

Figura 2 da Pág. 473

Editor-chefe
 Carlos Rochitte

Coeditor Internacional
 João Lima

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

Anticoagulação Oral na Fibrilação Atrial no Brasil

PM20D1 em Pacientes com Aterosclerose Carotídea

Índice Imunoinflamatório Sistêmico Em Síndromes Coronarianas Agudas

Escore CHA2DS2-VASc e Escore Syntax Residual

Adropina e Circulação Colateral Coronária

Parâmetros TCPE em Pacientes com IC com TR

Talassemia Menor e Espessura Médio-Intimal Aórtica

Níveis de TWEAK e Calcificação da Artéria Coronária

Preditores de Mortalidade na Angioplastia Primária

Fechamento Percutâneo de Canal Arterial em Prematuros



Sumário - Contents

Artigo Original - Original Article

Qualidade da Anticoagulação Oral em Pacientes com Fibrilação Atrial em um Hospital Terciário no Brasil

Quality of Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients at a Tertiary Hospital in Brazil

Karina Nogueira Dias Secco Malagutte, Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira, Fabrício Moreira Reis, Daniele Andreza Antonelli Rossi, João Carlos Hueb, Katashi Okoshi, Hélio Rubens de Carvalho Nunes, Luis Cuadrado Martin, Rodrigo Bazan, Silméia Garcia Zanati Bazan

..... página 363

Minieditorial - Short Editorial

Terapia de Anticoagulação com Varfarina: Uma Realidade da Saúde Pública Brasileira que Carece de Estrutura para Melhor Controle

Anticoagulation Therapy with Warfarin: A Reality of Brazilian Public Health that Lacks Structure for Better Control

Martino Martinelli Filho

..... página 370

Artigo Original - Original Article

Significado Clínico do Domínio da Peptidase M20 Contendo 1 em Pacientes com Aterosclerose Carotídea

Clinical Significance of Peptidase M20 Domain Containing 1 li Patients with Carotid Atherosclerosis

Xincheng Huang, Peiyuan He, Linling Wu

..... página 372

Minieditorial - Short Editorial

PM20D1 pode ser um Novo Garoto no Bairro na Estratificação de Risco Cardiovascular? Não Corra Antes de Poder Andar

Can PM20D1 be a New Kid on the Block in Cardiovascular Risk Stratification? Do Not Run before You Can Walk

Ana Teresa Timóteo

..... página 380

Artigo Original - Original Article

Índice Imunoinflamatório Sistêmico como Determinante de Carga Aterosclerótica e Pacientes de Alto Risco com Síndromes Coronarianas Agudas

Systemic Immune-Inflammatory Index as a Determinant of Atherosclerotic Burden and High-Risk Patients with Acute Coronary Syndromes

Demet Ozkaramanli Gur, Muhammet Mucip Efe, Seref Alpsoy, Aydın Akyüz, Nurullah Uslu, Aliye Çelikkol, Ozcan Gur

..... página 382

Minieditorial - Short Editorial

Existem Maneiras Alternativas para Estimar a Atividade Inflamatória Aterosclerótica de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda?

Are There Alternative Ways to Estimate Atherosclerotic Inflammatory Activity in Patients with Acute Coronary Syndrome?

Alexandre de Matos Soeiro

.....página 391

Artigo Original - Original Article

O Valor Preditivo do Escore CHA2DS2-VASc no Escore Syntax Residual em Pacientes com Infarto do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST

The Predictive Value of CHA2DS2-VASc Score on Residual Syntax Score in Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction

Ali Kemal Kalkan, Serkan Kahraman, Yalcin Avci, Umit Bulut, Recep Gulmez, Ayse Beril Turkyilmaz, Mehmet Erturk

.....página 393

Minieditorial - Short Editorial

A Carga Aterosclerótica é o Caminho para Eventos Cardiovasculares

Atherosclerotic Burden is the Highway to Cardiovascular Events

Tannas Jatene, Jordana Pires Mendonça, Vinicius Daher Vaz, Fabrício Ribeiro Las Casas, Rogério Lobo de Andrade Las Casas

.....página 400

Artigo Original - Original Article

Avaliação da Relação entre Níveis de Adropina e Circulação Colateral Coronária em Pacientes com Síndrome Coronariana Crônica

Assessment of the Relationship Between the Adropin Levels and the Coronary Collateral Circulation in Patients with Chronic Coronary Syndrome

Hasan Akkaya, Ertuğrul Emre Güntürk, Fulya Akkaya, Uğur Karabıyık, İlayet Güntürk, Samet Yılmaz

.....página 402

Minieditorial - Short Editorial

Outro Ator no Aumento da Circulação Colateral no Coração – Outro Potencial Alvo Terapêutico na Medicina Cardiovascular?

Another Player in Increasing Collateral Circulation in the Heart – Another Potential Therapeutic Target in Cardiovascular Medicine?

Luis Henrique Wolff Gowdak

.....página 411

Artigo Original - Original Article

Capacidade Preditiva dos Parâmetros do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca em Terapia de Ressincronização Cardíaca

Predictive Ability of Cardiopulmonary Exercise Test Parameters in Heart Failure Patients with Cardiac Resynchronization Therapy

João Ferreira Reis, António Valentim Gonçalves, Pedro Garcia Brás, Rita Ilhão Moreira, Pedro Rio, Ana Teresa Timóteo, Rui M. Soares, Rui Cruz Ferreira

.....página 413

Minieditorial - Short Editorial

Medida do PETCO₂ no Limiar Anaeróbico: Melhor Marcador Prognóstico em Pacientes com Ressincronizador?

Measurement of PETCO₂ at Anaerobic Threshold: A Best Prognostic Marker in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy

Anderson Donelli da Silveira e Maurício Pimentel

.....página 424

Artigo Original - Original Article

Aumento da Espessura Médio-intimal Aórtica e sua Relação com Estresse Oxidativo Elevado em Pacientes com Talassemia Menor

Aortic Intima Media Thickness is Increased and Closely Related to Elevated Oxidative Stress Increases in Beta Thalassemia Minor

Cansu Tumer, Tayyibe Saler, Muhammed Zubeyir Aslan, Ayse Selcan Koc, Mevlüt Koc, Ozcan Erel, Salim Neselioglu, Erdinc Gulumsek, Begum Seyda Avci, Akkan Avci, Hilmi Erdem Sumbul

.....página 426

Artigo Original - Original Article

A Associação de TWEAK com Calcificação da Artéria Coronária em Pacientes com Doença Renal Crônica

The Association of TWEAK with Coronary Artery Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease

Mustafa Adem Tatlisu, Adem Atici, Fatma Betul Ozcan, Mehmet Çelik, Eray Kirac, Omer Faruk Baycan, Mustafa Caliskan

.....página 436

Minieditorial - Short Editorial

Devemos “Ajustar” Nossa Abordagem à Doença Arterial Coronariana?

Should We “Tweak” Our Approach to Coronary Artery Disease?

Andres Felipe Valencia Rendón

.....página 446

Artigo Original - Original Article

Preditores de Mortalidade Hospitalar nos Pacientes Tratados por Angioplastia Primária: Um Estudo de Caso-Controlê Multicêntrico

Predictors of Hospital Mortality Based on Primary Angioplasty Treatment: A Multicenter Case-Control Study

Pedro Paulo Neves de Castro, Marco Antonio Nazaré Castro, Guilherme Abreu Nascimento, Isabel Moura, José Luiz Barros Pena

.....página 448

Minieditorial - Short Editorial

Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST Tratado com Intervenção Coronária Percutânea Primária: A Importância de Dados Locais

ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Importance of Local Data

José C. Nicolau

.....página 458

Artigo Original - Original Article

Fechamento Percutâneo do Canal Arterial em Pacientes Prematuros Abaixo de 2 Kg: Experiência Inicial Brasileira

Percutaneous Closure of Ductus Arteriosus in Preterm Babies: The Initial Brazilian Experience

João Luiz Langer Manica, Juliana Rodrigues Neves, Raul Arrieta, Pedro Abujamra, Raul Ivo Rossi Filho, Luiz Carlos Giuliano, Germana Coimbra, Pablo Tomé Teixeira, João Henrique Aramayo Rossi, Rodrigo Nieckel da Costa, Salvador André Bavaresco Cristóvão, Carlos Pedra

.....página 460

Minieditorial - Short Editorial

“Let’s Keep Pushing the Envelope”

