVID-19 podem

ser preditivos de piores desfechos, independentemente do histórico de DM.²³ A doença renal está associada ao aumento de mortalidade por COVID-19.²⁴ Verificou-se que 14,4% de 701 pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentaram aumento nos níveis séricos de creatinina, 13,1% tiveram redução na taxa de filtração glomerular e aproximadamente 5% apresentaram insuficiência renal aguda.²⁴ Resultados histopatológicos revelaram lesões tubulares agudas, diferentes comprometimentos glomerulares, necrose tubular e glomeruloesclerose.²⁵ Neste estudo, o achado de níveis levemente aumentados de glicemia e creatinina pode ser incidental, mas também pode sugerir lesão renal subclínica e/ou estresse contínuo.

A linfopenia tem sido usada no diagnóstico de COVID-19 e associada a um pior prognóstico.²⁶ A gravidade da COVID-19 também foi correlacionada com a relação neutrófilos/linfócitos e a relação linfócitos/proteína C reativa.²⁷ Assim, em comparação com o grupo controle, as contagens de linfócitos diminuíram e a relação neutrófilos/linfócitos aumentou nos participantes do estudo que tiveram COVID-19 leve.

Limitações

As principais limitações desta pesquisa são a sua realização em centro único e o número relativamente pequeno de pacientes. Os resultados são limitados a um momento inicial do processo da doença e não podem ser extrapolados para refletir achados de longo prazo. Outra limitação é o fato de os parâmetros laboratoriais não terem sido aferidos simultaneamente com a medição da DFM. Devido aos critérios de exclusão e ao limite de idade, a população do

Tabela 3 – Medidas ecocardiográficas da população do estudo

Variáveis	COVID-19 (n= 80)	Grupo controle (n= 81)	p
Diâmetro do átrio esquerdo (cm)	3,03±0,5	2,92±0,32	0,332
DDFVE (cm)	4,48±0,45	4,45±0,42	0,281
DSFVE (cm)	2,80±0,30	2,81±0,29	0,711
PP (cm)	0,96±0,14	0,96±0,13	0,550
SIV (cm)	0,92±0,16	0,90±0,14	0,742
FE (%)	67,27±5,02	65,90±4,64	0,151
Onda E transmitral (cm/s) (IIQ)	96,9 (23,3)	94,7 (22,5)	0,409
Onda A transmitral (cm/s) (IIQ)	68,0 (16,1)	69,0 (15,3)	0,533
TD mitral (ms) (IIQ)	198 (45)	188 (57)	0,531
E' lateral (cm/s) (IIQ)	12,2 (3)	12,5 (3,5)	0,414
A' lateral (cm/s) (IIQ)	9,35 (2,5)	9,0 (3)	0,515
S' lateral (cm/s) (IIQ)	9,5 (2)	10,0 (2,1)	0,066
TAPSE (cm) (IIQ)	2,19 (0,44)	2,16 (0,40)	0,537
PSAP (mmHg)	23,79±5,13	25,14±5,63	0,268
DFM (%)	9,52±5,98	12,01±6,18	0,010

*DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; PP: parede posterior; SIV: septo interventricular; FE: fração de ejeção; IIQ: intervalo interquartil; TD: tempo de desaceleração; E': pico de velocidade diastólica inicial do tecido miocárdico; A': pico de velocidade diastólica final do tecido miocárdico; S': velocidade miocárdica sistólica do anel mitral; DFM: dilatação fluxo-mediada; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

Tabela 4 – Preditores independentes de COVID-19 na análise de regressão logística multivariada

	OR (IC95%)	p
Glicose	0,981 (0,957–1,005)	0,116
Linfócitos	1,022 (0,646–1,616)	0,926
Relação neutrófilos/linfócitos	0,895 (0,744–1,077)	0,240
Creatinina	0,093 (0,005–1,595)	0,101
DFM	1,086 (1,026–1,149)	0,004

DFM: dilatação fluxo-mediada; IC: intervalo de confiança; OR (odds ratio): razão de chances.

estudo foi estritamente selecionada; portanto, os achados podem não representar todos os pacientes com COVID-19.

Conclusão

Este estudo mostrou uma diminuição da DFM em pacientes jovens com quadro leve de COVID-19 na fase inicial de recuperação. Assim, esse parâmetro pode ser usado como marcador para disfunção endotelial induzida pela COVID-19. Sem dúvida, o monitoramento cardiovascular de rotina em pacientes com histórico de COVID-19 pode identificar indivíduos com risco de eventos cardiovasculares futuros. Para entender melhor os possíveis efeitos cardiovasculares nesses pacientes, deve-se considerar estudos de larga escala, incluindo seguimento a longo prazo.

Referências

1. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020;87(4):281-6. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6
2. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev. 2007;20(4):660-94. doi: 10.1128/CMR.00023-07.
3. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. Annu Rev Virol. 2016;3(1):237-61. doi: 10.1128/CMR.00023-07.
4. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 2005;436(7047):112-6. doi: 10.1038/nature03712
5. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570
6. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. Rev Cardiovasc Med. 2020;21(3):315-9. doi: 10.31083/j.rcm.2020.03.126.
7. Agewall S. Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? Curr Vasc Pharmacol. 2003;1:107-9. doi: 10.2174/1570161033476745.
8. Ergül E, Yilmaz AS, Ögütveren MM, Emlek N, Kostakoğlu U, Çetin M. COVID 19 disease independently predicted endothelial dysfunction measured by flow-mediated dilatation. Int J Cardiovasc Imaging. 2022;38(1):25-32. doi: 10.1007/s10554-021-02356-3.
9. Riou M, Oulehri W, Momas C, Rouyer O, Lebourg F, Meyer A, et al. Reduced Flow-Mediated Dilatation Is Not Related to COVID-19 Severity Three Months after Hospitalization for SARS-CoV-2 Infection. J Clin Med. 2021;10(6):1318. doi: 10.3390/jcm10061318
10. Pei-Fang Wei, editors. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). Chin Med J (Engl). 2020; 5;133(9):1087-95. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819
11. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). Eur Radiol. 2020;30(8):4407-16. doi: 10.1007/s00330-020-06817-6.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1007/s00330-020-06817-6.
13. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. Endothelium. 2008;15(4):157-63. doi: 10.1080/10623320802228872
14. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. Br J Pharmacol. 2017;174(12):1591-619. doi: 10.1111/bph.13517.
15. Liu Y-Z, Wang Y-X, Jiang C-L. Inflammation: the common pathway of stress-related diseases. Front Hum Neurosci. 2017;11:316. doi: 10.3389/fnhum.2017.00316
16. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

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: Mansiroglu AK, Seymen H, Sincer I, Gunes Y; Análise estatística: Sincer I.

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 Abant İzzet Baysal University Hospital sob o número de protocolo 2021/89. 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.

17. Gokce N, Keaney Jr JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002;105(13):1567-72. doi: 10.1161/01.cir.0000012543.55874.47.
18. Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S, Bucur R, Di Donato A, Schiano V, et al. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *J Vasc Surg*. 2003;38(2):374-9. doi: 10.1016/s0741-5214(03)00124-1
19. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, et al. Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study. *Heart*. 2013;99(24):1837-42. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304739.
20. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243191. doi: 10.1371/journal.pone.0243191
21. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1029-46. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7.
22. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586. doi: 10.3389/fimmu.2018.00586
23. Cai Y, Shi S, Yang F, Yi B, Chen X, Li J, et al. Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;169:108437. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108437
24. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
25. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. 2020;98(1):228-31. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006
26. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020;8:36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4.
27. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733-4. doi: 10.1002/jmv.25819



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

Manifestações Cardiovasculares Tardias da COVID-19 – Uma Ciência em Construção

COVID-19 and Late Cardiovascular Manifestations – Building Up Evidence

Sofia Cabral^{1,2} 

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto¹ Porto – Portugal

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto,² Porto – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação da Disfunção Endotelial em Casos de COVID-19 com Dilatação Fluxo-Mediada

No início de 2020, o mundo enfrentou o aparecimento de uma nova pandemia, a Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), causada por um novo coronavírus (vírus SARS-CoV-2). Rapidamente descobrimos que, embora o trato respiratório fosse o principal alvo, muitos outros sistemas de órgãos também podiam ser afetados. As manifestações cardiovasculares (CV) da COVID-19 estão entre as mais comuns e temidas e podem se apresentar como lesão miocárdica, arritmias, síndromes coronarianas agudas, insuficiência cardíaca, disfunção vascular e doença tromboembólica.¹ Tanto a doença cardiovascular preexistente quanto a comórbida bem como a presença concomitante de fatores de risco CV são indicadores de pior evolução e prognóstico da doença.² Digno de nota, o envolvimento CV agudo é um forte preditor independente de mortalidade hospitalar por COVID-19.³ A interação entre a infecção e o sistema CV é ainda objeto de estudo mas, além da lesão celular directa pelo vírus, acredita-se que a ativação de vias inflamatórias desempenhe um papel fundamental. Uma descrição detalhada da fisiopatologia do envolvimento CV na COVID-19 está para além do âmbito deste comentário e foi amplamente abordado em outros trabalhos.⁴

Sendo reconhecidas como comuns as desregulação cardíaca e vascular na fase aguda da infecção, as preocupações concentram-se agora nas anormalias CV residuais a longo prazo. Huang et al.,⁵ relataram que mais da metade dos pacientes convalescentes com COVID-19 apresentavam sinais de inflamação miocárdica ou fibrose na ressonância magnética cardíaca (RMC).⁵ Na mesma linha, a meta-análise de Kim et al.,⁶ mostrou que quase metade dos pacientes recuperados de COVID-19 apresentavam um ou mais resultados anormais de RMC.⁶ Da mesma forma, e sem surpresa, a infecção também pode induzir lesão vascular sustentada. À luz do tropismo do SARS-CoV-2 para células que expressam a enzima conversora de angiotensina 2 ligada à membrana, não é de admirar que o endotélio vascular seja um dos principais tecidos envolvidos na

infecção. No entanto, os efeitos da infecção por COVID-19 no endotélio vascular e a interação complexa entre os dois ainda são pouco compreendidos. Na sua essência, a homeostase CV depende principalmente do papel do endotélio. Ele regula o tônus vascular, a adesão celular, a tromboresistência, a proliferação de células musculares lisas e, no final, a inflamação da parede do vaso. Sempre que o endotélio é ativado, resultando em disfunção endotelial, a sinalização celular muda de processos vasodilatadores mediados pelo óxido nítrico para processos redox vasoconstritores. Isso pode ocorrer como um fenómeno agudo transitório, com pouca ou nenhuma consequência, ou como uma ativação endotelial prejudicial sustentada, eventualmente levando a um meio pró-aterogénico e pró-trombótico.⁷

A vasomotricidade dependente do endotélio é amplamente reconhecida como um indicador de função endotelial, e a dilatação mediada por fluxo (DMF), originalmente introduzida na década de 1990, é o método não invasivo mais recomendado para avaliá-la.⁸

No estudo de Mansiroglu et al.,⁹ os investigadores usaram a DMF para revelar a presença de envolvimento vascular sutil em pacientes jovens com infecção ligeira por COVID-19 no período inicial pós-infecção. Os autores conduziram uma investigação de caso-controle, de centro único, bem emparelhada, envolvendo 80 pacientes recuperados de Covid-19 em 35 dias (25-178; IIQ: 38,5) após a infecção. Comparados aos controles, o grupo com Covid-19 não apresentou sinais ecocardiográficos de envolvimento cardíaco estrutural ou funcional pela infecção recente. Em contraste, eles exibiram uma resposta de DMF significativamente menor ($9,52 \pm 5,98$ vs. $12,01 \pm 6,18$, $p = 0,010$). Estes resultados expandem outros de estudos anteriores ao restringir a inclusão a indivíduos com menos de 45 anos, com infecção ligeira que não justificava a hospitalização. A exclusão de condições concorrentes compartilhando o denominador comum de disfunção endotelial também foi uma característica distinta. Não obstante, dado o curto período de tempo decorrido desde a infecção, é discutível se esses achados podem ser extrapolados como tradutores de qualquer consequência a longo prazo da doença.

Poucos estudos sobre a resposta à DMF analisaram pacientes com COVID-19 jovens e saudáveis, obtendo resultados equivalentes.¹⁰ Achados semelhantes também foram relatados em um cenário mais amplo. Oikonomou et al.,¹¹ estudaram prospectivamente 73 pacientes mais velhos hospitalizados com COVID-19 (37% dos quais

Palavras-chave

Covid-19/complicações; Ultrassonografia/métodos; Dilatação Fluxo Mediada; Endotélio Vascular; Inflamação.

Correspondência: Sofia Cabral •

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Hospital Santo António – Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto - Portugal
E-mail: msociacabral@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220435>

necessitaram de tratamento intensivo) e descobriram que a DMF estava significativamente ($p < 0,001$) diminuída no grupo com COVID-19 ($1,65 \pm 2,31\%$) em comparação com uma coorte emparelhada por escore de propensão ($6,51 \pm 2,91\%$). Outro aspecto marcante é que essa diferença permaneceu significativa seis meses após a alta ($5,24 \pm 1,62\%$ e $6,48 \pm 3,08\%$, respectivamente, $p=0,01$).¹¹ Também consistente com estes resultados, o estudo de Gao et al. deu um passo adiante ao demonstrar que a DMF estava reduzida em sobreviventes de COVID-19, mesmo 327 dias após o diagnóstico.¹²

Dada a evidência acumulada, parece inegável a influência a longo prazo na função vascular de uma infecção prévia por

COVID-19. No entanto, independentemente dos mecanismos envolvidos, as implicações clínicas dessa afecção vascular são ainda um mistério. Em particular, a susceptibilidade dos sobreviventes de COVID-19 à instalação precoce de aterosclerose é uma preocupação dominante. Da mesma forma, não está claro se esse dano vascular terá impacto em eventos CV futuros. Como resultado, é necessária investigação longitudinal prospectiva adicional de alta qualidade sobre a associação entre disfunção endotelial induzida por COVID-19 e resultados CV a longo prazo. O conhecimento atual relativo às consequências tardias da lesão vascular induzida pela COVID-19 é ainda embrionário. A pesquisa de Mansiroglu et al.⁹ é assim, a par de outras, pioneira neste campo.

Referências

- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8. Doi: 10.1007/s11845-021-02644-w
- Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13362. Doi: 10.1111/eci.13362
- Gomes BFO, Petriz JLF, Menezes IRR, Azevedo AS, Silva T, Silva VL, et al. Impact of High Cardiovascular Risk on Hospital Mortality in Intensive Care Patients Hospitalized for COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(5):927-34. Doi: 10.36660/abc.20210349.
- European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1033-58. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab696.
- Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2330-9. Doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
- Kim JY, Han K, Suh YJ. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021;23(1):100. Doi: 10.1186/s12968-021-00792-7
- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115(10):1285-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):507-32. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007
- Mansiroglu AK, Seymen H, Sincer I, Gunes Y. Avaliação da Disfunção Endotelial em Casos de COVID-19 com Dilatação Fluxo-Mediada. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(2):319-325.
- Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, Stute N, Augenreich MA, Koontz LK, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(1):H404-h10. Doi: 10.1152/ajpheart.00897.2020.
- Oikonomou E, Souvaliotis N, Lampsas S, Siasos G, Poulakou G, Theofilis P, et al. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vasc Pharmacol.* 2022;144:106975. Doi: 10.1016/j.vph.2022.106975.
- Gao YP, Zhou W, Huang PN, Liu HY, Bi XJ, Zhu Y, et al. Persistent Endothelial Dysfunction in Coronavirus Disease-2019 Survivors Late After Recovery. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:809033. Doi: 10.3389/fmed.2022.809033



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

Rastreamento, Diagnóstico e Manejo da Fibrilação Atrial em Pacientes com Câncer: Evidências Atuais e Perspectivas Futuras

Screening, Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation in Cancer Patients: Current Evidence and Future Perspectives

Pedro Gonçalves-Teixeira,^{1,2,3} Telma Costa,^{3,4} Isabel Fragoso,⁵ Diogo Ferreira,^{1,2} Mariana Brandão,¹ Adelino Leite-Moreira,^{2,6,7} Francisco Sampaio,^{1,2} José Ribeiro,^{1,3} Ricardo Fontes-Carvalho^{1,2}

Departamento de Cardiologia, Vila Nova de Gaia Hospital Center,¹ Gaia – Portugal

Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto,² Porto – Portugal

Clínica Cardio-Oncológica, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia,³ Gaia – Portugal

Departamento de Oncologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia,⁴ Gaia – Portugal

Unidade de Atenção Primária à Saúde Aracetti,⁵ Arazede – Portugal

Departamento de Cirurgia Cardiorrástica, Hospital Universitário São João,⁶ Porto – Portugal

Unidade de Pesquisa Cardiovascular (UnIC), Faculdade de Medicina, Universidade do Porto,⁷ Porto – Portugal

Resumo

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na população geral, tendo uma alta carga de morbimortalidade, e isso também é válido para pacientes com câncer. A associação entre FA e câncer vai ainda mais longe, com alguns estudos sugerindo que a FA pode ser um marcador de câncer oculto. Há, no entanto, uma notável escassez de dados sobre os desafios específicos do manejo da FA em pacientes com câncer. O reconhecimento e o manejo imediatos da FA nesta população especial podem diminuir a morbidade relacionada à arritmia e ter um importante benefício prognóstico. Esta revisão se concentrará nos desafios atuais de diagnóstico e manejo da FA em pacientes com câncer, com ênfase especial nas estratégias e dispositivos de rastreamento da FA e na terapia de anticoagulação com anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs) para prevenção tromboembólica nesses pacientes. Alguns *insights* sobre as perspectivas futuras para a prevenção, diagnóstico e tratamento da FA nesta população especial também serão abordados.

Introdução

A Cardio-oncologia emergiu como um campo clínico crucial no manejo de pacientes com câncer na última década. As clínicas de cardio-oncologia agora oferecem um atendimento clínico verdadeiramente centrado no paciente e

se mostraram úteis na prevenção da toxicidade cardiovascular relacionada à terapia do câncer

Tradicionalmente, as clínicas de oncologia limitavam-se ao conhecimento da potencial toxicidade aos cardiomiócitos e o risco de insuficiência cardíaca subsequente. Agora temos uma visão cada vez mais amadurecida da plêiade de cardiotoxicidade relacionada à terapia do câncer. Isso inclui um amplo espectro de complicações inflamatórias, tromboembólicas e arritmicas.

Carga da FA

A fibrilação atrial (FA) é reconhecida como a arritmia cardíaca sustentada mais comum, com prevalência de aproximadamente 0,5 a 2% da população geral. Pacientes com FA têm um risco cinco vezes maior de acidente vascular cerebral (AVC) e um risco três vezes maior de insuficiência cardíaca. Além disso, a FA é um preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular.^{1,2}

Os fatores que predisõem ao desenvolvimento de FA incluem o envelhecimento (a prevalência de FA chega a 10% em pacientes com mais de 80 anos),³ distúrbios cardiovasculares como hipertensão, valvopatia, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e uma variedade de comorbidades não-cardiovasculares como diabetes, doença pulmonar crônica, apneia obstrutiva do sono, doença renal crônica, disfunção tireoidiana, doença inflamatória intestinal, entre outras.

A associação entre FA e câncer é reconhecida há muito tempo e é de certa forma esperada com base no aumento da prevalência de câncer com o envelhecimento e na alta frequência de comorbidades que predisõem à FA em pacientes com câncer.

Vários estudos de coorte de base populacional mostraram a clara associação bidirecional entre essas entidades. Uma meta-análise recente mostrou que a taxa de diagnóstico de câncer foi três vezes maior nos primeiros três meses após o diagnóstico de FA. Por outro lado, o risco de FA estava particularmente aumentado nos primeiros três meses após o diagnóstico de câncer (OR 7,62, IC 3,08 a 18,88).^{4,5} Além disso, em um grande estudo caso-controle populacional com 28.833

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Câncer; Cardiotoxicidade; Rastreamento; Cardio-Oncologia; Arritmias Cardíacas; Anticoagulantes; Coagulação Sanguínea

Correspondência: Pedro Gonçalves-Teixeira •

Departamento de Cardiologia – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia – Rua Conceição Fernandes s.n., 4434-502, Vila Nova de Gaia – Portugal
E-mail: pedromgoncalvesteixeira@gmail.com

Artigo recebido em 11/01/2021, revisado em 06/04/2021, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201362>

Artigo de Revisão

casos de FA, 0,59% deles foram diagnosticados com câncer colorretal nos 90 dias anteriores ao diagnóstico de FA, em comparação com apenas 0,05% dos controles.⁶ Outro estudo de coorte também descobriu que a FA estava associada a uma maior taxa de incidência de diagnóstico de câncer nas duas décadas subsequentes de seguimento e, mais uma vez, isso é particularmente verdadeiro dentro do período de 90 dias após o diagnóstico de FA. Nesse período de 90 dias, os homens apresentaram risco aproximadamente três vezes maior de ter um diagnóstico de câncer, enquanto as mulheres tiveram um risco quatro vezes maior.⁷ Em um estudo observacional publicado recentemente, abrangendo 4.324.545 indivíduos, dos quais 316.040 apresentavam diagnóstico de câncer, a FA permaneceu independentemente associada a todos os principais subtipos de câncer.⁸ A prevalência geral de FA foi de 1,74% entre os pacientes com câncer versus 0,37% na população geral, e essa diferença aumentou com a idade. A força da associação diminuiu ao longo do tempo a partir do diagnóstico de câncer, mas permaneceu significativa mesmo após 5 anos (taxa de incidência de 3,4 do dia 0 ao dia 90 e 1,1 de 2 a 5 anos a partir do diagnóstico de câncer). Outro estudo de coorte nacional concluiu que a FA estava fortemente associada ao câncer metastático.⁹

Sabe-se que a FA pode ser uma condição assintomática, principalmente em idosos. A frequente natureza paroxística da FA complica ainda mais o seu reconhecimento precoce. Estudos demonstraram que até 45% de todos os AVCs relacionados à FA ocorreram em pacientes com FA assintomática e desconhecida.¹⁰ Acredita-se que o risco significativo de complicações tromboembólicas da FA seja ainda maior em pacientes com câncer, em quem geralmente prevalece um estado pró-coagulante.