Let’s Keep Pushing the Envelope

Vitor Coimbra Guerra

.....página 468

Artigo de Revisão - Review Article

Análise Crítica e Limitações do Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFep)

Critical Analysis and Limitations of the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)

Viviane Tiemi Hotta, Daniela do Carmo Rassi, José Luiz Barros Pena, Marcelo Luiz Campos Vieira, Ana Clara Tude Rodrigues, Juliano Novaes Cardoso, Felix Jose Alvarez Ramires, Luciano Nastari, Charles Mady, Fábio Fernandes

.....página 470

Carta Científica - Research Letter

Miocardite por COVID-19 Mimetizando Infarto Miocárdico com Supradesnivelamento de Segmento ST

COVID-19 Myocarditis Mimicking ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Anthony Medina Conceição, César A. C. Pereira, Maria Júlia Rahal, Walther Yoshiharu Ishikawa, Carlos E. Rochitte

.....página 480

Carta Científica - Research Letter

Tetralogia de Fallot Associada a Artéria Subclávia Direita Aberrante. Implicações Clínicas

Tetralogy of Fallot Associated with Aberrant Right Subclavian Artery. Clinical Implications

Maciej Michałowski, Pawel Tyczynski, Magdalena Lipczynska, Anna Wójcik, Piotr Hoffman, Adam Witkowski, Ilona Michałowska

.....página 485

Carta Científica - Research Letter

Relato de Caso de Doença Coronariana e Vascular Não Aterosclerótica: Em Busca de uma Entidade Clínica Rara

Non-Atherosclerotic Coronary and Vascular Disease Case Report: Searching for a Rare Clinical Entity

Gustavo Sá Mendes, António Epifânio Mesquita, Bruno Rocha, João Abecasis, Sancia Ramos, Marisa Trábulo

.....página 488

Ponto de Vista - Viewpoint

Diretrizes, Posicionamentos e Normatizações: Documentos de Auxílio à Prática Médica

Guidelines, Position Statements, and Standardizations: Documents to Assist Medical Practice

Antônio Carlos Sobral Sousa, Harry Corrêa-Filho, Bruno Nascimento, Aurora Castro Issa, Marcelo Luiz Campos Vieira, Brivaldo Markman-Filho

.....página 496

Imagem - Image

Avaliação Ecocardiográfica Transesofágica Bi e Tridimensional de Dissecção Espontânea do Átrio Esquerdo

Transesophageal Two- and Three-Dimensional Echocardiographic Assessment of Spontaneous Left Atrial Dissection

Javier Ivan Armenta-Moreno, Joaquin Berarducci, Abel Mauricio Garcia-Cardenas, José Carlos Armendariz-Ferrari, Jorge Luis Bermudez-Gonzalez, Juan Ignacio Straface, Jose Antonio Luna-Alvarez-Amezquita, Nilda Espinola-Zavaleta

.....página 499

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Impacto da Síndrome Metabólica Relacionada à Infecção por *Helicobacter pylori* Ativa na Hipertensão Arterial Sistêmica

*Impact of Active *Helicobacter pylori* Infection-related Metabolic Syndrome on Systemic Arterial Hypertension*

Jannis Kountouras, Apostolis Papaefthymiou, Stergios A. Polyzos, Evangelos Kazakos, Elisabeth Vardaka, Maria Touloumtzi, Maria Tziritidou-Chatzopoulou, Christos Liatsos, Ioanna-Konstantina Sgantzu, Jürg Knuchel, Michael Doulberis

.....página 502



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Corpo Editorial

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não Invasivos

Nuno Bettencourt

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Expedito 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

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

Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – Assist. Médica 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 (UFCSA), 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 – Joberto Pinheiro Sena

SBC/DF – Fausto Stauffer Junqueira de Souza

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Humberto Graner Moreira

SBC/MA – Francisco de Assis Amorim de Aguiar Filho

SBC/MG – Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto

SBC/MS – Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior

SBC/NNE – José Albuquerque de Figueiredo Neto

SBC/PB – Guilherme Veras Mascena

SBC/PE – Carlos Japhet Da Matta Albuquerque

SBC/PI – Jônatas Melo Neto

SBC/PR – Olímpio R. França Neto

SOCERJ – Ronaldo de Souza Leão Lima

SBC/RN – Antônio Amorim de Araújo Filho

SOCERGS – Fábio Cañellas Moreira

SOCESP – Ieda Biscegli Jatene

Departamentos e Grupos de Estudo

SBC/DA – Marcelo Heitor Vieira Assad

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Cristiane Nunes Martins

SBC/DCM – Maria Cristina Costa de Almeida

SBC/DECAGE – José Carlos da Costa Zanon

SBC/DEIC – Mucio Tavares de Oliveira Junior

SBC/DEMCA – Álvaro Avezum Junior

SBC/DERC – Ricardo Quental Coutinho

SBC/DFCVR – Elmiro Santos Resende

SBC/DHA – Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães

SBC/DIC – André Luiz Cerqueira de Almeida

SBCCV – João Carlos Ferreira Leal

SOBRAC – Fatima Dumas Cintra

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

DCC/GECOP – Maria Verônica Câmara dos Santos

DCC/GEPREVIA – Isabel Cristina Britto Guimarães

DCC/GAPO – Luciana Savoy Fornari

DCC/GEAT – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECETI – João Luiz Fernandes Petriz

DCC/GEDORAC – Sandra Marques e Silva

DCC/GEECG – Nelson Samesima

DCC/GERTC – Adriano Camargo de Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

DERC/GECESP – Marconi Gomes da Silva

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Pablo Marino Corrêa Nascimento

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 119, Nº 3, Setembro 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.

Qualidade da Anticoagulação Oral em Pacientes com Fibrilação Atrial em um Hospital Terciário no Brasil

Quality of Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients at a Tertiary Hospital in Brazil

Karina Nogueira Dias Secco Malagutte,¹ Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira,¹ Fabrício Moreira Reis,¹ Daniele Andreza Antonelli Rossi,¹ João Carlos Hueb,¹ Katashi Okoshi,¹ Hélio Rubens de Carvalho Nunes,¹ Luis Cuadrado Martin,¹ Rodrigo Bazan,¹ Silméia Garcia Zanati Bazan¹

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita, Botucatu, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial (FA) afeta de 0,5% a 2,0% da população geral e geralmente está associada a doenças estruturais cardíacas, comprometimento hemodinâmico e complicações tromboembólicas. A anticoagulação oral previne eventos tromboembólicos e é monitorada pela razão normalizada internacional (RNI).

Objetivos: Avaliar a estabilidade do RNI em pacientes com FA não valvar tratados com anticoagulante varfarina, avaliar complicações tromboembólicas ou hemorrágicas e identificar o grupo com risco mais alto de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos.

Métodos: Dados de prontuários médicos de 203 pacientes atendidos em um hospital terciário no Brasil foram analisados e o tempo de intervalo terapêutico (TTR) foi calculado usando-se o método Rosendaal. Em seguida possíveis fatores que influenciam o TTR foram analisados e a relação entre TTR e eventos tromboembólicos ou hemorrágicos foi calculada. O nível de significância foi 5%.

Resultados: O TTR médio foi 52,2%. Pacientes com instabilidade de RNI na fase de adaptação tinham um TTR médio mais baixo (46,8%) do que aqueles sem instabilidade (53,9%). Entre os pacientes estudados, 6,9% sofreram eventos hemorrágicos e 8,4% tiveram um acidente vascular cerebral. O grupo com risco mais alto de acidente vascular cerebral e sangramento era composto de pacientes com instabilidade de RNI na fase de adaptação.

Conclusões: A qualidade da anticoagulação nesse hospital terciário no Brasil é semelhante à de centros de países em desenvolvimento. Pacientes com instabilidade de RNI maior na fase de adaptação evoluíram para um TTR médio mais baixo durante o acompanhamento, tinham uma chance de acidente vascular cerebral 4,94 vezes maior e uma chance de sangramento 3,35 vezes maior. Portanto, para esse grupo de pacientes, individualizar a escolha de tratamento anticoagulante seria recomendado, considerando-se a relação custo-benefício.

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Hemorragia; Varfarina; Acidente Vascular Cerebral.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) affects 0.5% to 2.0% of the general population and is usually associated with cardiac structural diseases, hemodynamic damage, and thromboembolic complications. Oral anticoagulation prevents thromboembolic events and is monitored by the international normalized ratio (INR).