O rastreamento e a investigação da FA podem ter um papel potencial na prevenção de complicações se o tratamento adequado for prescrito precocemente.

Por outro lado, como a associação entre FA e câncer vai ainda mais longe, alguns estudos sugerem que a FA pode

ser um marcador de câncer oculto. Os autores de uma meta-análise composta por 5 estudos observacionais de base populacional, incluindo mais de 5.500.000 pacientes, recomendaram que pacientes com FA de início recente fossem avaliados para câncer oculto.⁵ Atualmente isso é bastante controverso, e foi refutado por outros autores.^{7,11}

Esta revisão se concentrará nos desafios atuais de diagnóstico e manejo de FA em pacientes com câncer, com ênfase especial no rastreamento de FA e terapia de anticoagulação para prevenção de AVC tromboembólico nesses pacientes. Alguns *insights* sobre as perspectivas futuras para a prevenção, identificação e tratamento da FA nesta população especial também serão fornecidos.

FA e Câncer: ligações fisiopatológicas propostas

Múltiplas relações fisiopatológicas foram propostas para explicar a forte associação entre as duas entidades (Figura 1).

A existência de fatores de risco compartilhados para câncer e FA – como doenças cardiovasculares preexistentes, envelhecimento, obesidade, diabetes, consumo de álcool e tabagismo – pode explicar uma proporção significativa dessa relação epidemiológica.

Além disso, pacientes com câncer frequentemente experimentam dor, hipóxia, anormalidades eletrolíticas e desnutrição, todas as quais podem provocar várias anormalidades autonômicas e endócrino-metabólicas que contribuem para a FA.¹²

No nível dos átrios, o crescimento tumoral primário ou metastático pode provocar compressão ou invasão local, ambos com potencial para desencadear FA.

Tem sido sugerido que o câncer aumenta a incidência de FA através da produção anormal de peptídeos semelhantes aos hormônios tireoidianos.¹³ Uma variedade de síndromes paraneoplásicas pode levar a desarranjos endócrinos ou metabólicos e preparar o terreno para o desenvolvimento de

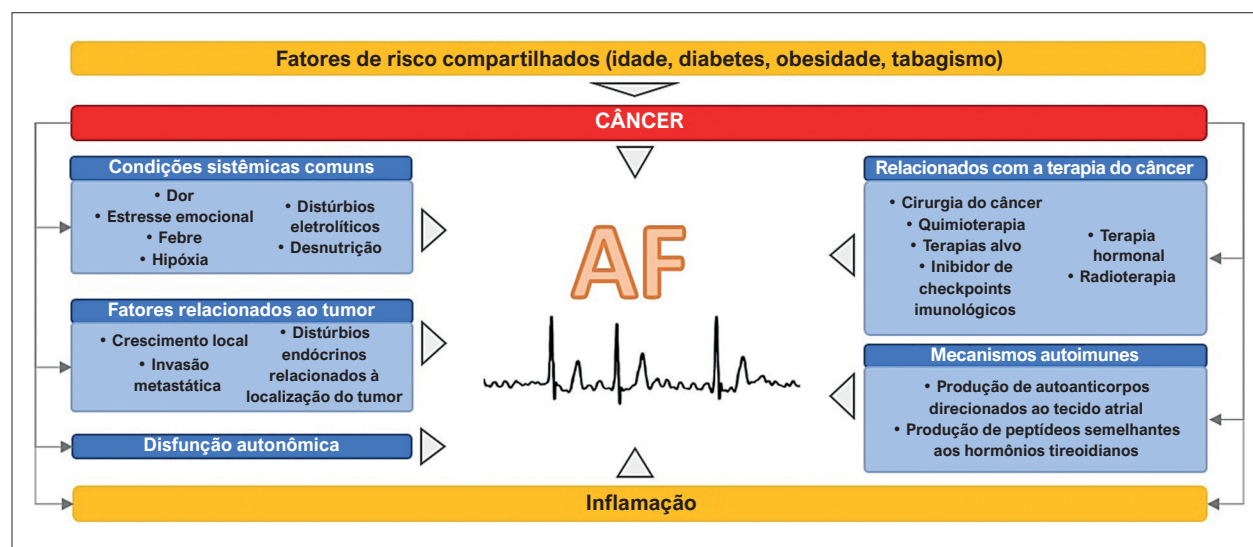


Figura 1 – A interação multifatorial e bidirecional entre câncer e fibrilação atrial. Veja o texto para mais detalhes.

FA. Outros mecanismos autoimunes que têm como alvo o tecido atrial foram postulados.¹⁴

O câncer oculto não diagnosticado, acompanhado pelo tônus autonômico alterado e um estado pró-inflamatório, pode preceder a FA e explicar, pelo menos em parte, a associação. Em alguns desses casos, a terapia de anticoagulação pode desmascarar o distúrbio neoplásico, promovendo eventos hemorrágicos relacionados ao tumor. Além disso, estando mais expostos a exames médicos e testes diagnósticos, pacientes com câncer recentemente diagnosticados têm maior probabilidade de diagnóstico de FA de início recente.

Há uma grande quantidade de evidências ligando a FA a distúrbios inflamatórios. A alta prevalência de FA no pós-operatório e em estágios agudos de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou miocardite, fornecem uma valiosa visão sobre a relação entre FA e inflamação. Estudos histológicos exploraram ainda mais essa questão, com pacientes com FA apresentando infiltrados de células inflamatórias no endocárdio do átrio direito, o que não foi observado nos controles.¹⁵ Vários estudos avaliaram biomarcadores inflamatórios nesse contexto, mostrando que a proteína C reativa (PCR),^{16,17} interleucina 2 (IL-2),¹⁸ interleucina 6 (IL-6),¹⁹ fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1)²⁰ estavam significativamente elevados em pacientes com FA quando comparados aos controles. A associação entre câncer e inflamação, sendo notavelmente robusta,^{21,22} permite levantar a hipótese de que a inflamação é provavelmente um substrato comum para FA e câncer em alguns pacientes.²³

A FA é frequentemente observada após a terapia cirúrgica para câncer, e isso é particularmente evidente após a ressecção pulmonar para câncer de pulmão, com um grande estudo observacional mostrando uma prevalência de 12,6%.²⁴ Isso também foi documentado após cirurgia para câncer de esôfago, colorretal e de mama.²⁵⁻²⁷

Finalmente, vários medicamentos anticancerígenos amplamente utilizados têm sido associados a um risco aumentado de FA incidente (Tabela 1). Um interesse renovado neste campo surgiu após os primeiros relatos de FA relacionada ao ibrutinibe, um inibidor de tirosina quinase (TKi) utilizado em pacientes com leucemia linfocítica crônica, linfoma de células do manto e outras malignidades hematológicas. A incidência de FA em pacientes sob terapia com ibrutinibe variou de 3% a 16%.²⁸ Os efeitos antiplaquetários do ibrutinibe, que parece inibir as etapas iniciais de adesão e ativação plaquetárias,²⁹ podem representar desafios terapêuticos quando é necessário tomar uma decisão sobre a anticoagulação. Tem sido sugerido que a terapia de privação androgênica utilizada para tratar o câncer de próstata pode levar a uma maior incidência de FA, possivelmente relacionada ao hipogonadismo relacionado à hormonoterapia.³⁰ Esse risco foi mais pronunciado com a abiraterona, medicamento que também bloqueia as enzimas CYP17, podendo causar hipermineralocortisolismo, promovendo hipocalcemia e FA.³¹ Mais recentemente, os inibidores do checkpoint imunológico (ICI, *immune checkpoint inhibitors*), também foram associados à FA de início recente devido à sua propensão a causar inflamação miocárdica e pericárdica através de mecanismos autoimunes.³² Outros efeitos colaterais autoimunes dos

ICIs, como tireoidite, também podem predispor ao desenvolvimento de FA.

A radioterapia torácica está associada à fibrose miocárdica potencialmente causando uma cardiomiopatia restritiva em longo prazo, e a associada elevação da pressão de enchimento favorece o desenvolvimento de FA. O aumento da fibrose miocárdica a nível dos átrios pode preparar o terreno para a subsequente remodelação mecânica e/ou elétrica, eventualmente causando a FA.

Deve-se reconhecer, no entanto, que a incidência real de FA relacionada à terapia do câncer provavelmente será subestimada, pois o monitoramento de rotina é raramente realizado ou compreende apenas um ECG de 12 derivações de registro único.

A justificativa para o rastreamento da FA

A FA não raramente é uma condição assintomática, e o risco de AVC ou morte foi semelhante entre a FA sintomática e a FA silenciosa.^{33,34} Até 5% dos indivíduos com FA têm um AVC como manifestação clínica inicial de sua arritmia.³⁵ Isso pode representar cerca de um terço de todos os AVCs relacionados à FA. A FA está associada ao aumento do risco de mortalidade na população geral,³⁶⁻³⁹ e isso também se mostrou verdadeiro em pacientes com câncer.^{40,41}

A prevenção de AVC tromboembólico devido à introdução precoce de anticoagulante oral em pacientes de risco é talvez o benefício mais plausível dos programas de rastreamento de FA.⁴² Outros benefícios teóricos propostos do reconhecimento e manejo precoce da FA incluem redução da morbidade e hospitalizações relacionadas à FA e redução da mortalidade relacionada à FA.

O valor agregado do rastreamento oportunista/sistemático versus o padrão de cuidado para detectar FA silenciosa na população geral está bem estabelecido, e as taxas de FA recém-diagnosticada variaram de 0,5 a 3,9% na maioria dos estudos.⁴³⁻⁴⁹ O ganho crescente dos programas de rastreio parece estar mais intimamente relacionado com a população rastreada e a duração do rastreamento do que com as características dos dispositivos/testes específicos.

Fatores como idade,⁴⁴ histórico anterior de AVC tromboembólico,^{50,51} escore CHA2DS2-VASc^{52,53} e níveis de NT-proBNP^{54,55} têm sido propostos como potencialmente úteis para otimizar o “número necessário para rastreamento” desses programas, possivelmente permitindo a melhora do benefício clínico líquido e custo-benefício.

Curiosamente, o escore CHA2DS2-VASc não apenas prediz o risco de AVC entre pacientes com FA conhecida, mas também tem um desempenho bastante razoável na previsão de FA recém-diagnosticada. Isso pode ser útil como uma porta de entrada para programas de rastreamento, não apenas (1) ajudando a selecionar os pacientes com maior probabilidade pré-teste de FA silenciosa, mas também porque (2) garante que todos os casos detectados obtenham benefício clínico da prescrição do anticoagulante oral (ACO).

O ensaio clínico STROKESTOP incluiu indivíduos de 75 e 76 anos, selecionando participantes com um escore

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Frequência relatada de fibrilação atrial induzida por terapia de câncer

Classe terapêutica	Agente medicamentoso	Frequência de FA relatada
Agentes alquilantes	Antraciclinas	0,55 – 10,3%
	Melfalano	10,8 – 33%
	Bussulfan	6,4%
	Ciclofosfamida	2%
Antimetabólitos	5-Fluorouracil	5%
	Capecitabina	0,5 – 1,1%
	Gemcitabina	0-8,1% (*)
Taxanes	Paclitaxel	0,18 – 1%
Imunomoduladores	Talidomida	4,7%
	Lenalidomida	4,6 – 7%
Derivados de platina	Cisplatina	10-32%
Inibidores da tirosina quinase	Ibrutinibe (BTK)	3-16%
	Nilotinibe (BCR-ABL1)	0,8%
	Ponatinibe (BCR-ABL1)	3-7%
	Vemurafenibe (BRAF)	1,5%
	Imatinibe (BCR-ABL1)	0,55 – 33%
	Dasatinibe (BCR-ABL1)	5,6%
	Sorafenibe (VEGFR)	5,1% (**)
Inibidores do proteassoma	Bortezomibe	2,2%
	Carfilzomibe	3,2 – 3,8%
Anticorpos monoclonais	Trastuzumabe (HER2/ERBB2)	1,2%
	Bevacizumabe (VEFG)	2,2%
	Cetuximabe (EGFR/HER1)	4,8%
	Alentuzumabe (CD52)	1,2%
	Rituximabe (CD20)	1%
Outros	Interleucina 2	4,3 – 8%
ICIs	Nivolumabe (anti-PD1)	
	Pembrolizumabe (anti-PD1)	13%
	Ipilimumabe (anti-CTLA4)	
Terapia com células CAR-T		2,2%
Hormonoterapia	Degarelix	2%
	Abiraterona	1 – 5%
Radioterapia		0,5 – 3,2%

(*) Incidência de FA de 0% quando usada isoladamente, 8% quando associada à vinorelbina. (**) A prevalência relatada foi encontrada em associação com 5-FU, em estudo de fase II. É interessante lembrar que essa associação não é utilizada atualmente na prática clínica diária.

CHA2DS2-VASc de pelo menos 2 pontos (idade > 75). FA previamente desconhecida foi encontrada em 0,5% da população rastreada em seu primeiro ECG, enquanto registros de ECG intermitentes aumentaram a detecção de FA em 4 vezes.⁴⁴

O estudo STROKESTOP II acrescentou a isso o uso do NT-proBNP, em uma estratégia gradual para rastreamento de FA em indivíduos de 75 e 76 anos. O grupo de alto risco (NT-proBNP ≥ 125 ng/L) recebeu um rastreio de ECG estendido, enquanto o grupo de baixo risco realizou apenas um registro de ECG. No grupo de alto risco, 4,4% tiveram FA recém-diagnosticada.⁵⁶

Mesmo em coortes com maior risco de AVC tromboembólico (ou seja, aqueles com AVC embólico anterior de origem indeterminada), o tratamento empírico com ACO não demonstrou redução no AVC recorrente. Isso reforça a importância do registro eficaz da FA antes da implementação de tais terapias,^{57,58} mesmo em coortes de alta prevalência e alto risco, como pacientes com câncer. Em pacientes com FA documentada, a terapia com ACO reduziu as taxas de AVC em dois terços.⁵⁰

Estratégias para o rastreamento de FA

Vários métodos estão disponíveis para rastreamento de FA (Figura 2). O método mais simples de rastreamento para FA é a tomada de pulso, que fornece boa sensibilidade, mas uma especificidade modesta (intervalo relatado de 65 a 91%). Outras abordagens incluem dispositivos automatizados de pressão arterial (aqueles capazes de realizar análises oscilométricas),⁵⁹ dispositivos não invasivos para registro de ECG de derivação única e *patches* de monitoramento do ritmo cardíaco.

Mais recentemente, o monitoramento ambulatorial baseado em smartphone e smartwatch introduziu a capacidade de monitoramento ativado pelo paciente sem a necessidade de dispositivos vestíveis e por períodos indefinidos. O smartwatch mostrou resultados promissores em um estudo com 419.000 participantes, sobre rastreamento em massa para FA. Padrões de ritmo irregulares foram detectados em 0,52% dos participantes, e isso levou à confirmação posterior com um eletrocardiograma (ECG) por *patch*. O valor preditivo positivo dos ritmos irregulares detectados pelo smartwatch como possível FA foi de 0,71. Deve-se notar, no entanto, o perfil etário desfavorável dos indivíduos inscritos, em sua maioria jovens (52% com menos de 40 anos e apenas 6% com 65 anos ou mais).⁴⁶

A análise de ritmo baseada em inteligência artificial é frequentemente dependente de algoritmos heterogêneos e, portanto, é necessária a validação subsequente dos achados. Isso se aplica não apenas à análise de pletismografia para irregularidades de onda de pulso, mas também para geração de ECG de derivação única de alguns dispositivos, cuja precisão diagnóstica ainda não substitui o julgamento humano. Isso pode representar um desafio para os sistemas de saúde, já frequentemente confrontados com escassez de recursos humanos, uma vez que a grande quantidade de dados gerados por esses dispositivos acaba por necessitar de validação.

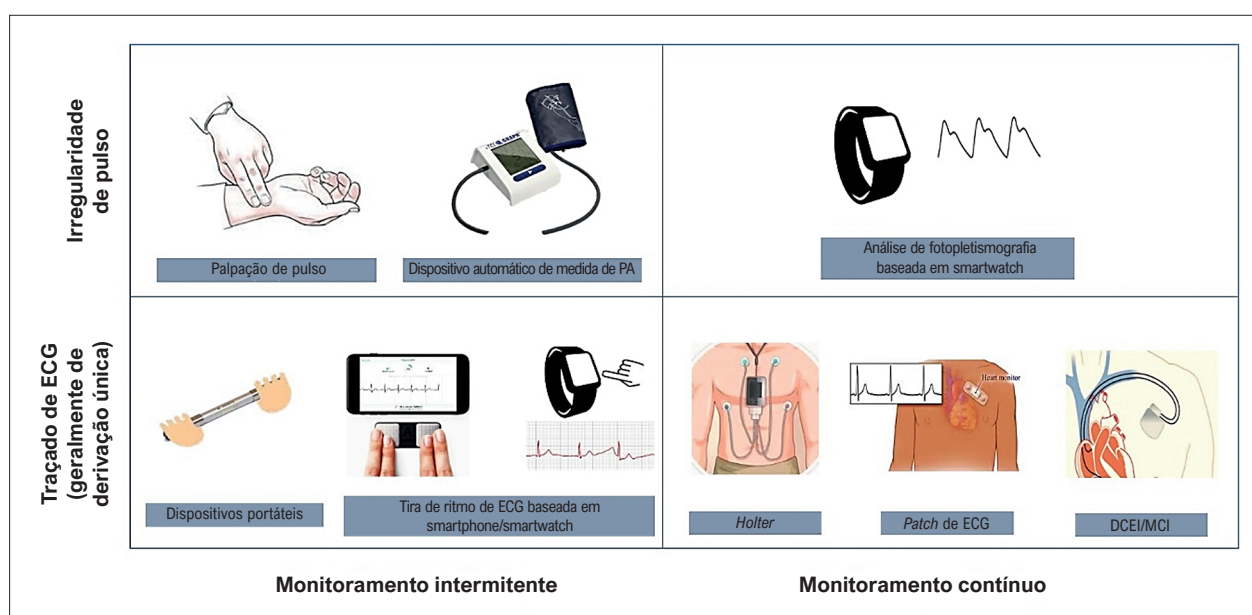


Figura 2 – Vários métodos estão disponíveis para rastreamento ambulatorial de fibrilação atrial. PA: pressão arterial. DCEI: dispositivo cardíaco eletrônico implantável. MCI: monitor cardíaco implantável.

Até o momento, estudos randomizados de rastreamento de FA não demonstraram redução no AVC ou outros desfechos importantes. Deve-se reconhecer, no entanto, que nenhum desses estudos tinha poder adequado para demonstrar tal efeito. Vários estudos estão atualmente em andamento, buscando fornecer insights sobre esse importante tópico (SAFER,⁶⁰ DANCANVAS,⁶¹ LOOP,⁶² GUARD-AF⁶³).

Duas importantes desvantagens têm sido apontadas a respeito das estratégias de rastreamento da FA. A primeira diz respeito ao risco de resultados falso-positivos e potencial de risco aumentado de sangramento em pacientes nos quais a ACO não traz benefício clínico. As consequências psicológicas esperadas de um resultado falso positivo, no que diz respeito aos níveis de ansiedade e diminuição da qualidade de vida, podem ter importância redobrada em pacientes oncológicos. A segunda enfatiza o significado clínico incerto de episódios curtos de FA documentados com modalidades de rastreamento prolongado. De fato, esses episódios de arritmia de curta duração podem não representar risco aumentado de eventos tromboembólicos.⁶⁴

Após a detecção de FA de início recente com qualquer estratégia de rastreamento, deve-se ressaltar, no entanto, que a confirmação de FA por ECG ainda é obrigatória nas diretrizes.²

Recomendações atuais para rastreamento de FA

A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, *European Society of Cardiology*) recomenda o rastreamento oportuno da FA através da tomada de pulso ou fita de ECG em pacientes com >65 anos, com Classe de Recomendação (COR, *Class of Recommendation*) I e Nível de Evidência (LOE, *Level of Evidence*) B.² De acordo com as mesmas recomendações, o rastreamento sistemático por ECG pode ser considerado para detectar FA em pacientes com 75 anos

ou mais ou naqueles com alto risco de AVC (COR IIb, LOE B). Um documento de consenso da *European Heart Rhythm Association* (EHRA) acrescenta que o rastreamento para FA é recomendado em populações de alto risco, devido ao seu custo-efetividade.⁴²

Em contrapartida, a *United States Preventive Services Task Force* (Força-Tarefa de Serviços Preventivos) dos Estados Unidos afirma que as evidências atuais são insuficientes para avaliar o equilíbrio entre benefícios e danos do rastreamento de FA com eletrocardiografia.⁶⁵

Apesar da alta carga de FA em pacientes com câncer, não há recomendações específicas sobre o rastreamento de FA nesses pacientes.

Rastreamento de FA em pacientes com câncer: quais são as evidências?

Há uma surpreendente escassez de dados sobre o rastreamento de FA em pacientes com câncer. Além disso, malignidade atual e/ou exposição à quimioterapia ou radioterapia foram critérios de exclusão em alguns estudos sobre rastreamento de FA.^{62,66,67}

Curiosamente, a maioria dos estudos de rastreamento de FA nem sequer relata a prevalência de câncer quando se trata de caracterização da população rastreada. Entre os poucos estudos que relatam a prevalência de câncer no início do estudo, não existe uma descrição clara sobre a taxa de FA recém identificada e/ou o “número necessário rastrear” nesses pacientes.

Um estudo transversal nacional da Irlanda rastreou aleatoriamente 2.200 pacientes com 70 anos ou mais com um monitor de ECG de 3 derivações na atenção primária. A taxa de incidência de FA recém-diagnosticada foi de 1,2%. Este estudo relatou uma prevalência de câncer de pulmão

Artigo de Revisão

de 0,3% na população geral rastreada, mas, uma vez mais, não há dados disponíveis sobre a taxa de incidência de FA recém-identificada para esses pacientes.

Manejo da FA em pacientes com câncer

Os princípios gerais de prevenção e tratamento da FA e recomendações gerais de manejo também se aplicam a pacientes com câncer. Por uma questão de consistência, o autor seguirá a abordagem “ABC” recomendada pelas diretrizes para o tratamento da FA (A: evitar acidente vascular cerebral, anticoagulação (*avoid stroke, anticoagulation*); B: melhor controle dos sintomas, incluindo decisões compartilhadas pelo paciente sobre estratégias de controle de frequência ou ritmo (*better symptom management, including patient-shared decisions on rate or rhythm control strategies*); C: redução do risco cardiovascular e de comorbidade (*cardiovascular and comorbidity risk reduction*). Também abordamos algumas particularidades dos pacientes com câncer que merecem consideração.

Regime antitrombótico

Em pacientes com FA da população geral, o risco de AVC isquêmico é estratificado com precisão satisfatória pelo escore CHA2DS2-VASc, e pacientes com escore ≥ 1 (exceto para o sexo feminino isolado), são considerados como tendo risco/benefício favorável sob terapia com ACO.² Isso deve ser equilibrado com o risco de sangramento em cada paciente. O escore HAS-BLED foi proposto para avaliação do risco de sangramento na população geral.⁶⁸ A escala de avaliação de risco HEMORR2HAGES tem a característica única de incluir o câncer como fator de risco para sangramento na FA, mas carece de validação externa. A modificação do fator de risco é de extrema importância para minimizar o risco de sangramento. Além do desempenho abaixo do ideal e da capacidade discriminatória, os inúmeros escores de risco de sangramento disponíveis têm o mérito de destacar esses fatores de risco modificáveis.

A terapia com ACO reduz o risco de AVC isquêmico em cerca de 60%. Vários estudos clínicos de referência evidenciaram o perfil de segurança superior de NOACs versus AVKs (antagonistas da vitamina K) com eficácia comparável na população geral.⁶⁹⁻⁷² Entretanto, esses estudos, direta (excluindo pacientes submetidos a quimioterapia/radioterapia ativa) ou indiretamente (não permitindo a inclusão de indivíduos com sobrevida esperada de < 12 meses), excluíram pacientes com câncer ativo.

Os eventos trombóticos são a segunda causa de mortalidade em pacientes com câncer.⁷³ No entanto, o câncer e muitas de suas características de risco trombótico não são incorporados no cálculo do escore CHA2DS2-VASc. Além disso, o risco de sangramento associado ao câncer pode, teoricamente, mudar o “ponto de benefício clínico líquido” da ACO nesses pacientes em direção a um escore CHA2DS2-VASc mais alto (Figura 3).

Análises conflitantes têm sido feitas em relação ao desempenho dos escores CHADS2 e CHA2DS2-VASc em pacientes com câncer e FA. Em um estudo que incluiu mais de 120.000 pacientes, aqueles com câncer e um baixo escore

CHA2DS2-VASc (0-1) tiveram um risco maior de AVC do que pacientes sem câncer, mas naqueles com escore ≥ 2 , o risco de AVC foi semelhante entre pacientes com e sem câncer.⁷⁴

Em um estudo com cerca de 2.000 pacientes, o escore CHADS2 foi mais preditivo de risco aumentado de AVC em pacientes com câncer e FA pré-existente (cada aumento de um ponto foi associado a um risco quase 40% maior de AVC) do que o escore CHA2DS2-VASc.⁷⁵ No mesmo estudo, entretanto, ambos os escores previram com precisão o risco de acidente vascular cerebral e a sobrevida. Curiosamente, em outro estudo,⁷⁶ o escore CHADS2 não apresentou poder para prever tromboembolismo em pacientes com câncer com FA de início recente.

Por outro lado, pacientes com câncer recente apresentaram maior risco de sangramento, independente do escore CHA2DS2-VASc.⁷⁴ Pacientes com câncer têm um risco visivelmente maior de eventos hemorrágicos, pela localização da malignidade, cirurgia do câncer, trombocitopenia, disfunção plaquetária, agentes quimioterápicos, radioterapia, insuficiência renal ou hepática iatrogênica e/ou relacionada ao tumor, supressão da medula óssea (pelo distúrbio neoplásico ou terapêutica relacionada ao câncer), coagulação intravascular disseminada ou hiperfibrinólise em subconjuntos específicos, mucosite e doença de von Willebrand adquirida. No registro de Riete,⁷⁷ sangramento prévio, clearance de creatinina < 30 mL/min, imobilidade ≥ 4 dias e doença metastática foram os preditores mais importantes de sangramento maior em pacientes com câncer submetidos à terapia de anticoagulação.

Em uma grande análise de dados de registro, pacientes com câncer tiveram um aumento de duas a seis vezes no risco de sangramento em comparação com pacientes sem câncer.⁷⁸ A taxa de AVC isquêmico foi, no entanto, comparável.

Evidências de ensaios clínicos randomizados comparando NOACs com antagonistas da vitamina K (AVK) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) para prevenção tromboembólica em pacientes com câncer e FA não estão disponíveis até o momento.

Recentemente vários ensaios clínicos randomizados (ECRs) enfatizaram o perfil de eficácia e segurança do NOAC para profilaxia de tromboembolismo venoso^{79,80} e tratamento⁸¹⁻⁸³ em pacientes com câncer, em comparação com heparinas de baixo peso molecular (HBPM). Em todos esses estudos, o risco de sangramento menor foi maior com NOAC versus HBPM (causado pela maior taxa de sangramento gastrointestinal). O risco de sangramento maior foi semelhante entre as duas classes de medicamentos em alguns estudos (Caravaggio⁸³ e SELECT-D⁸²), mas um risco aumentado com o uso de NOAC foi observado em um estudo (Hokusai VTE Cancer⁸¹). Até certo ponto, uma extrapolação cautelosa pode ser feita a partir desses estudos, mas a fisiopatologia tromboembólica única em pacientes com FA merece estudos dedicados.

Dados observacionais recentes de uma coorte de 16.096 pacientes com FA e câncer sugerem que os NOACs podem ser pelo menos tão eficazes quanto a varfarina na prevenção de AVC isquêmico e ter um perfil de sangramento mais seguro.⁸⁴

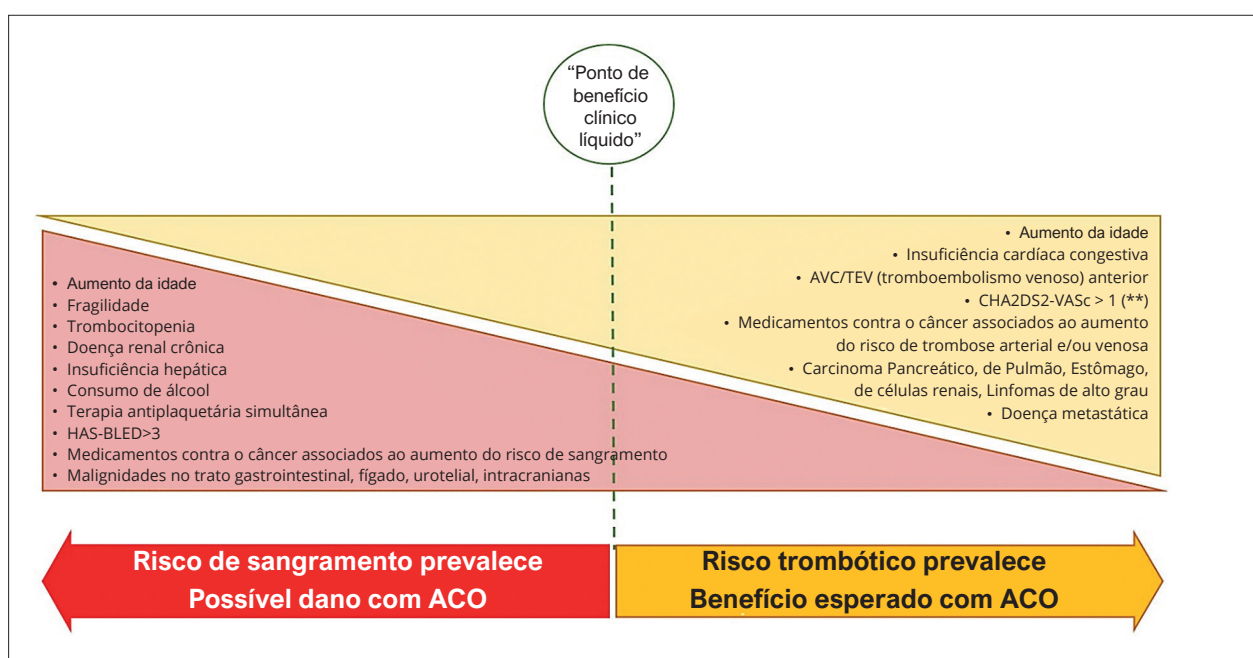


Figura 3 – Pacientes com câncer e FA apresentam risco trombótico e hemorrágico simultaneamente alto. Os fatores dos pacientes, bem como os riscos específicos do tumor e os efeitos adversos da terapêutica do câncer, representam desafios adicionais. A indicação de anticoagulação para esses pacientes deve ser individualizada, e diversos fatores, não incluídos nos escores de risco clássicos, devem ser considerados. (*) Alcaloides vinca, agentes alquilantes, anticorpos monoclonais (afibercepte, bevacizumabe, ramucirumabe, trastuzumabe emtansina), antiestrogênicos, antimetabólitos (pentostatina), antraciclina, bleomicina, camptotecinas, carfilzomibe, epipodofilotoxinas, ibrutinibe, BCR-ABL, BRAF e inibidores de VEGF/VEGFR, interleucinas, L-asparaginase, ruxolitinibe, taxanos, temozolomida, ciclofosfamida, ifosfamida, megestrol, tamoxifeno. (**) O escore CHA2DS2-VASc é um forte preditor de eventos tromboembólicos em pacientes com FA previamente conhecida, mas com desempenho insatisfatório para a previsão de risco de AVC em pacientes com câncer e FA recém-diagnosticada. Consulte o texto para obter mais detalhes. (***) Agentes alquilantes (carboplatina, ciclofosfamida, cisplatina, estramustina, oxaliplatina, temozolomida), análogos do hormônio liberador de gonadotropina, antiandrogênicos, anticorpos monoclonais (afibercepte, bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe), antraciclina, antimetabólitos (capecitabina, 5-fluorouracil, gencitabina, metotrexato, pentostatina), imunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida, talidomida), inibidores de aromatase, bleomicina, inibidores de proteína quinase (axitinibe, lenvatinibe, pazopanibe, sorafenibe, sunitinibe), inibidores de mTOR, inibidores de proteassoma (carfilzomibe), irinotecano, taxanos, tasonermina, tretinoína, megestrol, progestagênicos, raloxifeno, tamoxifeno, vinflunina, vorinostat, agentes estimuladores da eritropoiese e fatores estimulantes de colônias de granulócitos.

Um resumo de várias sub-análises dos principais estudos clínicos de terapia de FA com ACO em pacientes com câncer é apresentado na tabela 2. Em uma sub-análise do estudo ARISTOTLE, a segurança e eficácia de apixabana versus varfarina foram comparáveis entre pacientes com e sem câncer ativo.⁸⁵ Curiosamente, os pacientes com câncer obtiveram um benefício maior da terapia com apixabana para o *endpoint* composto de AVC/embolismo sistêmico, infarto do miocárdio (IM) e morte. Esses resultados foram replicados em uma análise de 1.153 pacientes inicialmente incluídos no estudo ENGAGE AF-TIMI 48, que desenvolveu neoplasias novas ou recorrentes em um seguimento médio de 495 dias.⁸⁶ No geral, o perfil de eficácia e segurança do edoxaban em relação à varfarina foi preservado.

Em uma meta-análise recentemente publicada que incluiu mais de 20.000 pacientes com FA e câncer recebendo ACO, os NOACs apresentaram taxas mais baixas ou semelhantes de eventos tromboembólicos e hemorrágicos em comparação com a varfarina (37% de redução do risco de AVC, 27% de redução do risco de sangramento maior).⁸⁷ Esses resultados ainda são exploratórios e devem ser interpretados com cautela até que os ECRs estejam disponíveis. Uma limitação importante diz respeito aos dados limitados sobre o

estadiamento do câncer, o que pode ter levado a fatores de confusão não controlados se o tipo de ACO (NOACs vs. AVK) variasse de acordo com o estadiamento do câncer. Além disso, pacientes com maior gravidade da doença (ou seja, aqueles com expectativa de vida reduzida) foram indiretamente excluídos pela análise, pois foram excluídos pelos numerosos estudos incluídos.

A avaliação individualizada do perfil de risco trombótico e de sangramento, comorbidades e interações medicamentosas esperadas em cada paciente continua sendo fundamental, seja antes do início da estratégia com ACO, ao avaliar a necessidade de ajuste de dose ou modificação do esquema, ou até mesmo a descontinuação da terapia.

Equilibrar o risco trombótico e/ou de sangramento permanece particularmente desafiador em cenários específicos, de acordo com as comorbidades, localização do tumor, estadiamento e terapias relacionadas ao câncer, alguns das quais são abordados na Figura 3. Embora, no momento, não existam dados para orientar a escolha de anticoagulantes específicos na maioria desses cenários extremos, parece aconselhável abster-se de usar rivaroxabana, dabigatrana ou edoxabana em pacientes com câncer gastrointestinal com alto risco de sangramento.

Artigo de Revisão

Tabela 2 – NOACs versus varfarina para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial

NOAC	Endpoint de eficácia primária vs. Varfarina RR [IC 95%]		Endpoint de segurança primário* vs. Varfarina RR [IC 95%]	
	População Geral **	Câncer ***	População Geral **	Câncer ***
Dabigatрана	0,91 [0,53-0,82] †	0,14 [0,03 - 0,57] §	0,93 [0,81-1,07] †	0,23 [0,07-0,74] §
Rivaroxabana	0,79 [0,66-0,96]	0,52 [0,22-1,21]	1,03 [0,96-1,11]	1,09 [0,82-1,44] ††
Apixabana	0,79 [0,66-0,95]	1,09 [0,56-2,26]	0,69 [0,60-0,80]	0,80 [0,56-1,14] ††
Edoxabana	0,79 [0,63-0,99] ‡	0,60 [0,31-1,15] ‡	0,87 [0,73-1,04] ‡	0,98 [0,69-1,40] ‡

* Resultados de sangramento maior, a menos que especificado de outra forma. ** Dados de ECRs de referência. *** Dados de sub-análise post-hoc ou estudos observacionais. § Resultados de um estudo retrospectivo observacional, que incluiu 140 pacientes em uso de dabigatрана, e observou dois acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e três eventos hemorrágicos maiores neste braço de estudo (Kim K, et al. 2018). † São apresentados os resultados para a dosagem de 150mg de Dabigatрана. †† Sangramento grave ou não grave clinicamente relevante. ‡ São apresentados os resultados para a dosagem de 60mg de Edoxabana.

Encerramento do AAE

O encerramento percutâneo do apêndice atrial esquerdo (AAE) não foi inferior à varfarina para a prevenção de eventos tromboembólicos, e pode ser considerado naqueles pacientes com maior risco de AVC que apresentam contraindicação para anticoagulação.⁸⁸ A ACO não é nem mesmo necessária no pós-procedimento, pois a terapia antiplaquetária dupla nos primeiros seis meses mostrou-se igualmente segura.⁸⁹ É interessante lembrar que pacientes com trombocitopenia (contagem de plaquetas <100.000) ou anemia (hemoglobina <10g/dL) foram excluídos dos principais estudos que validaram seu uso.

Especificidades do controle da frequência e do ritmo cardíacos em pacientes com câncer

Para controle sintomático, uma estratégia de controle da frequência cardíaca (controle do batimento) ou restauração e manutenção do ritmo sinusal (controle do ritmo) pode ser razoável. A idade e o estado funcional do paciente, as comorbidades, a duração da FA e as interações medicamentosas previstas com o uso de medicamentos antiarrítmicos e de controle de frequência são aspectos valiosos ao decidir entre as duas estratégias.

A FA de início recente pode surgir no contexto de distúrbios sistêmicos, infecciosos, metabólicos e/ou endócrinos, e sua correção pode ser suficiente para restaurar o ritmo sinusal.

Além desses cenários, na FA hemodinamicamente estável com duração >48h, uma estratégia de controle de frequência cardíaca costuma ser a primeira abordagem. Evidências de ECR de referência que mostram ausência de benefício com uma estratégia de controle de ritmo e um potencial menor de interações medicamentosas com drogas de controle de frequência, foram recentemente questionadas.^{90,91} Aconselha-se uma estratégia moderada de controle da frequência, com um objetivo de frequência cardíaca em repouso de 100-110bpm.⁹² Para este propósito, bloqueadores dos canais de cálcio não-diidropiridínicos (diltiazem, verapamil) e a digoxina apresentam o maior risco de interações medicamentosas relevantes com tratamentos

de câncer, e betabloqueadores não significativamente metabolizados pelas enzimas hepáticas (atenolol, nadolol) podem ser preferidos.

Os agentes antiarrítmicos têm um perfil de segurança estreito e, ao escolher um antiarrítmico, deve ser dada atenção às interações graves com medicamentos contra o câncer. Mesmo em pacientes submetidos à cardioversão elétrica planejada para esse fim, os antiarrítmicos podem aumentar a probabilidade de manutenção do ritmo sinusal. A amiodarona é um substrato importante da enzima CYP3A e também um inibidor da glicoproteína P, e deve ser usada com cautela quando estritamente necessário. Antiarrítmicos alternativos em pacientes sem doença estrutural cardíaca (SHD, *structural heart disease*) são o sotalol, a flecainida e a propafenona. A mexiletina (antiarrítmico classe Ib) pode ser considerada em pacientes com SHD.

Dados do registro ORBIT-AF mostram prevalência de 4% de procedimento anterior de ablação por cateter em pacientes com FA com histórico de câncer.⁷⁸ Não há informações se esses procedimentos ocorreram antes ou após o diagnóstico do câncer. Pacientes com histórico de câncer apresentaram menor probabilidade de terem sido submetidos à ablação por cateter de FA, em comparação com aqueles sem histórico de câncer.

O procedimento tem bons resultados em longo prazo em mãos experientes, com baixas taxas de complicações. Pacientes com câncer com expectativa de vida percebida acima de 12 meses seriam teoricamente candidatos plausíveis, visando benefício sintomático e/ou prognóstico.

Interações medicamentosas

Apesar de serem esperadas menos interações alimentares e medicamentosas com o uso de NOACs em comparação com a varfarina, algumas considerações farmacocinéticas têm relevância clínica. Um transportador intestinal, a glicoproteína P (P-gp), é responsável pela re-secreção gastrointestinal de todos os NOACs. A P-gp também está envolvida na secreção renal de NOACs. Previsivelmente, fortes inibidores da P-gp resultam em níveis plasmáticos aumentados de NOAC.

As vias enzimáticas do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) são uma etapa crítica na clearance hepática de rivaroxabana e apixabana. Fortes inibidores da CYP3A4 irão potencialmente aumentar os níveis plasmáticos desses medicamentos.

Como regra geral, inibidores fortes de P-gp e CYP3A4 não são recomendados em combinação com NOACs. Por outro lado, fortes indutores de P-gp e CYP3A4, resultando em baixos níveis plasmáticos de NOAC, podem comprometer a eficácia do tratamento. Interações medicamentosas detalhadas e combinações perigosas são detalhadas em outros lugares.^{93,94}

Quando evitar a interação medicamentosa grave compromete a eficácia da terapêutica antineoplásica, as heparinas de baixo peso molecular (HBPMs) podem ser consideradas como uma alternativa.

As considerações farmacodinâmicas incluem não apenas o aumento do risco hemorrágico com terapia antiplaquetária simultânea (por exemplo, em pacientes com síndromes coronarianas agudas), mas também o tratamento concomitante com agentes quimioterápicos com atividade antitrombótica. Aconselha-se a avaliação individual do risco trombótico e hemorrágico.