Objective: To evaluate INR stability in nonvalvular AF patients treated with warfarin anticoagulation, to evaluate thromboembolic or hemorrhagic complications, and to identify the group at higher risk for thromboembolic or hemorrhagic events.

Methods: Data from the medical records of 203 patients who received medical care at a tertiary hospital in Brazil were reviewed, and the time in therapeutic range (TTR) was calculated using the Rosendaal method. The possible TTR influencing factors were then analyzed, and the relationship between the TTR and thromboembolic or hemorrhagic events was calculated. The level of significance was 5%.

Results: The mean TTR was 52.2%. Patients with INR instability in the adaptation phase had a lower mean TTR (46.8%) than those without instability (53.9%). Among the studied patients, 6.9% suffered hemorrhagic events, and 8.4% had a stroke. The higher risk group for stroke and bleeding consisted of patients with INR instability in the adaptation phase.

Correspondência: Silméia Garcia Zanati Bazan •

Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina Campus de Botucatu, Distrito Rubião Jr, s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: sgz.bazan@unesp.br

Artigo recebido em 22/12/2020, revisado em 21/12/2021, aceito em 08/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210805>

Conclusions: *The quality of anticoagulation in this tertiary hospital in Brazil is similar to that in centers in developing countries. Patients with greater INR instability in the adaptation phase evolved to a lower mean TTR during follow-up, had a 4.94-fold greater chance of stroke, and had a 3.35-fold greater chance of bleeding. Thus, for this patient group, individualizing the choice of anticoagulation therapy would be advised, considering the cost-benefit ratio.*

Keywords: *Atrial Fibrillation; Hemorrhage; Warfarin; Stroke.*

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

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, afetando de 0,5% a 2,0% da população geral.^{1,2} Sua prevalência aumenta com a idade e é geralmente associada a doenças estruturais cardíacas, causando comprometimento hemodinâmico e complicações tromboembólicas com grandes implicações financeiras e um impacto significativo na morbidade e na mortalidade.²⁻⁴

O índice de acidente vascular cerebral em pacientes com FA é aproximadamente 5% por ano, que é de 5 a 7 vezes maior do que o de pacientes sem FA.⁵ Para evitar esses eventos embólicos cerebrais, a anticoagulação oral (ACO) é utilizada. A anticoagulação (com antagonistas da vitamina K (AVK), principalmente a varfarina) em pacientes com FA, independentemente da apresentação clínica, reduz a incidência de acidente vascular cerebral em aproximadamente 65 a 80%, diminuindo o risco anual de acidente vascular cerebral para 1,4% em comparação com o risco de 4,5% do placebo.^{6,7}

A absorção, a farmacocinética e a farmacodinâmica da varfarina podem ser influenciadas por fatores genéticos, dieta e interações medicamentosas; esses fatores de influência conseguem potencializar ou diminuir o efeito anticoagulante. O objetivo da ACO é minimizar efetivamente o risco tromboembólico sem impacto significativo nos índices de hemorragia. Esse objetivo foi alcançado com uma razão normalizada internacional (RNI) de aproximadamente 2,5 (2,0-3,0)^{8,9} para pacientes com FA não valvar.

A anticoagulação por AVK demanda monitoramento constante pelo RNI, que se inicia já entre 5 e 7 dias após o início do tratamento e deve ser reavaliado a qualquer momento se houver alteração na dieta ou na dosagem de anticoagulante e/ou introduzir ou retirar outros medicamentos. A fase de adaptação à anticoagulação abrange os 6 primeiros meses de tratamento. Quando o RNI atinge a estabilidade, o monitoramento pode ser feito a cada 4 semanas.

A anticoagulação de longo prazo não é uma tarefa fácil e a aderência ao tratamento é essencial para evitar complicações tromboembólicas e hemorrágicas nos pacientes.

A baixa aderência dos pacientes a recomendações médicas e a baixa aderência dos médicos às diretrizes são desafios correntes para o tratamento por anticoagulação oral eficaz. A literatura mostra que não mais de 50% dos pacientes com recomendações de ACO recebem uma prescrição, e apenas 50 a 55% destes se encontram em uma faixa desejável de ACO, com 30 a 40% estando desprotegidos (RNI <2,0) e 10 a 15% ultrapassando o limite superior de RNI de 3,0.¹⁰

A ferramenta mais usada atualmente para avaliar a qualidade da anticoagulação em usuários de AVK é o cálculo do tempo de intervalo terapêutico (TTR).

Esse método, descrito por Rosendaal em 1993, usa uma interpolação linear para atribuir um valor de RNI a cada dia do intervalo entre as medições registradas.¹¹

Estudos mostram que os valores de TTR abaixo de 60% estão relacionados a um risco maior de mortalidade global, sangramento importante, acidente vascular cerebral e tromboembolismo sistêmicos.¹² No Brasil houve apenas alguns estudos empregando o método TTR para avaliar a qualidade da anticoagulação com AVK.

Esse estudo teve o objetivo de avaliar a estabilidade do RNI entre pacientes com FA não valvar e permanente, anticoagulados com AVK e que estão recebendo acompanhamento no ambulatório especializado de anticoagulação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP). O referido estudo também teve o objetivo de avaliar as complicações tromboembólicas e hemorrágicas nesses pacientes, como também de identificar o grupo em maior risco de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos.

Pacientes e métodos

Este é um estudo retrospectivo longitudinal em que foram incluídos 203 pacientes com FA não valvar permanente com mais de 18 anos de idade, que foram acompanhados por pelo menos 24 meses no ambulatório de anticoagulação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP) entre janeiro de 2009 e janeiro 2015. Pacientes que passaram mais de dois meses consecutivos sem consultas médicas no ambulatório foram excluídos.

Todos os procedimentos foram apresentados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (n° 445.651).

As variáveis clínicas e demográficas, a ocorrência de eventos tromboembólicos (acidente vascular isquêmico, ataque isquêmico transitório e êmbolos periféricos), e a ocorrência de eventos hemorrágicos importantes, tais como sangramento importante (que exige tratamento médico e/ou transfusão de sangue) e sangramento potencialmente fatal foram obtidas pela análise de registros médicos dos pacientes.

O TTR foi calculado para cada paciente dividindo-se o tempo em que o paciente permaneceu com um RNI dentro da faixa considerada aceitável (2,0 a 3,0) pelo tempo total de acompanhamento do paciente, e multiplicando-se o resultado dessa divisão por 100% para avaliar a qualidade da anticoagulação, e os fatores que poderiam influenciar o TTR. A relação entre TTR e a ocorrência de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos também foram analisados.

Análise estatística

As variáveis contínuas como distribuição normal e não normal são apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e 25º e 75º percentis. A normalidade de variáveis numéricas foi avaliada usando-se o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas são apresentadas como valores absolutos e porcentagens. O cálculo do valor de TTR seguiu o método descrito por Rosendaal em 1993. Portanto, o valor de TTR foi definido como: $TTR = 100\% \text{ (tempo total de acompanhamento com RNI entre 2 e 3) / tempo total de acompanhamento}$, o tempo total de acompanhamento com RNI entre 2 e 3 foi calculado obtendo-se o tempo entre duas medições de RNI (M1 e M2) e atribuindo metade do tempo para o valor de M1 e a outra metade do tempo ao valor M2, e assim por diante para todas as medições de RNI feitas para um determinado paciente. Ao final desse processo, é possível obter a soma total do tempo que um paciente passou com o RNI entre 2 e 3 dividir esse tempo pelo tempo total que esse paciente foi acompanhado.¹¹ Vários modelos de regressão logística foram ajustados para explicar a chance de acidente vascular cerebral e sangramento em função do TTR e outras variáveis clínicas que foram estatisticamente significativas com $p < 0,20$ nas associações bivariadas. No modelo de regressão múltipla final, as associações com $p < 0,05$ foram consideradas significativas. A análise foi realizada com o software SPSS v21.0.

Resultados

Um total de 203 pacientes com FA não valvar e permanente que foram acompanhados no ambulatório de anticoagulação de janeiro de 2009 a janeiro de 2015 (por um mínimo de 2 anos e um máximo de 10 anos) foram avaliados analisando-se seus prontuários médicos. As diretrizes do *American College of Chest Physicians* (Colégio Americano de Médicos do Peito)¹³ foram usadas para monitorar pacientes em terapia anticoagulante e os pacientes tiveram uma média de 43 consultas.

As variáveis clínicas e demográficas desses pacientes foram analisadas e são apresentadas na Tabela 1.

Usando o método de interpolação linear proposto por Rosendaal, o TTR de cada paciente foi calculado, obtendo-se uma mediana de TTR de 53 (10-88) e uma média de 52,21% (Figura 1).

Os fatores que influenciaram o valor de TTR dessa população foram analisados, e a instabilidade do RNI na fase de adaptação apresentaram uma relação inversa com o valor final de TTR. Pacientes que apresentaram RNI instável na fase de adaptação (RNI fora de nível terapêutico mais de 60% do tempo nos primeiros 6 meses de tratamento) tiveram o nível de TTR mais baixo (46,83%) que pacientes sem instabilidade (53,88%) (Figura 2).

Entre os 203 pacientes estudados, 14 (6,9%) sofreram eventos hemorrágicos e 17 (8,4%) tiveram um acidente vascular isquêmico. Quando a relação entre a ocorrência de eventos importantes (acidente vascular cerebral e

sangramento) e o valor de TTR foi analisada, concluiu-se que um TTR baixo (<60%) estava associado a uma maior ocorrência de acidente vascular cerebral (Figura 3).

Outro fator associado à maior ocorrência de acidente vascular cerebral foi a instabilidade no RNI na fase de adaptação. Entre os pacientes com RNI instável durante o período de adaptação, o risco de acidente vascular cerebral era 4,94 vezes maior (RC=4,94 (1,62 – 15,02); $p = 0,005$) do que o risco para os pacientes sem instabilidade (Tabelas 2 e 3).

Na análise dos fatores relacionados ao sangramento, percebeu-se que pacientes com instabilidade de RNI durante a fase de adaptação tinham uma chance 3,35 maior de sangramento que os pacientes sem instabilidade (Tabelas 4 e 5).

Discussão

Neste estudo, realizado em um hospital público, os TTR individuais foram calculados, e o valor médio foi 52,2%. Esse TTR médio é ligeiramente menor que o descrito em um hospital público, que apresentou um TTR médio de 56,6% ($\pm 18,9$).¹⁴ A literatura considera que níveis de TTR acima de 60% sejam indicativos de boa qualidade de coagulação,¹⁵ e, no presente estudo, apenas 36,5% se encontravam com um TTR acima de 60%. O estudo SPORTIF III e V,¹² que incluiu 3587 pacientes, demonstrou que pacientes com um TTR abaixo de 60% apresentaram índices mais altos de mortalidade (4,20%) e sangramento importante (3,85%) quando comparados ao grupo com TTR entre 60% e 75% (1,84% e 1,96%, respectivamente) e ao grupo com TTR acima de 75% (1,69% e 1,58%, respectivamente). Embora esteja relacionado a uma ocorrência menor de eventos adversos, tais como sangramento e eventos tromboembólicos, um TTR acima de 60% não é alcançado facilmente em países em desenvolvimento como o Brasil. O estudo ROCKET AF¹⁶ realizado com 6983 pacientes de 1178 centros de 45 países demonstrou que o TTR, calculado de acordo com o método Rosendaal, varia de acordo com a região, com um TTR médio de 50,4% para pacientes do Leste Asiático, 35,9% para pacientes da Índia, 49,7% para pacientes do Leste Europeu, 54,8% para pacientes da África do Sul, 55,2% para pacientes da América Latina, 63,2% para pacientes da Europa Ocidental e 64,1% para pacientes do Canadá e dos Estados Unidos. Um TTR mais alto foi encontrado entre pacientes acompanhados em um ambulatório especializado em anticoagulação.^{15,17}

No presente estudo, as características clínicas e demográficas de pacientes foram avaliadas, juntamente com o valor de TTR, e foi encontrada uma associação entre instabilidade de RNI na fase de adaptação à anticoagulação e um TTR mais baixo, o que significa que pacientes com valores de RNI instáveis durante a fase de adaptação apresentaram um TTR mais baixo (46,83%) durante todo o tratamento.

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas de todos os pacientes (n=203 pacientes)

Variáveis	n	%
Idade (anos)	68 ± 9,7	
Não brancos	11	5,4
Pontuação CHA2DS2VASc	3 (3-4)	
Insuficiência cardíaca	78	38,4
Hipertensão	175	86,2
75 anos de idade ou mais	67	33,0
Diabetes mellitus	53	26,1
Acidente vascular cerebral ou AIT anterior	35	17,2
IM, PAo ou DAP	52	25,6
Entre 65 e 74 anos de idade	66	32,5
Masculino	114	56,2
Número de consultas	42 (26-63)	
HAS-BLED	2 (1-3)	
Sangramento anterior	2	1,0
Função renal alterada	22	10,8
Função hepática alterada	1	0,5
Alcoolismo	9	4,4
Hiperlipidemia	82	40,4
Tabagismo	67	33,0
Sedentarismo	132	65,0
Uso de antiplaquetários	26	12,8
Adaptação durante a instabilidade do RNI	48	23,6
TTR (%)	52 ± 17,2	
TTR abaixo de 60%	129	63,5
TTR abaixo de 65%	148	72,9
TTR abaixo de 70%	171	84,2
Acidente vascular cerebral durante a anticoagulação	17	8,4
Sangramento durante a anticoagulação	14	6,9
Acidente vascular cerebral ou sangramento durante a anticoagulação	30	14,8

As variáveis contínuas são apresentadas como média ± desvio padrão, quando forem normalmente distribuídas, e como mediana e faixa interquartil (25%-75%) quando forem não normalmente distribuídas. As variáveis categóricas são apresentadas como valores absolutos e porcentagens. AIT: ataque isquêmico transitório; IM: infarto do miocárdio anterior; PAo: placa aórtica; DAP: doença arterial periférica; RNI: razão normalizada internacional; TTR: tempo de intervalo terapêutico.

Esse estudo também estabeleceu a relação entre o TTR baixo e a ocorrência de um acidente vascular cerebral, demonstrando que quanto pior a qualidade da anticoagulação, maior a chance de acidente vascular cerebral. Os pacientes com um TTR médio abaixo de 60% apresentaram uma chance 2,88 maior de acidente vascular cerebral do que aqueles com um TTR médio acima de 60%. Outro achado desse estudo foi que pacientes que apresentaram RNI instável durante a

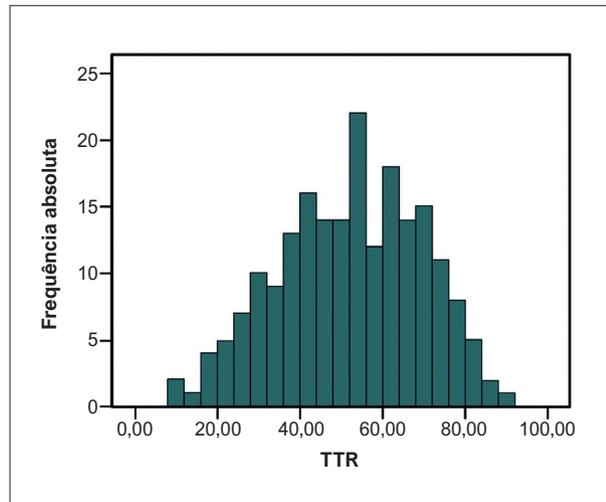


Figura 1 – Histograma de valores de TTR.

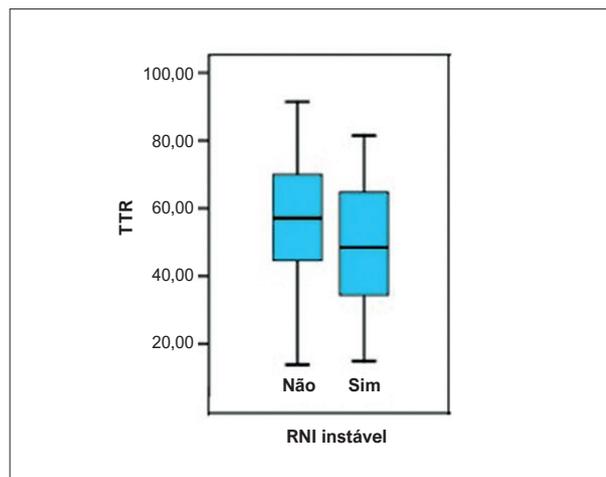


Figura 2 – Diagrama de caixa de valores de TTR de acordo com a instabilidade durante a fase de adaptação.