Ajustes das doses renal e hepática

Em geral, o uso de NOAC não é recomendado na doença renal crônica (DRC) estágio V (clearance de creatinina <15 mL/min/m²). A apixabana é considerada uma alternativa razoável à varfarina nesses pacientes, de acordo com algumas recomendações,^{1,95} mas as evidências de suporte ainda são fracas. Pacientes com DRC estágio IV (CrCl entre 15 e 30 mL/min/m²) podem ser tratados com regime de dose reduzida de rivaroxabana, apixabana ou edoxabana. A DRC em estágio III (CrCl 30-60 mL/min/m²) geralmente exige o ajuste da dose de NOAC, juntamente com as características do paciente que afetam a farmacocinética do fármaco (por exemplo, idade e peso).

Todos os NOACs permanecem contraindicados na doença hepática terminal (cirrose Child-Turcotte-Pugh C) devido à falta de dados. A rivaroxabana também deve ser evitada em pacientes com cirrose hepática Child B.⁹³

Trombocitopenia

Pacientes com câncer com trombocitopenia têm risco aumentado de sangramento, permanecendo em risco aumentado para complicações trombóticas. Até o momento, não surgiram dados robustos sobre qual estratégia de anticoagulação deve ser seguida nesse cenário desafiador. Foi proposta uma estratégia de transfusão de plaquetas ou um regime de anticoagulação com dose modificada com HBPM em pacientes com trombocitopenia grave (contagem de plaquetas <50 x 10⁹/L).^{94,96} Algumas causas de trombocitopenia envolvendo mecanismos imunomediados são caracterizadas por um risco trombótico proeminente, bem como risco hemorrágico. Dito isto, não há consenso sobre um limite inferior de contagem de plaquetas quando se considera a anticoagulação, pois isso é ditado pelo cenário clínico e pelo risco prevalente.

Modificação do fator de risco

A modificação do fator de risco é crucial na prevenção da FA e na prevenção da recorrência. Isso inclui perda de peso, tratamento do diabetes, controle da hipertensão arterial, reconhecimento e tratamento da apneia do sono, correção da disfunção da tireoide, cessação do tabagismo, evitar o consumo de álcool e tratamento de qualquer doença cardíaca estrutural/isquêmica subjacente.

Direções futuras

Prevenção de FA

Várias intervenções, com foco no estilo de vida e modificação de fatores de risco, levaram a uma redução significativa na carga de FA na população em geral. Essas incluem a perda de peso em pacientes obesos, controle glicêmico ideal em pacientes com DM, manejo da hipertensão e dislipidemia, reconhecimento e tratamento da apneia obstrutiva do sono, cessação do tabagismo e redução do consumo de álcool.⁹⁷ A extensão à qual os pacientes com câncer obtêm o mesmo benefício com essas intervenções ainda não foi determinada, mas a alta carga de fatores de risco cardiovascular clássicos nessa população é um argumento a favor dessas intervenções. O treinamento aeróbico moderado é seguro e proporciona benefícios cardiovasculares e de qualidade de vida (QV) em pacientes com câncer.⁹⁸ Aqueles que integram programas de reabilitação em Cardio-Oncologia experimentam menos eventos adversos relacionados à terapêutica do câncer.⁹⁹

Diagnóstico de FA

Algoritmos baseados em inteligência artificial para identificação de alterações sutis de ECG associados ao desenvolvimento futuro de FA (por exemplo, aumento do AE, Síndrome de Bayés)¹⁰⁰ podem ser úteis na identificação de pacientes que mais podem se beneficiar do rastreamento de FA. O mesmo vale para os parâmetros ecocardiográficos das dimensões e *strain* do AE¹⁰¹ e/ou função sistólica e diastólica do VE.¹⁰² A ressonância magnética cardíaca, permitindo a caracterização morfofuncional atrial, também pode se tornar uma ferramenta crucial no reconhecimento precoce da “miocardiopatia atrial fibrótica”, que está associada à FA incidente e recorrente.¹⁰³ Estudos de associação genômica ampla (GWAS, *Genome-wide association studies*) encontraram várias variantes de genes estruturais atriais associados ao desenvolvimento de FA.¹⁰⁴ Além disso, as ciências ômicas podem ajudar a refinar nosso conhecimento sobre os processos biológicos subjacentes à FA incidente, talvez ajudando os médicos em sua identificação e tratamento precoces.

Existem modelos de estratificação de risco para toxicidade miocárdica e desenvolvimento de insuficiência cardíaca manifesta, de acordo com as classes de quimioterápicos.¹⁰⁵ A FA de início recente pode ser objeto de tais ferramentas de estratificação de risco de linha de base, no futuro. Isso pode ajudar os médicos a identificar melhor os pacientes que mais podem se beneficiar do rastreamento de FA.

Artigo de Revisão

A eficácia do rastreamento de FA em pacientes com câncer, no que diz respeito à prevenção de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares adversos maiores, deve ser abordada em estudos prospectivos com poder adequado. A crescente disponibilidade de dispositivos e aplicativos fáceis de usar, com potencial para rastreamento de longo prazo em um grande número de pacientes, pode impulsionar esse campo de pesquisa.

Manejo de FA

Se a ablação da FA traz um benefício prognóstico semelhante em pacientes com câncer com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), como foi demonstrado na população em geral, ainda é desconhecido. Evidências de ensaios clínicos randomizados sobre o uso de NOAC para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com câncer e FA (em comparação com AVK ou HBPM) também são uma lacuna importante a ser preenchida nos próximos anos.

Conclusão

As clínicas de cardio-oncologia permitiram que muitas cardiotoxicidades relacionadas à terapêutica do câncer fossem evitadas, reconhecidas precocemente e manejadas de maneira otimizada.

Apesar da alta frequência de FA em pacientes com malignidade ativa, essa condição continua sendo uma comorbidade pouco reconhecida nesses pacientes. Sua natureza paroxística frequente, juntamente com programas de rastreamento deficientes, podem perpetuar essa situação.

O rastreamento da FA em pacientes com câncer pode ter um papel na identificação precoce da FA e na prevenção de eventos tromboembólicos, através da prescrição apropriada de terapia anticoagulante nos indivíduos em risco. A melhor estratégia de rastreamento e o dispositivo ideal para melhorar o resultado desses programas de rastreio ainda não foram estabelecidos.

No futuro, parâmetros clínicos, genéticos, analíticos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos podem ajudar a

estratificar o risco de desenvolvimento subsequente de FA, auxiliando na seleção de pacientes que merecem protocolos de rastreamento mais rígidos.

Esses pacientes desafiadores, simultaneamente com maior risco trombótico e hemorrágico, merecem estudos clínicos dedicados. O impacto prognóstico das intervenções visando a correção da doença cardíaca estrutural ou funcional subjacente e o regime anticoagulante ideal requerem investigações adicionais.

As equipes multidisciplinares de Cardio-Oncologia estão numa posição privilegiada para continuar com esta missão, pois garantem uma abordagem verdadeiramente holística nesses pacientes desafiadores.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gonçalves-Teixeira P, Costa T, Fragoso I, Leite-Moreira A, Sampaio F, Ribeiro J, Fontes-Carvalho R; Obtenção de dados: Gonçalves-Teixeira P; Análise e interpretação dos dados: Gonçalves-Teixeira P, Costa T, Fragoso I, Ferreira D, Brandão M; Redação do manuscrito: Gonçalves-Teixeira P, Costa T, Fragoso I; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gonçalves-Teixeira P, Costa T, Fragoso I, Ferreira D, Brandão M, Leite-Moreira A, Sampaio F, Ribeiro J, Fontes-Carvalho R.

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. 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):e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665
2. 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825
4. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, Cook NR, Lee IM, Buring JE, et al. Risk of Malignant Cancer Among Women With New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):389-96. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0280.
5. Yuan M, Zhang Z, Tse G, Feng X, Korantzopoulos P, Letsas KP, et al. Association of Cancer and the Risk of Developing Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:8985273. doi: 10.1155/2019/8985273.
6. Erichsen R, Christiansen CF, Mehnert F, Weiss NS, Baron JA, Sørensen HT. Colorectal cancer and risk of atrial fibrillation and flutter: a population-based case-control study. *Intern Emerg Med*. 2012;7(5):431-8. doi: 10.1007/s11739-011-0701-9.
7. Vinter N, Christesen AMS, Fenger-Grøn M, Tjønneland A, Frost L. Atrial Fibrillation and Risk of Cancer: A Danish Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009543. doi: 10.1161/JAHA.118.009543.

8. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, Lock-Hansen M, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1105. doi: 10.1186/s12885-019-6314-9.
9. Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PloS One*. 2014;9(8):e102861. doi: 10.1371/journal.pone.0102861.
10. Pisters R, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, de Vos CB, Boreas A, Lodder J, et al. The likelihood of decreasing strokes in atrial fibrillation patients by strict application of guidelines. *Europace*. 2010;12(6):779-84. doi: 10.1093/europace/euq080.
11. Lateef N, Kapoor V, Ahsan MJ, Latif A, Ahmed U, Mirza M, et al. Atrial fibrillation and cancer; understanding the mysterious relationship through a systematic review. *J Comm Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10(2):127-32. doi: 10.1080/20009666.2020.1726571.
12. Velagapudi P, Turagam MK, Kocheril AG. Atrial fibrillation in cancer patients: an underrecognized condition. *Southern Med J*. 2011;104(9):667-8. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3182299e6c.
13. Mao L, Huang W, Zou P, Dang X, Zeng X. The unrecognized role of tumor suppressor genes in atrial fibrillation. *Gene*. 2018;642:26-31. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.015.
14. Guzzetti S, Costantino G, Fundarò C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation*. 2002;106(9):e40. doi: 10.1161/01.cir.0000028399.42411.13.
15. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-4. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1180.
16. Asselbergs FW, van den Berg MP, Diercks GF, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2005;98(1):73-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.12.028.
17. Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, Friberg J, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(10):789-95. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.066.
18. Hak Ł, Myśliwska J, Wieckiewicz J, Szyndler K, Siebert J, Rogowski J. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG). *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):327-32. doi: 10.1089/jir.2008.0082.2906.
19. Marcus GM, Smith LM, Ordoas K, Scheinman MM, Kim AM, Badhwar N, et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):149-54. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.10.004.
20. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):438-44. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.009.
21. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-7. doi: 10.1038/nature01322.
22. Multhoff G, Molls M, Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Front Immunol*. 2011;2:98. doi: 10.3389/fimmu.2011.00098.
23. Farmakis D, Parisis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-53. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
24. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):368-74. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.100.
25. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Iida T, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients. *Surg Today*. 2014;44(5):839-47. doi: 10.1007/s00595-013-0616-3.
26. Guzzetti S, Costantino G, Vernocchi A, Sada S, Fundarò C. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. *emergency Intern Emerg Med*. 2008;3(3):227-31. doi: 10.1007/s11739-008-0124-4.
27. Guzzetti S, Costantino G, Sada S, Fundarò C. Colorectal cancer and atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med*. 2002;112(7):587-8. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01029-x.
28. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. The risk of atrial fibrillation with ibuprofen use: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;128(1):138-40. doi: 10.1182/blood-2016-05-712828.
29. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibuprofen-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(5):835-47. <https://doi.org/10.1111/jth.13651>
30. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Sharma M, Sharma R, Singh V, et al. Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Incidence of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):835-47. doi: 10.1016/j.jmayocpiqo.2017.05.003.
31. Milliez P, Gireld X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.015.
32. Martin Huertas R, Saavedra Serrano C, Perna C, Ferrer Gómez A, Alonso Gordoa T. Cardiac toxicity of immune-checkpoint inhibitors: a clinical case of nivolumab-induced myocarditis and review of the evidence and new challenges. *Cancer Manag Med Res*. 2019;11:4541-8. doi: 10.2147/CMAR.S185202.
33. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149(4):657-63. doi: 10.1016/j.ahj.2004.06.032.
34. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015;128(5):509-18.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
35. Lubitz SA, Yin X, McManus DD, Weng LC, Aparicio HJ, Walkey AJ, et al. Stroke as the Initial Manifestation of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Stroke*. 2017;48(2):490-2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
36. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482. doi: 10.1136/bmj.i4482.
37. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J*. 2007;28(19):2346-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehm308.
38. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs469.
39. Lee E, Choi EK, Han KD, Lee H, Choe WS, Lee SR, et al. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *PloS One*. 2018;13(12):e0209687. DOI: 10.1371/journal.pone.0209687.
40. Ferreira C, Providência R, Ferreira MJ, Gonçalves LM. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105:519-26. doi: 10.5935/abc.20150142.
41. Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, Rotolo N, Conti V, Dominioni L. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. *J Cardiothor Surg*. 2012;7:4. doi: 10.1186/1749-8090-7-4.

Artigo de Revisão

42. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, et al. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace*. 2017;19(10):1589-623. doi: 10.1093/europace/eux177.
43. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. *The SEARCH-AF study*. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1167-76. doi: 10.1160/TH14-03-0231
44. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.
45. Chan PH, Wong CK, Poh YC, Pun L, Leung WW, Wong YF, et al. Diagnostic Performance of a Smartphone-Based Photoplethysmographic Application for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *J Am Heart J*. 2016;5(7):e003428.
46. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1909-17. doi: 10.1056/NEJMoa1901183.
47. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7616):383. doi: 10.1136/bmj.39280.660567.55.
48. Halcox JPI, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017;136(19):1784-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030583.
49. Steinhilbl SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, et al. Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mToPS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(2):146-55. doi: 10.1001/jama.2018.8102.
50. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478-86. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.
51. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2467-77. doi: 10.1056/NEJMoa1311376.
52. Berkovitch A, Sabbag A, Segev S, Kivity S, Sidi Y, Goldenberg I, et al. CHADS-VASC SCORE and the risk of new onset atrial fibrillation among middle age adults. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13 Suppl.):881.
53. Wojszel ZB, Kasiukiewicz A, Swietek M, Swietek ML, Magnuszewski L. CHA2DS2-VASc score can guide the screening of atrial fibrillation - cross-sectional study in a geriatric ward. *Clin Interv Aging*. 2019;14:879-87. doi: 10.2147/CIA.S206976.
54. Engdahl J, Svennberg E, Friberg L, Al-Khalili F, Frykman V, Kemp Gudmundsdottir K, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal pro b-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study design. *Europace*. 2016;19(2):297-302. doi: 10.1017/CIA.S206976.
55. Ghazal F, Theobald H, Rosenqvist M, Al-Khalili F. Assessment of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level in screening for atrial fibrillation in primary health care. *PloS One*. 2019;14(2):e0212974. doi: 10.1017/CIA.S206976.
56. Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *Europace*. 2020;22(1):24-32.
57. Hart RG, Sharma M, Mundt H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *NEJM*. 2018;378(23):2191-201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686.
58. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906-17. doi: 10.1056/NEJMoa1813959
59. Chan PH, Wong CK, Pun L, Wong YF, Wong MM, Chu DW, et al. Diagnostic performance of an automatic blood pressure measurement device, Microlife WatchBP Home A, for atrial fibrillation screening in a real-world primary care setting. *BMJ*. 2017;7(6):e013685. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013685.
60. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healy JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for atrial fibrillation with ECG to reduce stroke. A report of the AF-SCREEN International Collaborators. *Circulation*. 2017;135(19):1851-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693.
61. Diederichsen AC, Rasmussen LM, Søgaard R, Lambrechtsen J, Steffensen FH, Frost L, et al. The Danish Cardiovascular Screening Trial (DANCAVAS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:554. doi: 10.1186/s13063-015-1082-6. doi: 10.1186/s13063-015-1082-6.
62. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Køber L, Højberg S, Brandes A, Kronborg C, et al. Atrial fibrillation detected by continuous electrocardiographic monitoring using implantable loop recorder to prevent stroke in individuals at risk (the LOOP study): Rationale and design of a large randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2017;187 Am Heart J. 2017;187:122-32. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.017.
63. Benjamin EJ, Al-Khatib SM, Desvigne-Nickens P, Alonso A, Djoussé P, et al. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e021566. doi: 10.1161/JAHA.121.021566
64. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.
65. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(5):478-84. doi: 10.1001/jama.2018.10321.
66. Steinhilbl SR, Mehta RR, Ebner GS, Ballesteros MM, Waalen J, Steinberg G, et al. Rationale and design of a home-based trial using wearable sensors to detect asymptomatic atrial fibrillation in a targeted population: The mHealth Screening To Prevent Strokes (mToPS) trial. *Am Heart J*. 2016;175:77-85. doi: 10.1016/j.ahj.2016.02.011.
67. Weber-Krüger M, Gelbrich G, Stahrenberg R, Liman J, Kermer P, Hamann CF, et al. Finding atrial fibrillation in stroke patients: Randomized evaluation of enhanced and prolonged Holter monitoring--Find-AF(RANDOMISED)-rationale and design. *Am Heart J*. 2014;168(4):438-45.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.018.
68. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vélchez JA, Valdés M, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2199-204. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1623.
69. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
70. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
71. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
72. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
73. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.

74. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, Lamberts M, Smedegaard L, Nielsen D, et al. CHA(2)DS(2)-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(6):651-8. doi: 10.1177/2047487318759858.
75. Patel R, Gutierrez A, Rybicki L, Khorana AA. Usefulness of CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores for Stroke Prediction in Patients With Cancer and Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;120(12):2182-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.038
76. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol.* 2013;165(2):355-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.08.036.
77. Kamphuisen PW, Beyer-Westendorf J. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer. *Thromb Res.* 2014;133 (Suppl 2):S49-55. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50009-6.
78. Melloni C, Shrader P, Carver J, Piccini JP, Thomas L, Fonarow GC, et al. Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and a history of cancer: the ORBIT-AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017;3(3):192-7. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx004.
79. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720-8. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
80. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2018;380(8):711-9. doi: 10.1056/NEJMoa1814468.
81. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017; 378(7):615-24. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
82. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-23. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
83. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
84. Shah S, Norby FL, Datta YH, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv.* 2018;2(3):200-9. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010694.
85. Melloni C, Dunning A, Granger CB, Thomas L, Khouri MG, Garcia DA, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and a History of Cancer: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2017;130(12):1440-8.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.06.026.
86. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, Jin J, Duggal A, Babilonia NA, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients With Active Malignancy and Atrial Fibrillation: Analysis of the ENGAGE AF - TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(16):e008987. doi: 10.1161/JAHA.118.008987.
87. Deng Y, Tong Y, Deng Y, Zou L, Li S, Chen H. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Cancer and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14):e012540. doi: 10.1161/JAHA.119.012540.
88. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(24):2614-23. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.025.
89. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(25):2551-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.035.
90. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
91. 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.
92. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363-73. doi: 10.1056/NEJMoa1001337.
93. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
94. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, et al. Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendation. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(9):749-59. doi: 10.1016/j.rec.2019.03.019.
95. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138(15):1519-29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418. doi: 10.1002/rth2.12111.
96. Samuelson Bannow BR, Lee AYY, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, et al. Management of anticoagulation for cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: A systematic review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(4):644-69. doi: 10.1002/rth2.12111.
97. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA, et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(16):e750-e72. doi: 10.1161/CIR.0000000000000748.
98. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(21):e997-e1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.
99. Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. *Epidemiol Rev.* 2017;39(1):71-92. doi: 10.1093/epirev/mxx007.
100. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet.* (London, England). 2019;394(10201):861-7. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31721-0
101. Kawakami H, Ramkumar S, Nolan M, Wright L, Yang H, Negishi K, et al. Left Atrial Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography as an Independent Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(10):1268-76.e3. DOI: 10.1016/j.echo.2019.06.002
102. Andreasen L, Bertelsen L, Ghouse J, Lundegaard PR, Ahlberg C, Refsgaard L, et al. Early-onset atrial fibrillation patients show reduced left ventricular ejection fraction and increased atrial fibrosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):10039. doi: 10.1038/s41598-020-66671-w.
103. Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, et al. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ*

Artigo de Revisão

- Cardiovasc Imaging. 2015;8(2):e002769. doi: 10.1038/s41598-020-66671-w.
104. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C, Yin X, Geelhoed B, Barnard J, et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. Nat Genet. 2017;49(6):946-52. doi: 10.1038/ng.3843.
105. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945-60. doi: 10.1002/ehjhf.1920



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

Medicina Translacional e Ciência da Implementação: Como Transformar o que Sabemos no que Efetivamente Fazemos

Translational Medicine and Implementation Science: How to Transform What We Know Into What We Do

Protásio Lemos da Luz¹  e Francisco Rafael Martins Laurindo¹

Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo HC-FMUSP,¹ São Paulo, SP – Brasil

A Medicina Translacional engloba basicamente três áreas: 1) a aceleração de transmissão de conhecimentos de pesquisa básica à aplicação clínica; 2) análise causal e da fisiopatologia de observações clínicas, pela interação com ciência básica; e 3) implementação, na população geral, de conhecimentos básicos e conceitos oriundos de pesquisas clínicas e experimentais, também chamada Ciência da Implementação. No passado, muitas descobertas fundamentais ficaram apenas no domínio das ciências básicas, levando-se muitos anos até se transformarem em instrumentos diagnósticos ou tratamentos aplicáveis à prática médica.