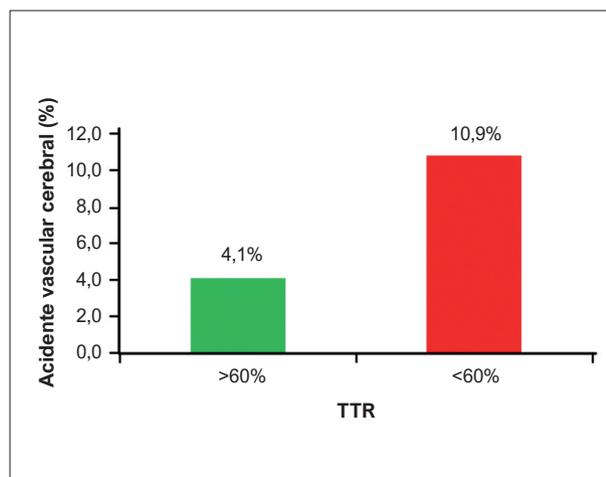


Figura 3 – Porcentagem de pacientes com acidente vascular cerebral de acordo com o valor de TTR durante o acompanhamento.

Tabela 2 – Regressão logística para risco de acidente vascular cerebral (associações bivariadas)

Variáveis	RC	IC 95%	p
Pontuação CHA2DS2VASC	1,29	0,92 1,81	0,135
Insuficiência cardíaca	1,13	0,41 3,11	0,808
Hipertensão	2,08	0,00 ,	0,998
75 anos de idade ou mais	0,60	0,19 1,92	0,390
Diabetes mellitus	1,61	0,57 4,60	0,371
Acidente vascular cerebral ou AIT anterior	2,95	1,01 8,62	0,047
IM, PAo ou DAP	1,23	0,41 3,68	0,708
Entre 65 e 74 anos de idade	0,85	0,29 2,53	0,776
Masculino	0,67	0,25 1,82	0,432
HAS-BLED	1,31	0,79 2,18	0,288
Sangramento anterior	0,00	0,00 ,	0,999
Função renal alterada	1,11	0,24 5,20	0,898
Função hepática alterada	0,00	0,00 ,	1,000
Alcoolismo	1,39	0,16 11,83	0,763
Hiperlipidemia	0,79	0,28 2,23	0,655
Tabagismo	2,48	0,91 6,76	0,075
Sedentarismo	1,32	0,45 3,91	0,616
Uso de antiplaquetários	0,90	0,19 4,18	0,893
Adaptação durante a instabilidade do RNI	3,24	1,18 8,95	0,023
TTR	0,99	0,96 1,02	0,348
TTR abaixo de 60%	2,88	0,80 10,38	0,106
TTR abaixo de 65%	2,99	0,66 13,52	0,155
TTR abaixo de 70%	2,08	0,00 ,	0,998

AIT: ataque isquêmico transitório; IM: infarto do miocárdio anterior; PAo: placa aórtica; DAP: doença arterial periférica; RNI: razão normalizada internacional; TTR: tempo de intervalo terapêutico;

Tabela 3 – Regressão logística para risco de acidente vascular cerebral (modelo parcimonioso)

Variáveis	RC	IC 95%	p
Pontuação CHA2DS2VASC	1,62	1,04 2,53	0,031
Tabagismo	3,38	1,14 10,06	0,028
Adaptação durante a instabilidade do RNI	4,94	1,62 15,02	0,005

RNI: razão normalizada internacional.

fase de adaptação tinham um risco 4,94 vezes maior de acidente vascular cerebral e um risco 3,35 vezes maior de sangramento do que aqueles que não tinham instabilidade no RNI. Em relação à ocorrência de sangramento, não se encontrou uma relação estatisticamente significativa com um TTR médio baixo. Esse achado pode ser relacionado ao fato de que pacientes que mantiveram um TTR nesse estudo apresentaram principalmente medidas de RNI dentro da faixa terapêutica, e, portanto, com

Tabela 4 – Regressão logística para risco de sangramento (associações bivariadas)

Variáveis	RC	IC 95%	p
Pontuação CHA2DS2VASC	1,01	0,69 1,47	0,979
Insuficiência cardíaca	0,25	0,05 1,14	0,073
Hipertensão	2,17	0,27 17,25	0,465
75 anos de idade ou mais	1,14	0,37 3,54	0,823
Diabetes mellitus	2,27	0,75 6,87	0,148
Acidente vascular cerebral ou AIT anterior	0,35	0,04 2,77	0,321
IM, PAo ou DAP	0,78	0,21 2,91	0,711
Entre 65 e 74 anos de idade	1,61	0,54 4,85	0,395
Masculino	0,56	0,19 1,69	0,304
HAS-BLED	2,41	1,38 4,21	0,002
Sangramento anterior	14,46	0,86 244,62	0,064
Função renal alterada	3,80	1,08 13,36	0,037
Função hepática alterada	0,00	0,00 ,	1,000
Alcoolismo	1,74	0,20 15,00	0,614
Hiperlipidemia	0,81	0,26 2,50	0,712
Tabagismo	1,57	0,52 4,74	0,420
Sedentarismo	3,45	0,75 15,87	0,112
Uso de antiplaquetários	1,15	0,24 5,44	0,864
Adaptação durante a instabilidade do RNI	3,61	1,20 10,88	0,023
TTR	1,01	0,98 1,04	0,642
TTR abaixo de 60%	0,75	0,25 2,25	0,607
TTR abaixo de 65%	0,65	0,21 2,03	0,455
TTR abaixo de 70%	1,13	0,24 5,32	0,875

AIT: ataque isquêmico transitório; IM: infarto do miocárdio anterior; PAo: placa aórtica; DAP: doença arterial periférica; RNI: razão normalizada internacional; TTR: tempo de intervalo terapêutico.

Tabela 5 – Regressão logística para risco de sangramento (modelo parcimonioso)

Variáveis	RC	IC 95%	p
Diabetes mellitus	2,28	0,71 7,25	0,162
Função renal alterada	2,57	0,68 9,64	0,160
Adaptação durante a instabilidade do RNI	3,35	1,06 10,57	0,039

RNI: razão normalizada internacional.

maior predisposição a acidente vascular cerebral do que a sangramento.

O valor médio de TTR e a ocorrência de eventos estão relacionados à aderência à terapia de anticoagulação e alguns fatores levam à não aderência aos AVK. A instabilidade de RNI, além de uma faixa terapêutica estreita, metabolismo variável, e possível dieta e interações medicamentosas, é uma limitação bem estabelecida do AVK. Esse fato levou ao surgimento de novas terapias

de anticoagulação, e vários estudos importantes sobre anticoagulantes orais diretos (DOAC) foram publicados.¹⁸⁻²⁰ Esses estudos têm um impacto semelhante na redução de eventos tromboembólicos em comparação com a varfarina, mas os DOAC apresentaram perfis de segurança semelhantes ou superiores. Além disso, à medida que os DOAC alcançam o início do efeito de anticoagulação mais rapidamente do que os AVK e sua ação é mais previsível, há menos necessidade de monitoramento terapêutico frequente, o que contribui para maior persistência com qualquer DOAC do que com os AVK, conforme observado por Ozaki et al.²¹

Embora o AVK tenha as limitações descritas anteriormente, o uso disseminado de DOAC em países em desenvolvimento é um desafio devido a limitações de custo, já que os custos são extremamente altos. Entretanto, vários estudos na Europa, nos Estados Unidos, no Canadá, na China e na África do Sul foram publicados para avaliar a relação custo-benefício, nos quais cada DOAC foi individualmente comparado à varfarina, e em todos eles ficou claro que o DOAC apresentou uma relação custo-benefício maior do que a varfarina.²²

De acordo com um estudo realizado no Brasil, o custo mensal em dólares americanos por paciente fazendo a anticoagulação por varfarina é de \$54,26, considerando as despesas com os profissionais de saúde envolvidos em consultas ambulatoriais para anticoagulação, custos laboratoriais para o monitoramento de RNI, aquisição de varfarina e custos indiretos, tais como dias de trabalho perdidos e transporte para a clínica. Os custos mensais médios de apixabana, dabigatran e rivaroxabana para instituições públicas (de 1º de janeiro a 19 de agosto de 2015) foram \$ 49,87, \$ 51,40 e \$ 52,16, respectivamente, demonstrando que os custos acumulativos para pacientes monitorados em um ambulatório de anticoagulação são mais altos para varfarina do que para os DOAC.²³

Entretanto, ao avaliar exclusivamente os pacientes com FA, os custos do tratamento com varfarina eram semelhantes aos de tratamento com DOAC.²³ Nesse caso, o conforto e a melhor aderência ao tratamento oferecido por um DOAC devido à não necessidade de monitorar o nível de anticoagulação, ao início e o fim rápidos do efeito de anticoagulação, à baixa interação medicamentosa, a ausência de interações com a dieta e, mais importante, a redução de eventos hemorrágicos cerebrais, devem ser levados em consideração, especialmente em alguns grupos de pacientes específicos, tais como aqueles com instabilidade de RNI durante a fase de adaptação, que provavelmente se beneficiariam da eficácia e da segurança de um DOAC.