Um exemplo elucidativo é a relação entre colesterol e aterosclerose. As primeiras demonstrações de que colesterol induzia aterosclerose foram feitas pelos russos, em coelhos, entre 1908 e 1913.¹ O Framingham Heart Study,² publicado em 1961, foi o primeiro estudo demonstrando esse fato em humanos. No entanto, a primeira estatina só foi produzida em 1976, inaugurando a era atual do tratamento medicamentoso da aterosclerose.³ Esse enorme hiato ocorreu em muitas outras circunstâncias e representa um desperdício do conhecimento e de vidas humanas.

Base da medicina preventiva: estilo de vida sadio

Quando se procura aplicar conhecimentos médicos à população geral, o conceito de estilo de vida sadio deve ser salientado, sobretudo quando se pretende enfatizar a medicina preventiva.

A maioria dos eventos cardiovasculares, tais como infarto do miocárdio e morte, estão associados a fatores de risco como dislipidemia, tabagismo, hipertensão e diabetes.⁴ Fatores genéticos representam a minoria. Outro exemplo é o estudo Whitehall, conduzido na Inglaterra,⁵

que mostrou que trabalhadores públicos que ocupavam posições hierárquicas inferiores no trabalho morriam três a quatro vezes mais que aqueles em posições superiores. A base da medicina preventiva depende de estilo de vida sadio, incluindo dieta predominante em vegetais, frutas e peixes, associada à baixa ingestão de carnes vermelhas e carboidratos. Exercícios aeróbicos e de força, no mínimo 150 minutos/semana são fortemente indicados, inclusive para proteção de funções cognitivas e prevenção de Alzheimer.⁶

Exercícios e dieta são essenciais na prevenção e tratamento do diabetes, hipertensão e obesidade, e vários programas para combate ao tabagismo estão disponíveis, com consideráveis índices de sucesso. No livro Zonas Azuis,⁷ pesquisadores americanos analisaram o estilo de vida das cinco populações mais longevas do mundo: Okinawa (Japão), Sardenha (Itália), Ikaria (Grécia), Loma Linda (Califórnia) e Nicoya (Costa Rica). Alguns costumes são comuns a todos: dieta baseada em grãos, frutas, vegetais e peixes com pouca carne vermelha; vida social intensa; religiosidade; valorização da família; trabalhos braçais rotineiros como andar a pé e cuidar de animais, cozinhar e cuidar da casa; e uso restrito de medicamentos. Fatores genéticos não parecem ser a única explicação dessa longevidade visto que são populações de diferentes países e sem qualquer parentesco.

Estresses emocionais de qualquer origem são fatores causais de eventos cardiovasculares. O aumento exponencial de tais condições durante a pandemia COVID-19 confirmam essas circunstâncias.^{8,9}

Um aspecto peculiar do estilo de vida saudável é a dificuldade de implementação em adultos, e isso representa importante desafio para a medicina translacional no seu terceiro componente que é justamente a população geral. Por exemplo, resultados de iniciativas para implementar hábitos saudáveis em crianças e adolescentes, como demonstrado no Brasil e outros países^{10,11} impressionam – as crianças vigiando os pais para que não fumem, façam exercícios e sigam uma boa dieta! Hulsege et al.,¹² observaram que indivíduos que mantiveram 4-5 hábitos saudáveis por cinco anos tiveram 2,5 vezes menos risco de doenças cardiovasculares e mortalidade global comparados aos que não fizeram.

É importante considerar o contexto em que tal implementação ocorre, ou seja, em hospitais, em programas educacionais, no Sistema Único de Saúde (SUS) ou na medicina privada, em consultas *online* e outros. Estratégias diferentes são necessárias dependendo do contexto.

Palavras-chave

Pesquisa Médica Translacional/tendências; Colesterol; Aterosclerose; Genoma Humano; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases/uso terapêutico; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Exercícios; Qualidade de Vida; Medicina Preventiva.

Correspondência: Protásio Lemos da Luz •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5 andar, Bloco II, sala 08. CEP 05403-000, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: protasio.luz@incor.usp.br

Artigo recebido em 16/12/2021, revisado em 20/01/2022, aceito em 09/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211029>

Medicina de precisão

Hoje prescrevemos medicações com base em resultados de pesquisas que demonstraram que determinadas doses de medicamentos são eficientes. Isso não leva em consideração respostas individuais; ou seja, tratamos a média, sem identificar quem são os respondedores e os não respondedores. Os efeitos colaterais também são relatados assim. Por outro lado, os estudos randomizados não incluem pacientes com comorbidades, e estudam apenas 6-8% da população doente, o que não representa o mundo real. Evidentemente, isso causa erros e dificuldades no ajuste de doses.

A farmacogenética permite uma caracterização mais precisa dos pacientes quanto à resposta a agentes externos, e permitirá uma individualização de tratamentos, como por exemplo, na prevenção de reações alérgicas. Em suma, o conhecimento do genoma humano e das respostas do organismo permitirão a individualização de tratamentos considerando a resposta a contraste, intolerância a agentes externos, e sensibilidade a sal, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes. Claro que isso ainda não é prática corrente; mas logo será.

Desigualdades socioeconômicas tem grande impacto na incidência de doenças

O Whitehall Study⁵ mostrou uma relação entre menor nível de satisfação no emprego e maior mortalidade. Desde então, inúmeros estudos mostraram que o nível educacional, recursos financeiros e níveis sociais influenciam na prevalência de doença e mortalidade;¹³ a causa não é apenas psicológica. Indivíduos melhor posicionados têm mais conhecimento das doenças, têm acesso a melhores centros médicos e podem pagar gastos com saúde. Esse é um problema universal, mais relacionado à economia e desenvolvimento social, mas que se reflete na saúde.

Comorbidades em idosos e multidisciplinaridade

A população está envelhecendo. Comorbidades como doenças cardiovasculares, cânceres, doenças reumáticas, renais, metabólicas, inflamatórias, urológicas, respiratórias, neurológicas (demências, Alzheimer) e psiquiátricas são muito frequentes entre idosos. Raramente se encontra um paciente idoso com uma só doença. Daí a necessidade de múltiplos especialistas para se tomar a melhor conduta em casos mais complexos.^{14,15} Em consonância com esse conceito, uma metanálise concluiu que um trabalho em equipe (*teamwork*) relaciona-se positivamente com o desempenho clínico.¹⁶

Estabelecimento de riscos a médio e longo prazo

Embora escores de risco para doenças cardiovasculares sejam imperfeitos, são muito úteis quando se trata de convencer pacientes em adotar um estilo de vida saudável, em realizar avaliações periódicas e a usar as medicações. Como algumas doenças são silenciosas (hipertensão, diabetes mellitus, aterosclerose) estabelecer riscos é de suma importância prática. Embora os escores mais usados

projetam riscos para 10 anos, hoje se calculam riscos em 30 anos.

Técnicas e parâmetros especiais, como o escore de cálcio coronário, radioisótopos e ecocardiograma permitem recalcular riscos, mais precisamente reclassificar indivíduos.¹⁷ Índices inflamatórios como PCR ultrasensível e escores genômicos também podem contribuir para aperfeiçoar projeção de riscos. Lipoproteínas não convencionais como lipoproteína (a), colesterol não HDL, partículas ricas em triglicéride, apolipoproteína CIII, *angiopoietin-like protein 3* (ANGPTL3), *angiopoietin-like protein 4* (ANGPTL4), apolipoproteína IV, apolipoproteína E, e variantes gênicas, como PCSK9 podem influenciar no risco cardiovascular.¹⁸ O grande mérito de calcular riscos é poder argumentar junto aos pacientes sobre a necessidade de vigilância constante e tomada de decisões.

Uso criterioso de tecnologias: risco versus benefício

Novos avanços tecnológicos são em geral benéficos, porém têm seu lado perigoso. Exemplos são diagnósticos de lesões tireoidianas, mamárias e prostáticas mínimas que desencadearam intervenções “preventivas” desnecessárias.¹⁹ O mesmo pode-se dizer das técnicas de imagem – cintilografia, tomografias coronárias e intervenções percutâneas – o uso indiscriminado de tais tecnologias sobrecarrega o sistema de saúde, aumenta custos e cria angústia nos pacientes. Países como Reino Unido e Canadá já adotam medidas para evitar “excessos”. No Brasil, também deveríamos adotar medidas para avaliar a qualidade do exercício profissional na medicina (como efetuado, por exemplo, pela Ordem dos Advogados do Brasil). O orçamento federal é insuficiente para atender a maioria da população, que depende do SUS, e não pode admitir desperdício. Saliente-se aqui a importância dos hospitais de ensino, nos quais técnicas inovadoras podem ser criticamente avaliadas.

Trabalho em equipe (“Teamwork”)

Dada a complexidade de certos casos, comorbidades, diferentes capacidades institucionais e experiências individuais, trabalhar em equipes multiprofissionais é uma maneira eficiente de oferecer o melhor aos pacientes. No caso da cardiologia, normalmente um clínico, um intervencionista, um cirurgião ou arritmologista devem compor a equipe.^{20,21}

Na prática, as indicações de procedimentos é influenciada pela experiência individual; por exemplo, hemodinamicistas podem ter preferências por intervenções percutâneas enquanto cirurgiões podem se inclinar por cirurgias. Na verdade, há argumentos que apoiam um ou outro procedimento, baseados no caráter não-invasivo, em registros sobre a evolução a longo prazo bem como na eficiência de tratamentos medicamentosos e estilo de vida do paciente. Além disso, a rápida evolução de técnicas de investigação e tratamentos, e sobretudo a experiência particular dos médicos e centros médicos também contribuem para possíveis diferenças de opiniões. Portanto, o *Heart Team* serve para minimizar esses vieses. Em meio

a estas circunstâncias, é preciso lembrar que o paciente deve ser esclarecido e consultado sobre suas preferências.

Qualidade da pesquisa – base do processo de translação

Os argumentos acima nos levam ao conceito fundamental de que a medicina translacional necessita de alta qualidade científica em todas as suas etapas. Desde a obtenção de dados experimentais *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo* passando por estudos clínicos de fases I a III, até a implementação do conhecimento na população, o rigor científico deve ser observado. Idealmente, estudos clínicos randomizados, com desfechos relevantes e bem definidos, e número de pacientes e tempo de evolução adequados são preferíveis. Uma dificuldade inerente aos estudos randomizados são os altos custos e a demora na obtenção dos resultados. Há fatores que influenciam claramente a implementação de boas práticas à população, como o uso *off label* de medicamentos, influências econômicas, e concepção errônea da aplicação do livre arbítrio médico. Por outro lado, existem hoje técnicas de randomização mendeliana, estudos de associação do genoma completo (GWAS, *Genome Wide Association Studies*), e “big data” com contribuições da inteligência artificial e informática, que possibilitam investigações mais aprofundadas com

elucidações de causas e mecanismos fisiopatológicos.^{22,23} No caso de intervenções, a eficiência clínica é o mais importante para o médico. No final, a medicina tem sua credibilidade alicerçada em princípios do método científico.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Luz PL, Laurindo FRM.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por F. Zerbini – Banco Bradesco SA.

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. da Luz PL. As novas faces da medicina, São Paulo: Editora Manole; 2014.103p.
2. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A. Factor of risk in the development of coronary heart disease six-year follow-up experience. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50. doi: 10.7326/0003-4819-55-1-33.
3. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J. Lipid Res*. 1992;33(11):1569-82. PMID: 1464741
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
5. Marmot MG, Stansfeld S, Patel C, North F, Head J, White I, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet*. 1991;337(8754):387-93. doi: 10.1016/0140-6736(91)93068-k.
6. Felice FG. Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic Science into clinical applications. *J Clin Invest*. 2013;123(2):531-9. doi: 10.1772/C164595.
7. Buettner D. Zonas azuis: A solução para comer e viver como os povos mais saudáveis do planeta/tradução de Thais Costa. São Paulo: nVersos; 2019. ISBN: 8554862053.
8. Mesquita CT. Out-of-hospital cardiac arrest during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Brazil: the hidden mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Feb;116(2):272-4. doi: 10.36660/abc.20210041.
9. Guimarães NS, Carvalho TML, Machado-Pinto J, Lage R, Bernardes RM, et al. Increased home death due to cardiopulmonary arrest in times of COVID-19 pandemic. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Feb;116(2):266-71. doi: 10.36660/abc.20200547.
10. Fornari LS, Giuliano I, Azavedo F, Pastana A, Vieira C, Caramelli B. Children First Study: how an educational program in cardiovascular prevention at school can improve parents' cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20(2):301-9. doi: 10.1177/2047487312437617.
11. Fernandez-Jimenez R, Al-Kazaz M, Jaslow R, Bansilal S, Santana M, Diaz-Munoz R, et al. Children present a window of opportunity for promoting health. *J Am Coll Cardiol*. 2017;72(25):3310-9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.031.
12. Hulsegge G, Looman M, Smit HA, Daviglus M, van der Schouw YI, Verschuren WM. Lifestyle changes in Young adulthood and middle age and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: The doetinchem cohort study. *J Am Heart Assoc* 2016;5(1):e002432. doi: 10.1161/JAMA.115.002.432.
13. Mackenbach JP, Cavelaars AE, Kunst AE, Groenhouf KF. Socioeconomic inequalities in cardiovascular disease mortality; na international study. *Eur Heart J*. 2000;21(14):1141-51. doi: 10.1053/euhj.1999.1990.
14. Lima TR, Silva DAS, Giehl MWC, D'Orsi E, González-Chica DA. Clusters of cardiometabolic risk factors and their association with atherosclerosis and chronic inflammation among adults and elderly in Florianópolis, southern Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Jul;117(1):39-48. doi: 10.36660/abc.20200230.
15. Lopes JM, Galvão FD, Oliveira AGRDC. Risk of Death in the Elderly with Excessive daytime sleepiness, insomnia and depression: prospective cohort study in an urban population in northeast Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Sep;117(3):446-454. doi: 10.36660/abc.20200059.
16. Schmutz JB, Meier LL, Manser T. How effective is teamwork really? The relationship between teamwork and performance in healthcare teams: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(9):e028280. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028280.
17. Polonsky TS, Ning H, Daviglus ML, Liu K, Burke GL, Cushman M, et al. Association of cardiovascular health with subclinical disease and incident events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004894. doi: 10.1161/JAHA.116.004894.

Ponto de Vista

18. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021; 592: (7855):524-33. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8.
19. Vacarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016; 375(7):614-7. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8.
20. Pio-Abreu A, Drager LF. Blood pressure control: The secret is Team Work! *Arq Bras Cardiol*. 2020 Aug 28;115(2):182-3. doi: 10.36660/abc.20200544.
21. Jardim TV, Souza ALL, Barroso WKS, Jardim PCBV. Blood pressure control and associated factors in a real-world team-based care center. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Aug 28;115(2):174-81. doi: 10.36660/abc.20180384.
22. Davies NM, Holmes MV, Smith GD. Reading mendelian randomisation studies: a guide, glossary and checklist for clinicians. *BMJ*. 2018; 362: k601. doi: 10.1136/bmj.k601.
23. Zhang Z. Big data and clinical research: perspective from a clinician. *J Thorac Dis*. 2014;6(12):1659-64. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.12.



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

Preditores de Fibrilação Atrial no Monitoramento de Holter após Acidente Vascular Cerebral - Um Flashback de Dez Anos

Predictors of Atrial Fibrillation in Holter Monitoring after Stroke – A Ten Year Flashback

Tânia Proença,¹ Ricardo Alves Pinto,¹ Miguel Martins de Carvalho,¹ Carla Sousa,¹ Paula Dias,¹ Manuel Campelo,^{1,2} Filipe Macedo^{1,2}

Centro Hospitalar Universitário de São João,¹ Porto – Portugal
Universidade do Porto Faculdade de Medicina,² Porto – Portugal

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é um importante fator de risco para eventos tromboembólicos, aumentando cinco vezes o risco de acidente vascular cerebral; também está associada a eventos mais graves e a um risco maior de recorrência de AVC.^{1,2} Por outro lado, o diagnóstico de FA como causa de acidente vascular cerebral isquêmico altera a abordagem terapêutica com grande impacto prognóstico.^{3,4} A detecção de FA previamente desconhecida após o AVC é crucial, e vários estudos estabeleceram a eficácia do monitoramento de ECG para a detecção de FA pós-AVC.¹ De acordo com as Diretrizes do ESO para o manejo de acidente vascular cerebral isquêmico e ataque isquêmico transitório (AIT), após a fase aguda, deve ser realizada um monitoramento Holter ECG de 24 horas.⁵ As novas diretrizes da ESC recomendam o registro de ECG de curto prazo pelo menos nas primeiras 24 h e monitoramento contínuo de ECG por pelo menos 72 h sempre que possível no AVC criptogênico.¹

Métodos

Realizamos um estudo retrospectivo em um único centro terciário em pacientes que sofreram AVC isquêmico ou AIT e realizamos Holter entre outubro de 2009 e outubro de 2011. Todos os pacientes consecutivos foram selecionados e aqueles com FA ou FA prévia foram excluídos. Acompanhamos esses pacientes por 8 a 10 anos, observamos a incidência de FA e avaliamos os preditores clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos de FA de início recente.

Atividade ectópica supraventricular excessiva (AESVE) foi definida como ≥ 500 contrações atriais prematuras por 24 horas ou qualquer episódio de taquicardia supraventricular sustentada.⁶

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Acidente Vascular Cerebral (AVC)/terapia; Taquicardia Supraventricular; Tromboembolismo/terapia; Fatores de Risco; Eletrocardiografia, Ambulatorial/métodos.

Correspondência: Tânia Proença •

Centro Hospitalar Universitário de São João – Cardiologia - Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto - Portugal
E-mail: taniaproenca@gmail.com
Artigo recebido em 09/08/2021, revisado em 04/12/2021, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210660>

A análise estatística foi realizada no IBM SPSS Statistics versão 25. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do chi-quadrado, e as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de $p < 0,05$.

Resultados

No total, foram incluídos 104 pacientes; 79,5% tiveram AVC e 20,5% tiveram AIT; 45,7% eram do sexo feminino; a média de idade foi de $63,8 \pm 14,7$ anos na época do evento (tabela 1). Em relação aos fatores de risco cardiovascular, 59,0% apresentavam hipertensão, 47,4% dislipidemia, 19,5% diabetes, 43,6% fumantes ou ex-fumantes e 66,7% etilistas. Em relação às características ecocardiográficas, 98% dos pacientes

Tabela 1 – Características da linha de base e resultados do acompanhamento

N	104
Idade, anos (IQR)	63,8 (49,1-78,5)
Mulher, %	45,7
Hipertensão, %	59,0
Dislipidemia, %	47,4
Diabetes, %	19,5
Fumante ou ex-fumante, %	43,6
Grandes consumidores de álcool, %	66,7
Diâmetro médio do átrio esquerdo, mm	39
Função ventricular sistólica esquerda, %	
• Normal	98,0
• Levemente reduzido	2,0
Evento agudo, %	
• Derrame	79,5
• AIT	20,5
Resultados de Holter na linha de base	
FA, %	1,9
AESVE, %	13,5
No seguimento	
FA, %	11,5

AIT: ataque isquêmico transitório; FA: fibrilação atrial; AESVE: atividade ectópica supraventricular excessiva.

Carta Científica

apresentaram fração de ejeção sistólica normal e apenas 2% apresentaram fração de ejeção discretamente alterada; o diâmetro médio do átrio anteroposterior esquerdo era de 39 mm e 60% dos pacientes apresentavam insuficiência mitral não significativa. Holter de 24 horas revelou AESVE em 13,5% dos pacientes e FA paroxística em 1,9%. Todos os pacientes com FA paroxística detectada no Holter tiveram AVC e tinham mais de 55 anos.

Em um seguimento de 8-10 anos, a FA de início recente foi detectada em 11,5% dos pacientes; estes tiveram mortalidade semelhante aos em ritmo sinusal sustentado (16,7% vs. 21,1%, $p=0,724$). A ingestão de álcool, fator de risco estabelecido para o desenvolvimento de FA, foi associada a um aumento não significativo da FA (18,0% vs. 11,5%, $p=0,464$), enquanto fatores de risco cardiovascular, aumento do átrio esquerdo, insuficiência mitral não foram associados com desenvolvimento de FA. Em relação às contrações atriais prematuras (CAPs), a documentação de AESVE na apresentação mostrou-se significativamente associada ao novo início de FA no seguimento (35,7% vs. 8,1%, $p=0,003$). A AESVE também parece estar relacionada à maior mortalidade no seguimento de longo prazo, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa (35,7% vs. 18,6%, $p=0,145$) (Figura 1).

Conclusão

Nosso estudo corrobora relatos anteriores sugerindo que CAPs excessivos aumentaram o risco de morte e FA.^{6,8} O Copenhagen Holter Study mostrou que CAPs excessivos foram associados a um risco aumentado de morte, acidente vascular cerebral e internações por FA em um acompanhamento médio de 6,3 anos.⁷ A mesma coorte foi acompanhada por 15 anos, e os pacientes com ≥ 30 CAPs/hora ou com qualquer execução de ≥ 20 CAPs tiveram um risco aumentado de AVC isquêmico além de desenvolver FA. Nesse estudo, o AVC foi mais frequentemente a primeira apresentação clínica do que a FA.⁸ Todos esses relatos

e o presente estudo lançaram a questão se os pacientes com ESVEA se beneficiam da anticoagulação. De facto, a atribuição da fibrilação auricular como causa do AVC altera totalmente a terapêutica do doente, pelo que é da maior importância não só identificar os doentes com FA paroxística, mas também reconhecer quais são os que têm mais risco de ter episódios ocultos de FA. O Holter de 24 horas permite a detecção de FA paroxística, mas aparentemente com baixa eficácia. Em nosso estudo, apenas 1,9% dos pacientes foram identificados com FA imediatamente após AVC ou AIT, enquanto 11,5% apresentaram FA no seguimento de longo prazo.

Nosso estudo mostrou que a AESVE é um forte preditor de FA de início recente, destacando a importância do monitoramento de ECG. Esse achado, combinado com outros fatores de risco, como acidente vascular cerebral embólico de origem desconhecida, pode ser usado para identificar pacientes com maior risco de desenvolver FA que se beneficiam de um monitoramento de ECG de longo prazo ou de um acompanhamento mais regular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Proença T, Pinto RA, Carvalho MM, Sousa C, Campelo M; Obtenção de dados, Análise estatística, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Proença T, Pinto RA, Carvalho MM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sousa C, Dias P, Campelo M, Macedo F.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

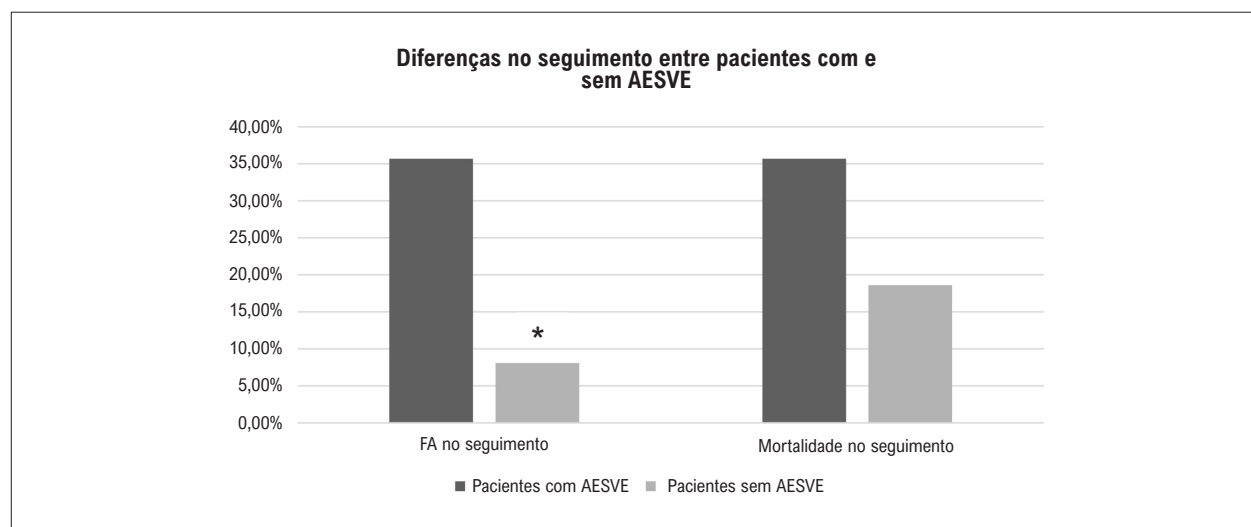


Figura 1 – Diferenças no seguimento entre pacientes com e sem AESVE. A AESVE na apresentação foi significativamente associada à FA de início recente no seguimento (35,7% vs. 8,1%, $p=0,003$) e parece estar relacionada a maior mortalidade (35,7% vs 18,6% $p=0,145$). AESVE: atividade ectópica supraventricular excessiva; FA: fibrilação atrial.

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. 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(4):282-90. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30002-9.
3. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD, Kull VF, Friberg L, Rosenqvist M, et al. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace*. 2014;17(2):207-14. doi: 10.1093/europace/euu213.
4. Gumbinger C, Krumsdorf U, Veltkamp R, Hacke W, Ringleb P. Continuous monitoring versus HOLTER ECG for detection of atrial fibrillation in patients with stroke. *Eur J Neurol*. 2012;19(2):253-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03519.x
5. Ahmed N, Audebert H, Turc G, Cordonnier C, Christensen H, Sacco S, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J*. 2019;4(4):307-17. doi: 10.1177/2396987319863606.
6. Arnar DO, Mairesse GH, Boriani G, Calkins H, Chin A, Coats A, et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society. *Europace* 2019;21(6):844-5. doi: 10.1093/europace/euz046
7. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, Sajadieh A. Excessive Supraventricular Ectopic Activity and Increased Risk of Atrial Fibrillation and Stroke. *Circulation*. 2010;121(17):1904-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874982.
8. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):232-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874982.



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

Um Achado Acidental de um Sarcoma Cardíaco

An Incidental Finding of Cardiac Sarcoma

Rita Reis Santos,¹ João Abecasis,^{1,2,3} Daniel A. Gomes,¹ Mariana Sousa Paiva,¹ Bruno Rocha,¹ Regina Ribeiras,¹ Pedro Freitas,¹ Miguel Abecasis,¹ Marisa Trabulo¹

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

Hospital Lusíadas,² Lisboa – Portugal

Nova Medical School,³ Lisboa – Portugal

Introdução

Os tumores cardíacos primários são raros e sua apresentação clínica varia desde a descoberta incidental em exames de imagem até apresentações com risco de vida.¹⁻³

Relatamos o caso de uma jovem do sexo feminino com história de fibrilação atrial (FA) em quem foi encontrada uma massa em átrio esquerdo em tomografia computadorizada realizada antes da ablação da FA e qualificada para ressecção cirúrgica da massa. O exame anatomopatológico revelou sarcoma cardíaco pleomórfico primário indiferenciado.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 49 anos, caucasiana, com história prévia de FA paroxística, encaminhada para ablação eletiva de FA em quem foi identificada incidentalmente uma massa em átrio esquerdo (AE) em tomografia computadorizada cardíaca pré-intervenção (TCC). Ela não tinha sintomas relacionados à massa.

Na avaliação inicial, o eletrocardiograma (ECG) estava em ritmo sinusal. O exame físico e a análise laboratorial completa não revelaram achados anormais.

Além da história de FA paroxística, diagnosticada dois anos antes, a paciente era saudável. As medicações à admissão eram edoxabano (nas últimas 2 semanas antes da ablação), flecainida e bisoprolol, com controle subótimo do ritmo.

Investigações

Uma massa sésil homogênea, hipodensa, levemente irregular, localizada na parede posterior do AE, envolvendo ambos os óstios das veias pulmonares direitas (VPD), estava presente na TCC (Figura 1). Após esse achado, a paciente realizou um estudo imagiológico completo.

O estudo ecocardiográfico transtorácico revelou uma massa densa, irregular e espessada no teto do AE próximo à entrada

das VPD (Figura 2A). O ecocardiograma transesofágico mostrou massa volumosa no AE estendendo-se para a parede posterior da raiz da aorta e apêndice do AE com aparente plano de clivagem anterior entre a massa e a parede do AE (Figura 2B a 2D).

Na ressonância magnética cardíaca (RMC), uma massa claramente definida com um diâmetro máximo de 32 mm foi mostrada. Esta era isointensa nas sequências ponderadas em T1, brilhante nas sequências ponderadas em T2, com alguma perfusão heterogênea e realce tardio com gadolínio (Figura 3).

Diagnóstico diferencial

Suspeitou-se inicialmente de mixoma por ser a massa incidental assintomática mais comum, além do trombo, com origem no átrio esquerdo. Neste caso, a ausência de pedículo, as características imagiológicas e a sua localização específica ao longo da parede posterior e superior do AE levantaram a suspeita de outra entidade clínica, nomeadamente com possível comportamento maligno.

Gerenciamento

Dada a suspeita de malignidade, um F-18 FDG PET/CT foi realizado para identificar tanto o tumor primário quanto as possíveis lesões associadas à distância. Foi identificada uma massa solitária em átrio esquerdo. Realizou-se TC de corpo inteiro para estadiamento, que foi negativa para doença extracardíaca.

Diante do diagnóstico presuntivo de tumor cardíaco primário de comportamento potencialmente maligno, seja por extensão local ou risco embólico, optou-se por proceder à ressecção cirúrgica para fins diagnósticos e terapêuticos. No intraoperatório, a massa ressecada estendeu-se pela parede posterior do AE até a comissura anterior do anel mitral, sem infiltração das veias pulmonares. A infiltração posterior da massa com descolamento incompleto forçou a necessidade de reconstrução do septo atrial e interatrial usando um segmento de pericárdio. A recuperação pós-operatória transcorreu sem intercorrências.

A avaliação macroscópica revelou um fragmento elástico irregular de 50x25x10 mm (Figura 4). O exame histopatológico à coloração de hematoxilina e eosina mostrou que a lesão era composta por áreas sólidas com fina rede reticulada de colágeno e pleomorfismo nuclear moderado com nucléolos focais proeminentes e atividade mitótica (característica de um sarcoma pleomórfico indiferenciado) (Figura 4B).

Palavras-chave

Neoplasias Cardíaca; Sarcoma; Fibrilação Atrial.

Correspondência: Rita Reis Santos •

Cardiology Department, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, 2790-134. Carnaxide – Portugal

E-mail: arresantos@chlo.min-saude.pt

Artigo recebido em 11/09/2021, revisado em 01/01/2022, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210703>

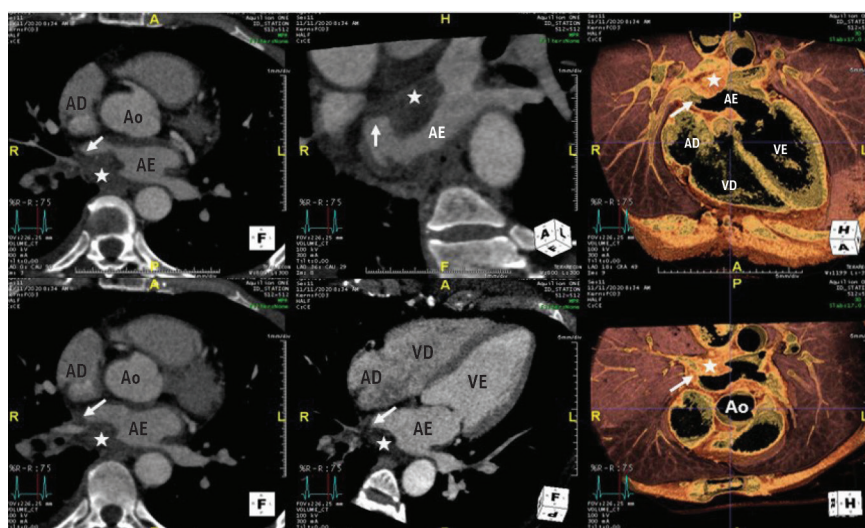


Figura 1 – Tomografia computadorizada cardíaca. Uma massa sésil (★) homogênea, hipodensa e levemente irregular, localizada na parede posterior do átrio esquerdo (AE), envolvendo ambos os ostíolos das veias pulmonares direitas (setas). Ao: aorta; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

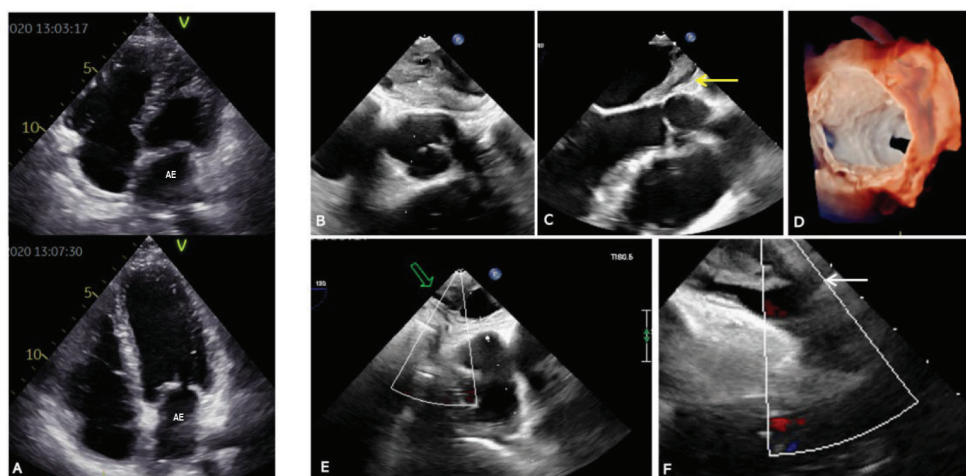


Figura 2 – A) Estudo ecocardiográfico transtorácico mostrando massa densa e irregular espessada no teto do AE próximo aos ostíolos das veias pulmonares direitas; B – D) Ecocardiograma transesofágico mostrando massa isocogênica estendendo-se da parede posterior da raiz da aorta em direção à parede posterior do átrio esquerdo; anteriormente há um plano de clivagem entre a massa e a parede atrial esquerda (seta amarela); posteriormente este não é o caso, pois os limites da massa não são claramente identificados. E - F) Ecocardiograma transesofágico mostrando massa do AE relacionada às veias pulmonares direitas (veia pulmonar inferior direita (VIP) e veia pulmonar superior direita (VPUP)). E) Compressão do fluxo de saída de RIPV conforme mostrado por moldagem ostial (seta verde). F) Sem interferência na vazão de RUPV (seta branca). AE: átrio esquerdo.

A imunohistoquímica revelou positividade para vimentina, um marcador mesenquimal (Figura 4C) com marcadores epiteliais e musculares negativos. Ki67 foi 40% positivo em áreas mais proliferativas (Figura 4D). Assumiu-se o diagnóstico de sarcoma cardíaco pleomórfico primário indiferenciado com possível amplificação de MDM2.

A paciente recebeu alta no nono dia após a cirurgia. Ela foi encaminhada para terapia adjuvante. No quinto mês de seguimento já tinha completado 2 ciclos de quimioterapia

com doxorrubicina e ifosfamida e encontra-se agora fazendo radioterapia com evolução clínica sem intercorrências.

Discussão

Os tumores primários do coração são entidades extremamente raras, com incidência inferior a 0,1 por cento.^{1,2} São tumores agressivos que podem ser sintomáticos ou, se não produzirem sintomas até que estejam localmente

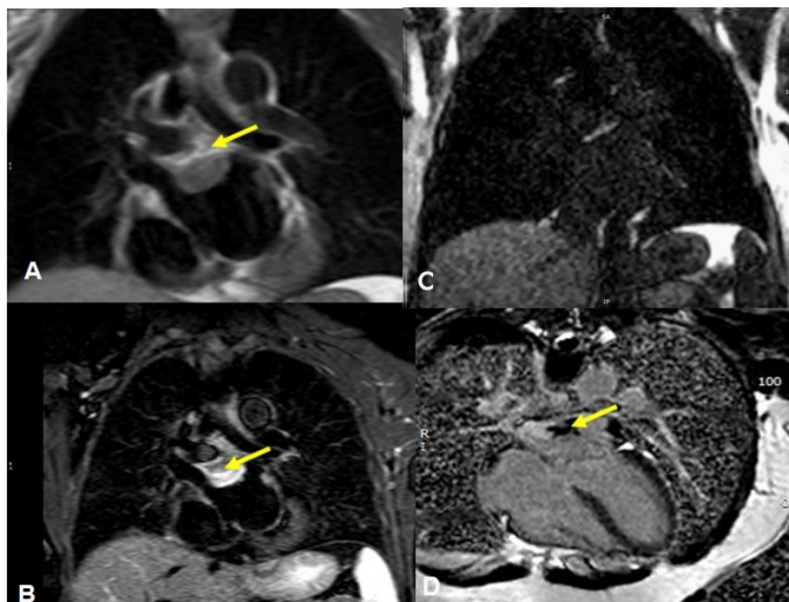


Figura 3 – Estudo de RMC. Massa AE (setas amarelas). A) Sequência ponderada em T1 mostrando uma massa isointensa na parede do átrio esquerdo. B) sequência ponderada em T2 correspondente com supressão de gordura mostrando alta intensidade de sinal em toda a massa. C) perfusão de primeira passagem com captação de contraste. D) sequência de realce tardio com aspecto heterogêneo positivo para presença de fibrose.

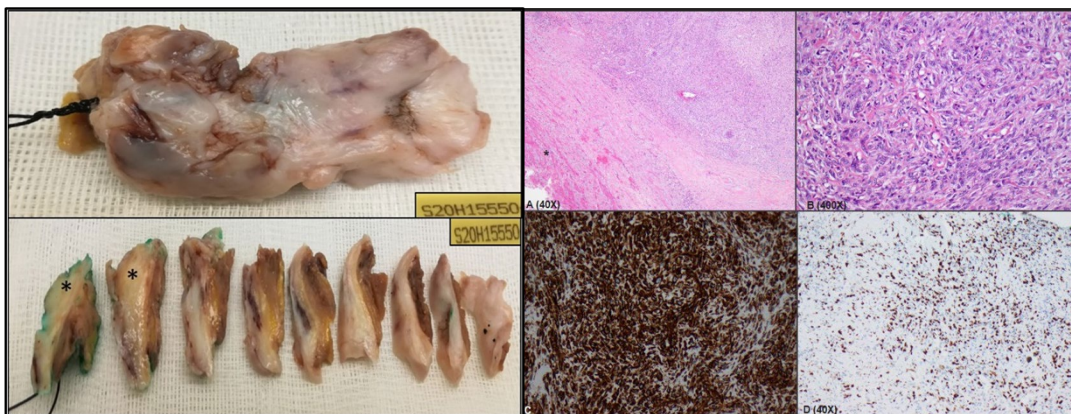


Figura 4 – Achados macroscópicos: massa elástica irregular de 50x25x10mm. A superfície de corte apresentava uma massa infiltrativa e fibrosa (*) sem necrose evidente ou alterações mixóides. A (H&E): Borda do tumor com miocárdio saudável (*); B (H&E): Grande aumento mostrando áreas sólidas com fina rede de colágeno reticulado e pleomorfismo nuclear moderado, núcleos focais proeminentes e mitose; C – D: Estudo imuno-histoquímico – positivo para vimentina e Ki67 (com ~40% de positividade), respectivamente.

avancados, como no caso relatado, são encontrados incidentalmente durante um estudo de imagem cardíaca.^{2,3} Costumam ocorrer em pacientes jovens com idade média de 44 anos e estão distribuídos aproximadamente igualmente entre os sexos.⁴ Os sarcomas cardíacos, embora extremamente raros, são as lesões malignas primárias mais comuns.^{5,6} Dependendo do subtipo, podem surgir de células mesenquimais de ventrículos, átrios ou pericárdio. Essas malignidades proliferam rapidamente e causam a morte

por infiltração generalizada do miocárdio, obstrução dos principais vasos cardíacos e/ou metástases à distância.⁷

A ressecção cirúrgica é o tratamento local mais eficaz para sarcomas cardíacos, principalmente em pacientes com doença não metastática.^{8,9} Embora os sarcomas cardíacos são tumores altamente invasivos, margens cirúrgicas claras são difíceis de obter e, portanto, podem recorrer facilmente, destacando a necessidade de tratamentos locais e sistêmicos mais eficazes que podem ser usados em conjunto com a cirurgia para melhorar os

resultados dos pacientes.⁸⁻¹⁰ A sobrevida média ao diagnóstico é de 6 a 12 meses, mesmo após a excisão cirúrgica completa.^{2,4}

Conclusões

As neoplasias cardíacas primárias são entidades muito raras, sendo anedóticas como achados assintomáticos. O local de inserção e algumas características de imagem, apenas totalmente detalhadas sob avaliação multimodal, fornecem pistas para o diagnóstico diferencial, nomeadamente com lesões benignas mais comuns. O uso de ferramentas avançadas de imagem para estadiamento é fundamental na definição da estratégia de tratamento mais adequada. A ressecção cirúrgica completa é solicitada como a primeira opção.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos RR, Abecasis J, Gomes DA, Paiva M, Trabulo M; obtenção de dados: Santos RR, Gomes DA, Paiva MS, Rocha B, Ribeiras R, Freitas P, Abecasis M, Trabulo M; análise e interpretação dos dados: Santos RR, Abecasis J, Rocha B, Ribeiras R, Freitas P,

Abecasis M, Trabulo M; redação do manuscrito: Santos RR; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Abecasis J.

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

Referências

1. Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the Heart. A 20-year Experience with a Review of 12,485 Consecutive Autopsies. Arch Pathol Lab Med. 1993;117(10):1027-31.
2. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, Mughrabi A, Hussain Z, Manisty C, et al. Cardiac Tumors: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2020;2(2):293-311. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.009.
3. Burke A, Jeudy J Jr, Virmani R. Cardiac Tumours: An Update: Cardiac tumours. Heart. 2008;94(1):117-23. doi: 10.1136/hrt.2005.078576.
4. Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, Al Jabbari O, Benjamin R, Ravi V, et al. Surgical Treatment of Primary Cardiac Sarcomas: Review of a Single-Institution Experience. Ann Thorac Surg. 2016;101(2):698-702. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.087.
5. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Heart and Pericardium. J Thorac Oncol. 2016;11(4):441-52. doi: 10.1016/j.jtho.2015.11.009.
6. Hamidi M, Moody JS, Weigel TL, Kozak KR. Primary Cardiac Sarcoma. Ann Thorac Surg. 2010;90(1):176-81. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.065.
7. Salm TJV. Cardiac tumors. In: UpToDate, Colucci WS, Shah S, Yeon SB, editors [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 2021 [cited 2021 Jul 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cardiac-tumors>.
8. Orlandi A, Ferlosio A, Roselli M, Chiariello L, Spagnoli LG. Cardiac Sarcomas: An Update. J Thorac Oncol. 2010;5(9):1483-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181e59a91.
9. Watson R, Frye J, Trieu M, Yang MX. Primary Undifferentiated Pleomorphic Cardiac Sarcoma with MDM2 Amplification Presenting as Acute Left-Sided Heart Failure. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2018226073. doi: 10.1136/bcr-2018-226073.
10. Truong PT, Jones SO, Martens B, Alexander C, Paquette M, Joe H, et al. Treatment and Outcomes in Adult Patients with Primary Cardiac Sarcoma: The British Columbia Cancer Agency Experience. Ann Surg Oncol. 2009;16(12):3358-65. doi: 10.1245/s10434-009-0734-8.