Referências

1. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4 supl 2):1-22. doi: 10.5935/abc.20160055.
2. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in the General Population and in High-risk Groups: The

Limitações do estudo

As principais limitações do estudo são o tamanho da amostra, que pode ser pequeno para os fins do estudo, e o não tratamento de aspectos de aderência ao uso de AVK.

Conclusão

Os resultados deste estudo nos permitem concluir que o TTR de pacientes acompanhados no ambulatório de anticoagulação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP), de janeiro de 2009 a janeiro de 2015, estavam abaixo daquilo descrito como ideal na literatura, como ocorre em outros países em desenvolvimento. Também se concluiu que a instabilidade do RNI na fase de adaptação foi um fator causal de TTR baixo e ocorrência mais alta de acidente vascular isquêmico e sangramento na população estudada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Malagutte KNC, Hueb JC, Okoshi K, Nunes HRC, Martin LC, Bazan R, Bazan SGZ; Obtenção de dados: Malagutte KNC, Silveira CFSP, Reis FM, Rossi DAA; Análise e interpretação dos dados: Malagutte KNC, Silveira CFSP, Reis FM, Rossi DAA, Hueb JC, Okoshi K, Nunes HRC, Martin LC, Bazan R, Bazan SGZ; Análise estatística: Nunes HRC; Redação do manuscrito: Malagutte KNC, Silveira CFSP, Reis FM, Rossi DAA, Hueb JC, Okoshi K, Martin LC, Bazan R, Bazan SGZ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bazan SGZ.

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

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Karina Nogueira Dias Secco Malagutte pela Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Unesp.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu sob o número de protocolo 44.651. 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.

ECHOES Study. *Europace.* 2012;14(11):1553-9. doi: 10.1093/europace/eus087.

3. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Advanced Heart Failure. A Study of 390 Patients. *Circulation.* 1991;84(1):40-8. doi: 10.1161/01.cir.84.1.40.

4. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an Emerging Epidemic: An Economic Analysis of Atrial Fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90(3):286-92. doi: 10.1136/hrt.2002.008748.
5. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic Assessment of Chronic Atrial Fibrillation and Risk of Stroke: The Framingham Study. *Neurology*. 1978;28(10):973-7. doi: 10.1212/wnl.28.10.973.
6. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):349-55. doi: 10.1016/0735-1097(91)90585-w.
7. Gorter JW. Major Bleeding During Anticoagulation After Cerebral Ischemia: Patterns and Risk Factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Groups. *Neurology*. 1999;53(6):1319-27. doi: 10.1212/wnl.53.6.1319.
8. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335(8):540-6. doi: 10.1056/NEJM199608223350802.
9. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019-26. doi: 10.1056/NEJMoa022913.
10. Ferro JM. Cardioembolic Stroke: An Update. *Lancet Neurol*. 2003;2(3):177-88. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00324-7.
11. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.
12. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control: Results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):239-45. doi: 10.1001/archinte.167.3.239.
13. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based Management of Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):152-84. doi: 10.1378/chest.11-2295.
14. Silva PGMBE, Szejder H, Vasconcellos R, Charles GM, Mendonca-Filho HTF, Mardekian J, et al. Anticoagulation Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in a Private Setting in Brazil: A Real-World Study. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(3):457-66. doi: 10.36660/abc.20180076.
15. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' Time in Therapeutic Range on Warfarin Among US Patients with Atrial Fibrillation: Results from ORBIT-AF Registry. *Am Heart J*. 2015;170(1):141-8, 148.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.017.
16. Singer DE, Hellkamp AS, Yuan Z, Lokhnygina Y, Patel MR, Piccini JP, et al. Alternative Calculations of Individual Patient Time in Therapeutic Range While Taking Warfarin: Results from the ROCKET AF Trial. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001349. doi: 10.1161/JAHA.114.001349.
17. Bishop MA, Streiff MB. Effects of Anticoagulation Provider Continuity on Time in Therapeutic Range for Warfarin Patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(2):283-7. doi: 10.1007/s11239-016-1359-y.
18. 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.
19. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, 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.
20. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
21. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005969. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
22. Ferreira J, Mirco A. Systematic Review of Cost-effectiveness Analyses of Novel Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(3):179-91. doi: 10.1016/j.repc.2014.08.008.
23. Marcolino MS, Polanczyk CA, Bovendorp AC, Marques NS, Silva LA, Turquia CP, et al. Economic Evaluation of the New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events: A Cost-minimization Analysis. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(4):322-9. doi: 10.1590/1516-3180.2016.0019260216.



Terapia de Anticoagulação com Varfarina: Uma Realidade da Saúde Pública Brasileira que Carece de Estrutura para Melhor Controle

Anticoagulation Therapy with Warfarin: A Reality of Brazilian Public Health that Lacks Structure for Better Control

Martino Martinelli Filho¹ 

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

Minieditorial referente ao artigo: Qualidade da Anticoagulação Oral em Pacientes com Fibrilação Atrial em um Hospital Terciário no Brasil

O aumento da longevidade, nas últimas décadas, levou ao incremento progressivo da prevalência da fibrilação atrial (FA), em todo o mundo.^{1,2}

Com isso, a terapia de anticoagulação passou a ser cada vez mais indicada na prevenção de eventos tromboembólicos. A necessidade de uso contínuo dirigiu a preferência para anticoagulantes orais, historicamente representados por fármacos antivitaminas K (AVK) e, mais recentemente, por novos anticoagulantes (anti fator X). Dentre esses, a varfarina, um AVK, é o de maior destaque pelo baixo custo.

Entretanto, pelo fato da varfarina ter estreita janela terapêutica, seu uso exige um manuseio visando o equilíbrio entre evitar subdoses que são incapazes de prevenir eventos tromboembólicos e a superdosagem que pode causar eventos hemorrágicos. Esse manuseio da varfarina é dificultado pela enorme variabilidade interindividual de resposta medicamentosa, assim como pelo grande número de interações com outros fármacos e alimentos.³

A varfarina está entre os dez medicamentos mais relacionados à ocorrência de erros de dispensação. Nos Estados Unidos e na Austrália, os anticoagulantes orais estão entre as cinco classes mais relacionadas a eventos graves secundários ao uso de medicamentos.⁴

No Brasil, o Instituto de Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (IPSM) inclui a varfarina como droga de alta vigilância, isto é, de uso potencialmente perigoso.⁵ O ajuste da dose ideal de varfarina é monitorado pela Razão Normalizada Internacional (RNI) e a eficiência medicamentosa é estimada pelo tempo na faixa terapêutica (TTR), período de RNI com valores entre 2,0 e 3,0. Existem poucos dados sobre TTR em pacientes com FA na prática comunitária, mas é preciso difundir essa ferramenta cada vez mais.

A taxa de uso da varfarina na rede de saúde pública do Brasil é elevada e o custo-efetividade é controverso.⁶ Existem barreiras práticas sérias para seu uso em nosso

meio: baixa aderência causada por limitados recursos financeiros e/ou baixo nível sociocultural, assim como complexidade do manuseio do fármaco pelos profissionais da saúde. Nesse sentido, há evidências de que os médicos brasileiros estão pouco familiarizados com a administração apropriada da varfarina aos pacientes.

Colet et al.,⁷ reportaram o baixo nível de conhecimento de profissionais da saúde pública de um hospital público do estado do Rio Grande do Sul sobre o uso da varfarina. Os autores verificaram que não existe estratégia institucional para tratar do tema e sugerem que os serviços de saúde incluam programas de educação, pelo menos aos mais vulneráveis a eventos adversos, para aumentar a segurança dos pacientes.