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

Monitorização Residencial da Pressão Arterial e Controle Pressórico em Hipertensos Tratados

Home Blood Pressure Monitoring and Blood Pressure Control in Treated Hypertensives

Andréa Araujo Brandão,¹ Weimar Kunz Sebba Barroso,² Audes Feitosa,³ Eduardo Costa Duarte Barbosa,⁴ Roberto Dischinger Miranda,^{5,6} Priscila Valverde de Oliveira Vitorino,⁷ Roberto Pozzan,¹ Lucio Paulo Ribeiro,³ Abraham Epelman,⁸ Giovanni Alves Saraiva,^{9,10,11} Fabio Serra Silveira,¹² Antônio Almeida Braga,¹³ Marco Mota Gomes¹⁴

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

Universidade Federal de Goiás,² Goiânia, GO – Brasil

Universidade de Pernambuco,³ Recife, PE – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal de São Paulo,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,⁷ Goiânia, GO – Brasil

Servier do Brasil,⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Prevencor,⁹ Recife, PE – Brasil

Imedi,¹⁰ Recife, PE – Brasil

Icordis,¹¹ Recife, PE – Brasil

Centro de Pesquisa Clínica do Coração,¹² Aracaju, SE – Brasil

Procipe / MCor,¹³ Recife, PE – Brasil

Centro Universitario CESMAC,¹⁴ Maceió, AL – Brasil

Introdução

As taxas de controle da pressão arterial (PA) são muito baixas no Brasil e no mundo, cerca de 20%.¹⁻³ Hipertensos tratados e não controlados mantêm elevado risco de eventos cardiovasculares (CV) e de mortalidade, assemelhando-se aos indivíduos não tratados.⁴

De acordo com recomendações recentes,^{1,2,5,6} o controle pressórico deve ser verificado pela PA de consultório (PAC), e pela medida fora do consultório. Assim, é possível caracterizar os diferentes fenótipos da hipertensão arterial,^{1,2,5,6} importante na determinação do prognóstico e da terapia individualizada.^{1,2,5-7}

A Monitorização Residencial da PA (MRPA) é o registro realizado pelo paciente ou outra pessoa treinada utilizando um aparelho automático, por vários dias, durante a vigília, no seu domicílio, com protocolo determinado. Tem boa aceitação pelo paciente, custo baixo, boa reprodutibilidade e valor prognóstico.⁵⁻⁷ A MRPA associa-se a menor inércia terapêutica e ao maior engajamento e adesão do paciente

Palavras-chave

Hipertensão; Controle; Fatores de Risco; Pressão Arterial; Monitores de Pressão Arterial/métodos; Telemonitoramento; Telemedicina

Correspondência: Andréa A. Brandão •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Faculdade de Ciências Médicas – Boulevard Vinte e Oito de Setembro 77, 2o andar, sala 251 – Cardiologia.

CEP 20551-030, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: andreaaraujobrandao@gmail.com

Artigo recebido em 24/10/2021, revisado em 21/03/2022,

aceito em 11/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220038>

ao tratamento, especialmente quando combinada com educação e aconselhamento,^{1,2,6} contribuindo para maior proteção CV.^{5,6,8}

O presente artigo teve como objetivo comparar as taxas de controle da PA pela medida no consultório e pela MRPA em duas populações de hipertensos em tratamento. Os indivíduos foram avaliados em 2019 e em 2020, após a introdução da MRPA de forma mais regular e frequente na prática de 274 consultórios médicos de cinco regiões brasileiras.

Métodos

Trata-se de um estudo multicêntrico, de dois cortes transversais, parte do registro nacional do controle da hipertensão arterial avaliado pela medida da PAC e MRPA (Registro LHAR).

A PAC considerada foi a média de duas medidas realizadas com aparelho oscilométrico validado da marca OMRON modelo HEM-7320 no primeiro dia do protocolo de MRPA. O mesmo equipamento foi utilizado para a MRPA. Os pacientes ou seus acompanhantes foram instruídos a realizar seis medidas diárias de PA.⁵ Os exames foram analisados por meio da plataforma TeleMRPA (www.telemrpa.com), ferramenta de laudo à distância por telemonitoramento.

Dois pontos de corte foram considerados para determinar o controle da PAC: < 140/90mmHg e < 130/80mmHg. Para a MRPA, o ponto de corte foi < 130/80mmHg.¹ Embora esses valores sejam menores que os adotados pelos europeus,^{2,6} mostraram maior correlação com PAC de 140/90mmHg e associaram-se a menor risco de lesão de órgão-alvo, de desfecho CV e mortalidade.⁹ As taxas de controle foram analisadas por sexo, grupo etário (≥ 60 anos e < 60 anos) e classificação do Índice de Massa Corporal (IMC).

A frequência dos fenótipos da HA foi determinada nos anos de 2019 e 2020, considerando-se PAC normal <140 e 90mmHg e MRPA normal <130 e 80mmHg^{1,5,6}. Seguem os fenótipos: 1) hipertensão controlada (HC): PAC e MRPA normais; 2) hipertensão do avental branco não controlada (HABNC): PAC anormal e MRPA normal; 3) hipertensão mascarada não controlada (HMNC): PAC normal e MRPA anormal; e 4) hipertensão não controlada (HNC): PAC e MRPA anormais.

Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (CAAE 08208619.8.0000.5078). Os dados foram analisados pelo do programa SPSS 27.0 (SPSS Inc.), considerando 5% como nível de rejeição da hipótese de nulidade para o Teste "t" de Student e Teste do Qui-quadrado.

Resultados e discussão

Foram incluídos 5324 indivíduos, sendo 2538 avaliados em 2019 e 2786 em 2020. A maioria da amostra foi composta por mulheres (62,2%), o que é frequentemente observado em estudos clínicos no Brasil,^{10,11} e provavelmente refletem um maior cuidado da mulher com sua saúde.^{3,12} A amostra de 2020 tinha média de idade significativamente maior que o grupo de 2019. As médias de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram menores na MRPA que no consultório, -6,6/-4,5mmHg, respectivamente, em acordo com outras publicações.^{1,5,6,10} Foram observadas médias da PAD no consultório e na MRPA menores em 2020 comparadas a 2019, porém a diferença observada entre os dois grupos foi menor que 1mmHg (Tabela 1). Em 47,7% dos casos, não houve registro da medicação anti-hipertensiva.

As taxas de controle da PA na amostra total foram 57,7% pela PAC < 140/90mmHg, 28,8% pela PAC < 130/80mmHg

e 45,1% pela MRPA < 130/80mmHg. (Figura 1). As taxas de controle da PAC com a meta padrão (<140/90mmHg) foram maiores (57,7%) do que o registrado no Brasil e em outros países,^{1,3} contudo já observadas em outros estudos brasileiros quando hipertensos são tratados por médicos especialistas, em especial cardiologistas.^{10,11}

Em comparação a 2019, em 2020, houve aumento das taxas de controle para PAC < 130/80mmHg (27,2% vs. 30,2%; p<0,02) e MRPA < 130/80mmHg (42,4% vs. 47,5%; p<0,0001) (Figura 1). O estudo SPRINT¹³ demonstrou maior proteção CV com o alcance de metas mais rigorosas da PA, o que tem sido considerado pelas diretrizes.

Importante ressaltar que a pandemia por COVID-19 ocorreu a partir de 2020 e poderia ter impactado negativamente as taxas de controle da PA; entretanto, houve aumento das taxas de controle. Estudo brasileiro recente com mais de 50 000 indivíduos avaliados não encontrou influência da pandemia sobre as taxas de controle pela PAC ou pela MRPA.¹⁴

Os idosos, em geral com maior dificuldade para o controle da PA,^{1,2,12} mostraram aumento das taxas de controle pela PAC <130/80mmHg e pela MRPA. Estudos com hipertensos idosos têm enfatizado os benefícios de reduções mais intensas da PA na proteção CV.^{15,16} Nos obesos, condição de grande impacto sobre os valores de PA,^{1,2} foram observados aumentos das taxas de controle da PA de 2019 para 2020, por todos os critérios empregados. Estes dados reforçam a importância da avaliação da PA pelos dois métodos.^{1,2,5,6}

Na amostra total, a distribuição dos fenótipos de hipertensão mudou significativamente de 2019 para 2020, com aumento das taxas de HC e HABNC e redução de HMNC e HNC (Figura 2). Assim, houve uma melhora na distribuição percentual dos fenótipos de um ano para o outro, mesmo usando pontos de corte mais rigorosos para a MRPA. Além disso, a distribuição dos fenótipos revelou maiores taxas de HMNC e menores de HABNC do que

Tabela 1 – Características demográficas, índice de massa corporal e medidas de pressão arterial das amostras de pacientes de 2019 e 2020

Variável	Total (n=5324)	2019 (n=2538)	2020 (n=2786)	Teste estatístico	Valor de p
Sexo (M/F) (%)	37,8/62,2	38,1/61,9	37,5/62,5	$\chi^2=0,193$	0,671
Idade (anos)	61,66±14,9	59,72±15,1	63,43±14,5	t=9,085	<0,0001
Idosos (≥ 60 anos) (%)	58,1	52,7	63,1	$\chi^2=58,825$	<0,0001
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28,6±5,2	28,6±5,1	28,7±5,3	t=0,804	0,421
Sobrepeso/Obesidade (%)	41,3/34,4	42,2/33,8	40,4/35,1	$\chi^2=1,663$	0,435
PAS consultório (mmHg)	132,2±19,8	132,4±19,4	132,1±20,2	t=0,610	0,542
PAD consultório (mmHg)	82,5±11,9	82,7±12,0	82,1±11,8	t=2,373	<0,02
PAS MRPA (mmHg)	125,6±15,9	125,9±16,1	125,4±15,7	t=1,208	0,227
PAD MRPA (mmHg)	77,9±9,5	78,6±9,3	77,3±9,6	t=4,823	<0,0001

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial. Teste t e qui-quadrado.

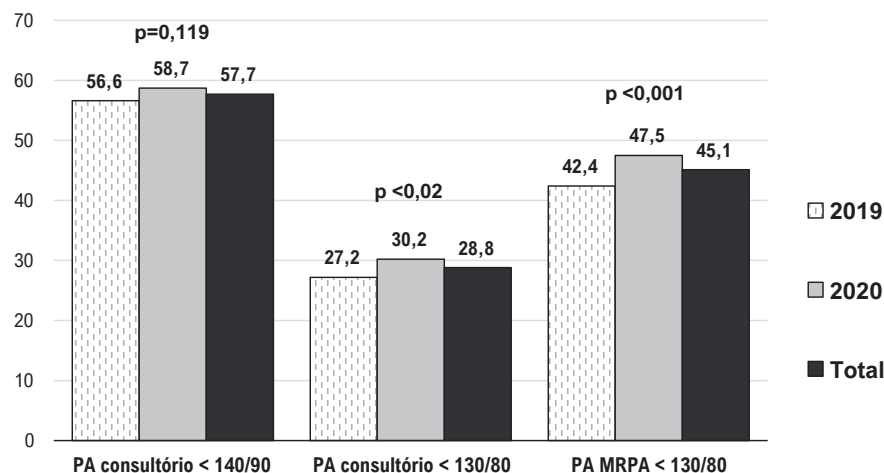


Figura 1 – Taxas de alcance da meta pressórica pela pressão arterial de consultório e pela MRPA em 2019 e 2020. PA: pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial. Teste Qui-quadrado.

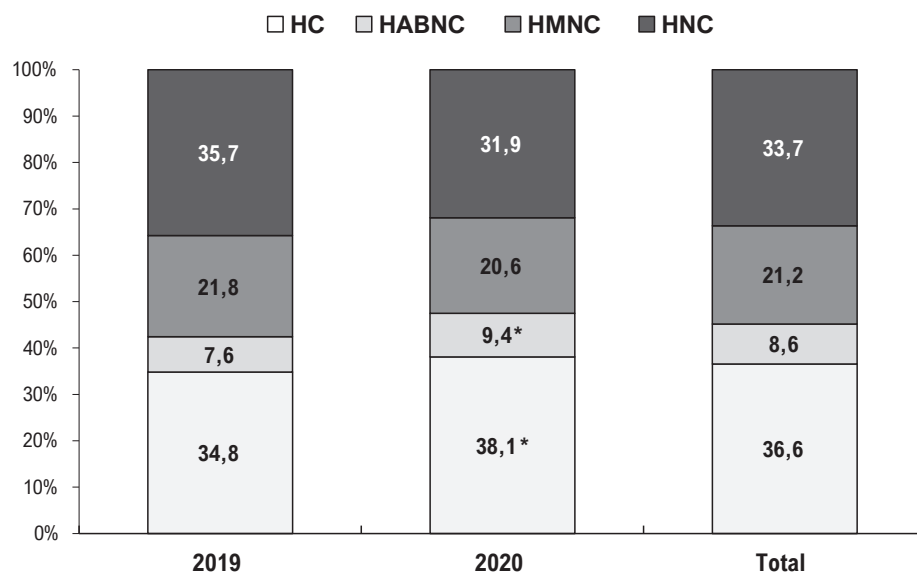


Figura 2 – Distribuição dos fenótipos de pressão arterial em 2019 e 2020. HC: hipertensão controlada; HABNC: hipertensão do avental branco não-controlada; HMNC: hipertensão mascarada não-controlada; HNC: hipertensão não-controlada. Teste qui-quadrado. *p < 0,05.

o estimado pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020¹ e o encontrado em estudo brasileiro com mais de 6500 pacientes,¹⁰ o que pode ser explicado pela utilização de ponto de corte menor para a MRPA.^{17,18}

Destacam-se algumas limitações do estudo: 1) a análise de dois cortes transversais de pacientes hipertensos, o que não permite análises da evolução do tratamento; 2) não são conhecidos dados clínicos mais detalhados como estágio da hipertensão arterial, presença de comorbidades e outros fatores de risco CV; 3) não foi possível a análise do uso de medicamentos, informação registrada em menos da metade

dos pacientes e de forma incompleta. Por outro lado, destaca-se o número expressivo de pacientes avaliados, com amostras em 2019 e 2020 relativamente homogêneas para a maioria das características demográficas e clínicas consideradas.

Em conclusão, os dados avaliados revelaram aumento da taxa de controle da PA pela PAC <130/80mmHg e pela MRPA em hipertensos tratados. Em 2019, foi iniciado o uso da MRPA de forma mais regular e frequente nesses consultórios, o que pode ter influenciado a prática clínica dos médicos, por uma maior atenção na avaliação da PA fora do consultório e consequente aumento nas taxas de controle da PA de 2019

para 2020. Ressalta-se também que a MRPA facilita o maior engajamento do paciente ao seu tratamento, associa-se à maior adesão e melhor controle da PA.^{19,20} Esses fatores em conjunto mostram importante contribuição da MRPA para aumentar as taxas de controle da PA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Brandão AA, Barroso WKS, Feitosa A, Barbosa ECD, Miranda RD, Ribeiro LP, Epelman A; Obtenção de dados: Brandão AA, Barroso WKS, Feitosa A, Barbosa ECD, Miranda RD, Ribeiro LP, Saraiva GA, Silveira FS, Braga AA, Gomes MM; Análise e interpretação dos dados: Brandão AA, Barroso WKS, Feitosa A, Barbosa ECD, Miranda RD, Vitorino PVO, Pozzan R, Saraiva GA, Silveira FS, Braga AA, Gomes MM; Análise estatística: Vitorino PVO, Pozzan R; Obtenção de financiamento: Brandão AA, Barroso WKS, Feitosa A, Barbosa ECD; Redação do manuscrito: Brandão AA, Barroso WKS, Feitosa A, Barbosa ECD, Vitorino PVO, Pozzan R, Gomes MM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Brandão AA, Barroso WKS, Feitosa A, Barbosa ECD, Miranda RD, Vitorino PVO, Pozzan R, Ribeiro LP, Epelman A, Saraiva GA, Silveira FS, Braga AA, Gomes MM.

Referências

1. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Aug 24;S0140-6736(21)01330-1. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
4. Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep*. 2018;8:9418. doi: 10.1038/s41598-018-27377-2.
5. Brandão AA, Alessi A, Feitosa AM, Machado CA, Poli de Figueiredo CE, 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 supl):1-29. doi: 10.5935/abc.20180074.
6. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293-302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843.
7. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1712231.
8. Breaux-Shropshire TL, Judd E, Vucovich LA, Shropshire TS, Singh S. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes. *Integrated Blood Pressure Control*.
9. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nobre F, Mion D Jr, Paiva AMG, Argenta F et al. What are the Optimal Reference Values for Home Blood Pressure Monitoring? *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar;116(3):501-3. doi: 10.36660/abc.20201109.
10. Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Brandão AA, Miranda RD, Vitorino PVO et al. Treated Hypertensive Patients Assessed by Home Blood Pressure Telemonitoring. *TeleMRPA Study*. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):520-7. doi: 10.36660/abc.20200073.
11. Lopes RD, Barroso WKS, Brandão AA, Barbosa ECD, Malachias MVB, Gomes MM et al. The First Brazilian Registry of Hypertension. *Am Heart J*. 2018 Nov;205:154-7. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.012.
12. Verani 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):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
13. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
14. Feitosa FGAM, Feitosa ADM, Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD et al. Impact of the COVID-19 pandemic on blood pressure control: a nationwide home blood pressure monitoring study. 2022 Feb;45(2):364-368. doi: 10.1038/s41440-021-00784-1. Epub 2021 Dec 2.
15. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2016 Jun 28;315(24):2673-82. doi: 10.1001/jama.2016.70.
16. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021 Sep 30;385(14):1268-1279. doi: 10.1056/NEJMoa2111437.

Potencial conflito de interesse

Dra. Andréa Araujo Brasdão – Servier do Brasil e Beliva.

Dr. Weimar Kunz Sebba Barroso – Servier do Brasil e Beliva.

Dr. Audes Feitosa – Servier do Brasil e Beliva.

Dr. Eduardo Costa Duarte Barbosa – Servier do Brasil e Beliva.

Dr. Roberto Dischinger Miranda – Servier do Brasil e Beliva.

Dr. Lucio Paulo Ribeiro – Beliva

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Servier do Brasil.

Vinculação acadêmica

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

Carta Científica

17. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Blood pressure cutoffs for white-coat and masked effects in a large population undergoing home blood pressure monitoring. *Hypertens Res.* 2019;42(11):1816-23. doi: 10.1038/s41440-019-0298-3.
18. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Brandão AA et al. The impact of changing home blood pressure monitoring cutoff from 135/85 to 130/80 mmHg on hypertension phenotypes *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Jul;23(7):1447-51. doi: 10.1111/jch.14261.
19. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MJ, Greenfield S, et al. Telemonitoring and selfmanagement in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9736):163–72. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60964-6.
20. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(8):799–808. doi: 10.1001/jama.2014.10057.

*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

“Iluminando o Coração” com Eco 3D: Transiluminação de Deiscência de Prótese Valvular Mitral

“Lightning The Heart” with 3D Echo: Transillumination of a Prosthetic Mitral Valve Dehiscence

Mariana Ribeiro Silva,¹ Ana Isabel Azevedo,¹ Francisco Sampaio,^{1,2} José Ribeiro,¹ Ricardo Fontes-Carvalho^{1,2}

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho,¹ Porto – Portugal

University of Oporto,² Oporto – Portugal

O ecocardiograma tridimensional (3D) com transiluminação (TI) é uma nova ferramenta de renderização 3D que melhora características específicas de uma imagem que não são exibidas de maneira ideal por imagens em 3D convencionais. A renderização 3D convencional não tem a consistência, em relação a detalhes da imagem e percepção de profundidade, geralmente apresentando imagens inadequadas. Imagens 3D com transiluminação aproveitam a integração de uma fonte de luz virtual móvel ao conjunto de dados. A fonte de luz pode ser movimentada para frente e para trás e de lado a lado, sendo posicionada em locais específicos para destacar a região de interesse, aumentar a precisão, melhorar a percepção de profundidade, criar sombras e permitir uma distinção mais precisa entre estruturas. Além disso, essa nova ferramenta de renderização 3D melhora a visualização e o delineamento de orifícios e bordas, cavidades, massas e anormalidades estruturais^{1,2} e é essencial para captar imagens detalhadas durante procedimentos.³

A transiluminação pode ser particularmente valiosa em cenários desafiadores, especialmente na avaliação de próteses e dispositivos cardíacos que produzem sombreamento acústico, levando a uma maior precisão diagnóstica.^{4,5}

No painel, apresentamos dois casos em que o ecocardiograma 3D com TI apresentou maior valor diagnóstico na avaliação de deiscência de prótese valvular.