Pokorney et al.,⁸ reportaram achados específicos da anticoagulação com warfarina de 5.210 pacientes do registro americano de FA (ORBIT-AF). Ao longo de 18 meses, o TTR médio foi de 65% ± 20% com mediana de 68%. Os pacientes com TTR ≤ 53% eram mais frequentemente do sexo feminino e tinham menos educação universitária do que pacientes com TTR mais elevado. Pacientes com diabetes mellitus, insuficiência renal ou cardiomiopatia também foram menos propensos a apresentar TTR elevado. Entretanto, o achado impactante deste estudo foi a associação de valor de TTR significativamente superior (p < 0,0001) entre pacientes assistidos em clínica de anticoagulação (69%) versus assistência ambulatorial geral (66%).

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Bazan et al.,⁹ reportam, em estudo realizado em hospital terciário do estado de São Paulo, valor médio de TTR de 52,2% dentre 203 pacientes com FA não valvar. Os autores consideraram esse achado aceitável, associando-o a fatores culturais e socioeconômicos. O manuscrito contém informações valiosas, mas escancara as limitações do nosso sistema público na prevenção de fenômenos tromboembólicos dessa população.

Valores de TTR inferiores a 60% são indicativos de baixa qualidade de anticoagulação. No estudo de Bazan et al.,⁹ 63,5% dos pacientes apresentaram valores de TTR inferiores a 60%, associando essa população a maiores taxas de mortalidade global, sangramento maior, acidente vascular cerebral e tromboembolismo sistêmico.¹⁰ Os valores médios estimados para países da Europa Ocidental e Canadá/Estados Unidos são respectivamente 63,2% e 64,1%.¹⁰ Mesmo para América Latina, o valor médio (55,2%)¹¹ é superior ao reportado por Bazan et al.⁹

Por outro lado, o achado mais relevante desse estudo, associação entre instabilidade de RNI na fase de adaptação

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Anticoagulantes/uso terapêutico; Acidente Vascular Cerebral; Hemorragia; Tromboembolia; Varfarina/efeitos adversos.

Correspondência: Martino Martinelli Filho •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP – Brasil

Email: martinomartinelli@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220504>

à anticoagulação com maiores taxas de eventos adversos, corroborou a falta de controle do processo global porque correspondeu a valores médios de TTR muito baixos (média de 46,83%).

Então, conclui-se que, para otimizar taxas de sucesso de anticoagulação com varfarina em nosso meio, é preciso criar clínicas de anticoagulação multidisciplinares compostas por médico, farmacêutico, enfermeiro, assistente social e psicólogo.

As clínicas de anticoagulação devem atuar por meio de protocolos assistenciais de manuseio da varfarina pela equipe multidisciplinar, e de programas educacionais dirigidos aos pacientes.

Por fim, é importante destacar que as metas para controle do uso de varfarina pelo nosso sistema de saúde pública devem focar as taxas de eficiência obtidas pelos melhores centros do mundo, tal qual procedemos com inúmeros programas nacionais bem-sucedidos.

Referências

- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):217-21. doi: 10.1177/1747493019897870.
- Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020 Jun 19;127(1):4-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
- Wang M, Zeraatkar D, Obeda M, Lee M, Garcia C, Nguyen L, et al. Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Nov;87(11):4051-100. doi: 10.1136/bmj.m2980
- National Safety Patient Agency. Professor David Cousins and Wendy Harris Safe Medication Practice Team. Risk assessment of anticoagulant therapy [Internet]. London: National Safety Patient Agency; 2006. [cited 2014 nov 10]. Available from: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=60022&>. (Cited in 2022 July 04)
- Ahouagi AE, Simone DE, Azevedo E, Silva E, Nascimento MM, Rosa MB, et al. Varfarina: erros de medicação, riscos e práticas seguras na utilização. *Boletim ISMP Brasil*. 2013;2(4):1-5. ISSN: 2317-2312
- Silva PG, Szejder H, Vasconcelos R, Charles GM, Mendonça-Filho HTF, Mardekian J, et al. Anticoagulation Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in a Private Setting in Brazil: A Real-World Study. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Mar;114(3):457-66. doi: 10.36660/abc.20180076.
- Colet CF. Uso de varfarina em nível ambulatorial – uma coorte de pacientes do sistema público de saúde. 2016. 154 f. Tese. Porto Alegre (RS): Faculdade De Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.
- Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' Time in Therapeutic Range on Warfarin Among US Patients with Atrial Fibrillation: Results from ORBIT-AF Registry. *Am Heart J*. 2015;170(1):141-8, 148.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.017
- Malagutte KNDS, Silveira CFSMP, Reis FM, Rossi DAA, Hueb JC, Okoshi K, et al. Quality of Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients at a Tertiary Hospital in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(3):363-369.
- White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 12;167(3):239-45. doi: 10.1001/archinte.167.3.239
- Singer DE, Hellkamp AS, Yuan Z, Lokhnygina Y, Patel MR, Piccini JP, Hankey GJ, Breithardt G, Halperin JL, Becker RC, Hacke W, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Alternative calculations of individual patient time in therapeutic range while taking warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc*. 2015 Mar 3;4(3):e001349. doi: 10.1161/JAHA.114.001349



Significado Clínico do Domínio da Peptidase M20 Contendo 1 em Pacientes com Aterosclerose Carotídea

Clinical Significance of Peptidase M20 Domain Containing 1 in Patients with Carotid Atherosclerosis

Xincheng Huang,¹ Peiyuan He,² Linling Wu³ 

Department of the Cardiovascular Medicine, the Fourth People's Hospital of Chengdu,¹ Chengdu, Sichuan – China

Health Management Center, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu,² Sichuan – China

Department of the Second Ward of Acute Psychosis, the Fourth People's Hospital of Chengdu,³ Chengdu, Sichuan – China

Resumo

Fundamento: A aterosclerose é a principal causa da maioria das doenças cardiovasculares, e novos biomarcadores para essa condição são sempre necessários. O domínio da peptidase M20 contendo 1 (PM20D1) está associado ao metabolismo lipídico e à obesidade. No entanto, nenhum estudo se concentra no papel do PM20D1 na aterosclerose carotídea.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi investigar o papel do PM20D1 em pacientes com aterosclerose carotídea.

Métodos: Estudo observacional prospectivo conduzido com um total de 231 pacientes com aterosclerose carotídea que estiveram em nosso departamento entre julho de 2018 e dezembro de 2019. Amostras de sangue e dados médicos foram obtidos de outros 231 indivíduos saudáveis com o mesmo índice de massa corporal (IMC) dos pacientes com aterosclerose carotídea. O PM20D1 sérico foi determinado por ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA). As características clínicas e demográficas de todos os pacientes foram listadas, incluindo idade, sexo biológico, IMC e histórico médico. Os níveis de proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral, homocisteína, colesterol total, triglicerídeos, leptina-colesterol de alta densidade e leptina-colesterol de baixa densidade foram registrados. Realizou-se análise estatística no software SPSS, com $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Os níveis séricos de PM20D1 foram marcadamente mais baixos em pacientes com aterosclerose carotídea comparados aos controles saudáveis, sendo significativamente mais baixos em pacientes com aterosclerose carotídea grave e pacientes com aterosclerose carotídea/acidente vascular cerebral. Pacientes com placas instáveis apresentaram PM20D1 marcadamente menor quando comparados a pacientes com placas estáveis. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre pacientes com aterosclerose carotídea com diferentes IMC. Pacientes com níveis mais elevados de PM20D1 apresentaram expressão significativamente menor de PCR, fator de necrose tumoral, homocisteína, triglicerídeos, colesterol total e colesterol de baixa densidade. PM20D1 correlacionou-se negativamente com PCR, fator de necrose tumoral, homocisteína, colesterol total e leptina de baixa densidade em pacientes com aterosclerose carotídea, podendo ser usado como biomarcador para pacientes com aterosclerose carotídea grave ou com aterosclerose carotídea e acidente vascular cerebral. Sexo biológico, fator de necrose tumoral, homocisteína e PM20D1 foram considerados fatores de risco para aterosclerose carotídea.

Conclusão: O PM20D1 estava diminuído em pacientes com aterosclerose carotídea e foi associado com gravidade, estabilidade da placa, níveis de PCR, fator de necrose tumoral, homocisteína, triglicerídeos, colesterol total e colesterol de baixa densidade em pacientes com aterosclerose carotídea.