Caso 1

Um paciente do sexo masculino de 55 anos de idade passou por um implante de prótese bola-gaiola (3M Starr-Edwards) aos 29 anos de idade. Ele foi admitido com insuficiência cardíaca aguda, classe funcional III da New York Heart Association (NYHA). O ecocardiograma transtorácico (ETT) demonstrou vazamento periprotético mitral de moderado a grave; o ecocardiograma

transesofágico (ETE) em 3D demonstrou deiscência da prótese, com vazamento periprotético grave (Figura 1A). A TI melhorou a percepção de profundidade e a definição precisa do grau de deiscência protética, demonstrando uma desinserção da prótese mitral envolvendo mais de 50% da circunferência mitral (Figura 1B; Vídeo 1).

Caso 2

Um paciente do sexo masculino de 73 anos de idade passou por anuloplastia mitral com um anel completo de 34 mm. Quatro anos mais tarde, ele apresentou dispneia. O ETT revelou regurgitação mitral (RM) moderada e uma estrutura hiperecogênica no átrio esquerdo; o ETE-3D confirmou a presença de RM moderada e mostrou um anel parcialmente separado (Figura 1C). Nesse caso, a TI permitiu uma melhor visualização dos pontos de separação da prótese em anel, demonstrando a integridade do folheto mitral posterior e forneceu informações adicionais sobre o mecanismo de RM, que se devia a um anel mitral nativo dilatado que levou a uma coaptação incompleta do folheto (Figura 1D, Vídeo 2).

Apesar de a TI 3D ser altamente viável em uma variedade de doenças cardíacas, incluindo a doença cardíaca estrutural, ela ainda não é uma técnica amplamente disponível, exige treinamento adequado e aprofundamento nos estudos com foco em desfechos clinicamente relevantes e na eficácia em validar a implementação da renderização por TI na prática clínica de rotina. Além disso, as evidências atuais ainda estão limitadas em relação aos benefícios agregados da TI em comparação com outras técnicas.

Ainda assim, essa nova técnica não exige uma curva de aprendizado muito íngreme e é um processo relativamente intuitivo para mover a fonte de luz virtual para enfatizar a estrutura de interesse.⁴ A transiluminação surge como uma alternativa à imagem 3D convencional, especialmente nas condições em que se imagine que a renderização convencional vai produzir imagens inadequadas, especialmente na avaliação da doença de prótese valvular.⁵

Esses dois casos destacam a importância da renderização por TI na avaliação de doença cardíaca estrutural complexa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Silva MR, Azevedo AI; Obtenção de dados: Silva MR, Sampaio F, Ribeiro J; Análise e interpretação dos dados: Silva MR, Azevedo AI, Sampaio F, Ribeiro J, Fontes-Carvalho R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva MR, Azevedo AI, Sampaio F, Ribeiro J, Fontes-Carvalho R.

Palavras-chave

Ecocardiografia, Tridimensional/métodos; Doenças Cardiovasculares/diagnóstico por imagem; Doenças cardiovasculares/fisiopatologia; Interpretação de Imagem Assistida por Computador; Variações Dependentes do Observador; Transiluminação; Insuficiência da Valva Mitral/diagnóstico.

Correspondência: Mariana Ribeiro Silva •

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia Espinho EPE - Rua Conceição

Fernandes, 4434-502. Vila Nova de Gaia – Portugal

E-mail: marianardsilva@gmail.com

Artigo recebido em 31/07/2021, revisado em 20/12/2021, aceito em 26/01/2022.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210655>

Imagem

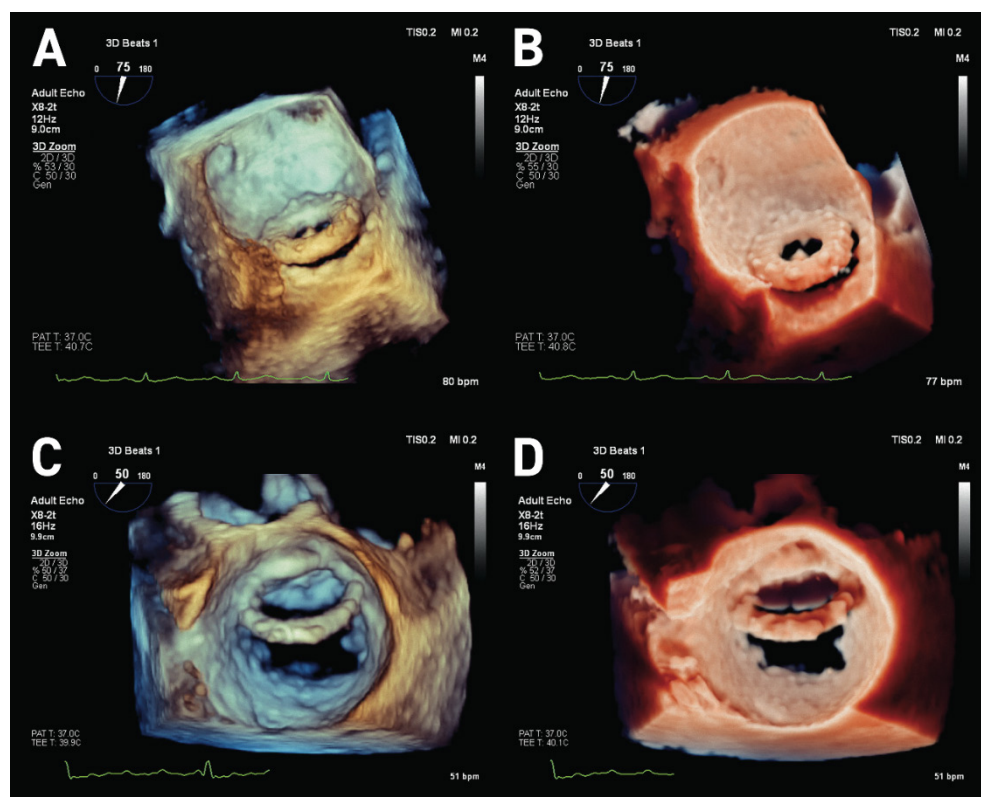
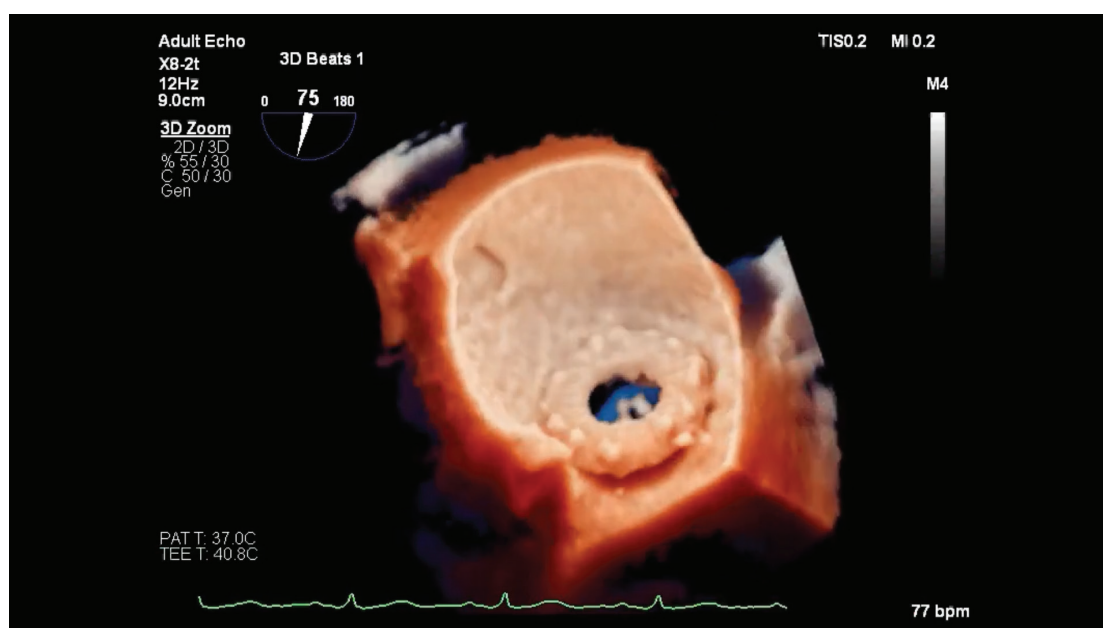
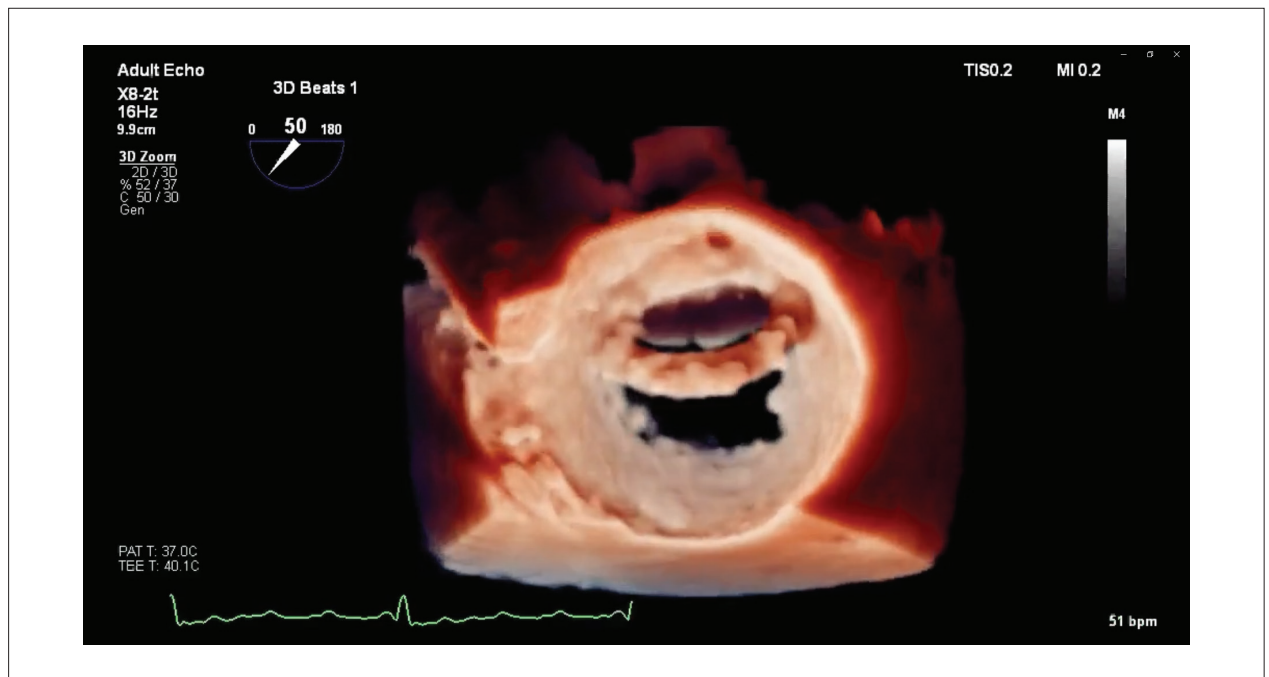


Figura 1 – Painéis A e B. Deiscência da prótese mitral 3M Starr-Edwards vista do átrio esquerdo (apêndice atrial esquerdo na posição de 9 horas no relógio). Painel A: imagem 3D convencional. Painel B: Renderização com TI, a luz é posicionada abaixo do apêndice atrial esquerdo. O efeito de sombreamento melhora a percepção de profundidade e oferece uma definição mais precisa do grau de deiscência protética. Painéis C e D: Deiscência do anel mitral vista do átrio esquerdo (válvula aórtica entre a posição de 11 horas e 12 horas no relógio). Painel C: imagem 3D convencional. Painel D: Renderização com TI; a luz é posicionada lateralmente próximo ao apêndice atrial esquerdo, melhorando os pontos de separação do anel e retratando a integridade do folheto mitral posterior. 3D: tridimensional; TI: transiluminação.



Video 1 – URL: <http://abccardiol.org/supplementary-material/2022/11902/2021-0655-video-1.mp4>



Video 2 – URL: <http://abccardiol.org/supplementary-material/2022/11902/2021-0655-video-2.mp4>

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Vinculação Acadêmica

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

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Genovese D, Addetia K, Kebed K, Kruse E, Yamat M, Narang A, et al. First Clinical Experience With 3-Dimensional Echocardiographic Transillumination Rendering. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1868-71. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.012.
2. Karagodin I, Shah AP, Lang RM. Guided by the Light-Transillumination of a Paravalvular Leak. *JAMA Cardiology*. 2020;5(8):e203260. doi:10.1001/jamacardio.2020.3260.
3. Barreiro-Perez M, Cruz-González I, Martin-Moreiras J, Diaz-Pelaez E, Nuñez JC, Luengo-Mondéjar P, et al. Transillumination and Tissue-Transparency Photo-Realistic Echocardiography Imaging During Percutaneous Mitral Valve Interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(8):919-22. doi: 10.1016/j.jcin.2021.01.034.
4. Karagodin I, Addetia K, Singh A, Dow A, Rivera L, DeCara JM, et al. Improved Delineation of Cardiac Pathology Using a Novel Three-Dimensional Echocardiographic Tissue Transparency Tool. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;Nov;33(11):1316-1323. doi: 10.1016/j.echo.2020.08.005.
5. Volpato V, Mantegazza V, Tamborini G, Muratori M, Gripari P, Andreini D, et al. Diagnostic Accuracy of Transillumination in Mitral Valve Prolapse: Side-by-Side Comparison of Standard Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography against Surgical Findings. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;Jan;34(1):98-100. doi: 10.1016/j.echo.2020.08.017.



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

Doenças Crônicas Preditivas e sua Relação com a Infecção por COVID-19

Previous Chronic Diseases and their Relationship with COVID-19 Infection

Bruna Redivo de Souza,¹ Eliane Mazzuco,¹ Layse Wiggers Kemper¹

Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL,¹ Tubarão, SC – Brasil

Prezado Editor,

O assunto abordado no estudo é de grande relevância em se tratando do atual período pandêmico enfrentado mundialmente. Sabe-se que existe uma certa urgência na produção e divulgação de dados científicos e epidemiológicos sobre o novo Coronavírus. Sendo assim, pesquisas que ajudem a traçar o perfil da população mais vulnerável a essa doença trazem uma grande contribuição para que se evite um número ainda maior de óbitos e sequelas decorrentes da COVID-19.

Apesar do coronavírus infectar pessoas de todas as idades, existe uma prevalência de complicações entre dois grupos: os idosos e os que têm comorbidades preexistentes. Considerando este último grupo, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM) são dois dos principais fatores de risco para a mortalidade por COVID-19.¹ Em concordância a este dado, um estudo sobre a multimorbidade dos brasileiros publicado em Cadernos de Saúde Pública (CSP), demonstrou que

aproximadamente 72% dos pacientes internados em UTI por COVID-19 apresentavam doenças crônicas preditivas em comparação àqueles que não necessitaram destes cuidados intensivos (37%).²

Diante disso, evidencia-se um grande contingente de pessoas em risco da COVID-19 grave no país, reforçando que o perfil de comorbidades da população brasileira é um fator preocupante e que precisa ser levado em consideração. Nesse cenário, a adoção de intervenções não farmacológicas torna-se fundamental para a prevenção de casos graves da infecção,² uma vez que muitos dos fatores agravantes são preveníveis, e garantir um estilo de vida mais saudável para a população refletiria de forma positiva no combate a pandemia.

Portanto, os estudos epidemiológicos são ferramentas importantes para caracterizar o comportamento típico da doença, assim como orientar as tomadas de decisões no âmbito das políticas públicas em saúde e vigilância epidemiológica.³ Assim, a estimativa apresentada é importante para planejar as estratégias de monitoramento das pessoas com morbidades crônicas e de prevenção no enfrentamento do novo coronavírus.³

Nesse contexto, o Sistema Único de Saúde (SUS) e a atenção primária à saúde, por intermédio da coordenação do cuidado pela Estratégia Saúde da Família, continuarão a ter papel relevante para amenizar as iniquidades sociais em saúde, por meio da prevenção da infecção pelo vírus e o manejo de condições crônicas e multimorbidade durante e após a pandemia.²

Palavras-chave

Diabetes Mellitus/prevalência; Hipertensão/prevalência; COVID-19; Pandemia; Fatores de Risco; Estudos Epidemiológicos; Atenção Primária à Saúde; Sistema Único de Saúde (SUS)

Correspondência: Bruna Redivo de Souza •

Rua Rui Barbosa, 553, casa. CEP 88701-601, Centro, Tubarão, SC – Brasil
E-mail: bruna.redivo@hotmail.com
Artigo recebido em 07/10/2021, revisado em 17/11/2021, aceito em 17/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210859>

Referências

1. Santos LG, Baggio JAO, Leal TC, Costa FA, Fernandes TRMO, Silva RV, Armstrong A, et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e Diabetes Mellitus em indivíduos com COVID-19: um estudo retrospectivo de óbitos em Pernambuco, Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(2):416-22. <https://doi.org/10.36660/abc.20200885>
2. Nunes BP, Souza ASS, Nogueira J, Andrade FB, Teixeira E, Thume E, et al. Multimorbidade e população em risco para COVID-19 grave no estudo longitudinal da saúde dos idosos brasileiros. *Cadernos de Saúde Pública.* 2020;36(12):1-12. doi.org/10.1590/0102-311x00129620.
3. de Moura, PH, da Luz RA, Gai MJP, Klokner S, Torrico G, Knapik J, et al. “Perfil epidemiológico da Covid-19 em Santa Catarina. *Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde.* 2020;9(1):163-80. <https://doi.org/10.33362/ries.v9i1.2316>

Carta-resposta

A transformação de dados em informações, de informações em conhecimento e de conhecimento em sabedoria, embora não seja uma tarefa fácil- *sobretudo em tempos de pandemia*-, é fundamental para a intervenção oportuna. Ainda mais quando essas intervenções podem salvar a vida de inúmeras pessoas [o termo ‘pessoas’ aqui aludido tem o sentido geométrico do ser sujeito. São seres reais, concretos e donos de projetos de vida e de felicidade]. Produzir ciência é, portanto, um ato de compromisso com esses sujeitos. O bem tutelado é a própria vida – *nossa e dos nossos!*

No Brasil, desde o ano de 2006 vem sendo publicada a mais importante pesquisa sobre fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 e estados e no Distrito Federal, totalizando 27 cidades (Vigitel- *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*).¹ Os dados coletados em 2020, embora demonstrem avanços, ainda são preocupantes:

- i. a frequência de adultos (≥ 18 anos) fumantes nas 27 cidades foi de 9,5%;
- ii. o excesso de peso foi ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) observado em 57,5% da população e a obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) em 21,5% dos indivíduos;
- iii. a prática de atividade física no tempo livre equivalente a 150 minutos de atividade moderada por semana foi relatada por pouco mais de um terço da população (36,8%);
- iv. a frequência de hipertensão arterial alcançou $\frac{1}{4}$ da população (25,2%); e
- v. a frequência de Diabetes Mellitus foi de 8,2%.²

O aumento da prevalência de fatores de risco e das próprias doenças crônicas é uma realidade preocupante, não somente no Brasil, mas em todo o mundo. Somente em 2019, 54,7% das mortes registradas no Brasil tiveram como causa as doenças crônicas não-transmissíveis.³ Esse cenário exige um esforço coletivo – *gestores, profissionais de saúde e sociedade civil* –, e intersetorial, envolvendo todos os níveis de atenção e de

prevenção. Somente um amplo conjunto de políticas é capaz de impactar satisfatoriamente nesse cenário.

Considerando tal contexto, o Brasil lançou em 2021 o “Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030”⁴ com o objetivo de “fortalecer a agenda de enfrentamento das DCNT, das violências e dos acidentes nas esferas federal, estaduais, municipais e do Distrito Federal, bem como pautar a promoção da saúde nas ações de saúde”.⁴ Cabe salientar que o plano em tela está em consonância com as recomendações mundiais e adota um arrojado sistema de monitoramento dos indicadores.

O lançamento do plano dialoga com a necessidade de produção do conhecimento sobre a influência dos fatores de risco (obesidade, sedentarismo e tabagismo, por exemplo) e doenças crônicas no desfecho clínico de indivíduos com COVID-19, bem como o impacto da pandemia – e suas medidas de controle – na prevalência desses fatores de risco e doenças. Tem-se uma via de mão dupla, com muitos questionamentos a serem respondidos.

Por fim, ficamos honrados ao receber o comentário referente ao nosso texto⁴ e agradecemos pelo momento de discussão.

Carlos Souza
Lucas Santos
Jussara Baggio
Thiago Leal
Francisco Costa
Tânia Fernandes
Regicley Silva
Anderson Armstrong
Rodrigo Carmo

Referências

1. Máximo EAL, Souza HNF, Freitas MIF. Doenças crônicas não transmissíveis, risco e promoção da saúde: construções sociais de participantes do Vigitel. *Ciênc saúde coletiva*. 2015;20(3):679-88. DOI <https://doi.org/10.1590/1413-81232015203.14742014>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Brasília – DF; 2020. 137p.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil. Brasília – DF; 2020. vol.1,122p.
4. Santos LG, Baggio JAO, Leal TC, Costa FA, Fernandes TRMO, Silva RV, et al. Prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus em Indivíduos com COVID-19: Um Estudo Retrospectivo de Óbitos em Pernambuco, Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(2):416-22. DOI <https://doi.org/10.36660/abc.20200885>.



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