Palavras-chave: Doenças das Artérias Carótidas; Lipídeos; Índice de Massa Corporal.

Abstract

Background: Atherosclerosis is the main cause for most cardiovascular diseases, and new biomarkers for this condition are always needed. Peptidase M20 domain containing 1 (PM20D1) is associated with both lipid metabolism and obesity. However, no study focuses on the role of PM20D1 in carotid atherosclerosis.

Correspondência: Linling Wu •

Department of the Second Ward of Acute Psychosis, the Fourth People's Hospital of Chengdu, n. 8, Huli West First Lane, Chengdu, Sichuan 610000, China.

E-mail: wulinling_12@126.com

Artigo recebido em 16/07/2021, revisado em 15/11/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210799>

Objective: The present study aimed to investigate the role of PM20D1 in carotid atherosclerosis patients.

Methods: The present prospective observational study contained a total of 231 carotid atherosclerosis patients, who went to our department between July 2018 and December 2019. Blood samples and medical characteristics were also obtained from 231 healthy individuals with the same body mass index distribution of carotid atherosclerosis patients. Serum PM20D1 was determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Clinical and demographic characteristics of all patients were collected, including age, sex, body mass index and medical history. Levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor, homocysteine, as well as total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were recorded. Statistical analysis was conducted using the SPSS software, with $p < 0.05$ as statistically different.

Results: Serum PM20D1 levels were markedly lower in carotid atherosclerosis patients when compared to the healthy control, which were significantly lower in severe carotid atherosclerosis patients and carotid atherosclerosis/stroke patients. Patients with unstable plaques showed markedly lower PM20D1 when compared to patients with stable plaques. No significant difference was found among carotid atherosclerosis patients with different body mass index. Patients with higher PM20D1 levels showed significantly lower expression of C-reactive protein, tumor necrosis factor, homocysteine, triglyceride, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol. PM20D1 was negatively correlated with C-reactive protein, tumor necrosis factor, homocysteine, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in carotid atherosclerosis patients, and could be used as a biomarker for severe carotid atherosclerosis patients or carotid atherosclerosis patients with stroke. Sex, tumor necrosis factor, homocysteine and PM20D1 were risk factors for carotid atherosclerosis.

Conclusion: PM20D1 was decreased in carotid atherosclerosis patients and was associated with severity, plaque stability, and levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor, homocysteine, triglyceride, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in carotid atherosclerosis patients.

Keywords: Carotid Artery Diseases; Lipids; Body Mass Index.

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

Introdução

Como principal causa da maioria das doenças cardiovasculares, a aterosclerose pode ocorrer precocemente e permanecer assintomática por longos períodos antes de se manifestar.^{1,2} Dentre seus diversos tipos, acredita-se que a aterosclerose carotídea (AC) seja um preditor de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico.³ Relata-se que a placa carotídea é um fator de risco para acidente vascular cerebral isquêmico, que também está associado ao cádmio, enquanto o aumento do espessamento médio-intimal (EMI) da carótida e a presença de placa carotídea estão associados ao aumento do risco de acidente vascular cerebral isquêmico em indivíduos com fibrilação atrial.^{4,5} Muitos fatores de risco estão associados à AC, incluindo disfunção do metabolismo lipídico,⁶ hipertensão,⁷ diabetes,⁸ idade,⁹ tabagismo¹⁰ etc. No entanto, ainda é necessário um entendimento mais profundo sobre a manifestação da AC e seus resultados clínicos.

O domínio da peptidase M20 contendo 1 (PM20D1) é uma enzima secretada, recentemente identificada, que é rica em proteína de desacoplamento 1 (UCP1+), em relação a adipócitos UCP1.¹¹ Um estudo recente mostrou que o PM20D1 está ligado ao metabolismo lipídico e pode estar associado à obesidade,¹² ambos fatores de risco para AC. Verificou-se também que o PM20D1 poderia regular os desacopladores de aminoácidos lipídidos das mitocôndrias e aumentar o gasto energético de PM20D1.¹³ No entanto, até o momento, nenhum estudo focou no papel do PM20D1 na AC.

Este é um estudo observacional prospectivo cujo intuito foi investigar o significado clínico do PM20D1 em pacientes com AC. Esta pesquisa pode fornecer evidências clínicas sobre o papel do PM20D1 na AC.

Materiais e métodos

Pacientes

Este estudo observacional prospectivo recrutou 231 pacientes com AC assistidos em nosso departamento entre julho de 2018 e dezembro de 2019. Os critérios de inclusão foram: 1) todos os pacientes diagnosticados com AC de acordo com achados da ultrassonografia com Doppler colorido dos vasos sanguíneos do pescoço e angiotomografia computadorizada intracraniana (ATC) do arco aórtico; 2) Pacientes com AC e AVC foram admitidos em até 72 horas após a manifestação, e o diagnóstico de AVC foi confirmado por ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC); 3) os pacientes concordaram em participar da pesquisa observacional. Os critérios de exclusão foram: 1) pacientes com aneurisma cerebral, malformação arteriovenosa, dissecação, arterite ou doença de Moyamoya; 2) pacientes com embolia cerebral cardiogênica; 3) pacientes com outras doenças graves do sistema, incluindo câncer e disfunção cardíaca, renal ou hepática. A gravidade da AC foi definida da seguinte forma: 1) grupo AC leve/moderado, que apresentou espessamento médio-intimal (EMI) $> 1,0$ mm, ou placa com estenose arterial $< 70\%$ e sem AVC; 2) grupo AC grave, que apresentou uma ou mais placas com estenose arterial $\geq 70\%$ e sem AVC; 3) grupo AC combinado com AVC, apresentando AC combinado com AVC isquêmico aterosclerótico de grandes artérias e estenose vascular cerebral $> 50\%$. As placas foram divididas em estáveis e instáveis, conforme amplamente aceito na prática clínica: 1) $EMI \geq 1,2$ mm foi considerado uma placa; 2) as placas estáveis possuem gradiente-eco forte uniforme ou gradiente-eco médio; 3) as placas instáveis são moles ou ulcerativas com gradiente-eco misto ou baixo.¹⁴ O EMI

foi medido por meio de um instrumento de diagnóstico por ultrassom LOGIQ C9 Color Doppler (General Electric, Estados Unidos da América) com frequência de sonda de 7~14 MHz. Foram medidos EMI da artéria carótida comum bilateral, proximal, distal e a 1 cm da bifurcação da artéria carótida comum. Todas as medidas foram realizadas pelo menos três vezes e o valor médio foi considerado o valor final do EMI.

Além disso, os pacientes foram divididos em diferentes grupos de índice de massa corporal (IMC): grupo normal, com $IMC < 24 \text{ kg/m}^2$; grupo com sobrepeso, com $24 \text{ kg/m}^2 < IMC < 28 \text{ kg/m}^2$; e grupo obesidade, com $IMC > 28 \text{ kg/m}^2$.¹⁵ Também foram obtidas amostras de sangue e características médicas de 231 indivíduos saudáveis que compareceram ao exame físico de rotina, tendo a mesma distribuição de IMC dos pacientes com AC. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e informado. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Fourth People's Hospital of Chengdu (CDH-2018-057).

Medição do PM20D1

As amostras de sangue de todos os casos foram coletadas em até 24 horas após a admissão ou chegada ao ambulatório. Resumidamente, 5 ml de sangue foram coletados em tubos sem qualquer anticoagulante. Após uma hora, a centrifugação foi realizada a 2.000 g por 15 minutos, em temperatura ambiente, e foram obtidas as amostras de soro. Os níveis séricos de PM20D1 foram medidos por ensaio imunoenzimático (ELISA), usando um kit PM20D1 (MYBioSource, cat. nº MBS280518), em total acordo com as instruções do fabricante.

Coleta e medição de dados

As características clínicas e demográficas de todos os pacientes foram coletadas, incluindo idade, sexo biológico, IMC e histórico médico. Foi realizado hemograma total de encaminhamento com um analisador bioquímico automático (Hitachi 7600, Hitachi Corporation, Japão), bem como dosados os níveis de proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral (TNF- α), homocisteína (Hcy), colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), colesterol de leptina de alta densidade (HDL-ch) e colesterol de leptina de baixa densidade (LDL-ch).

Análise estatística

Os dados com distribuição normal foram expressos por média \pm desvio padrão (DP), e os dados com distribuição não normal foram expressos como mediana (intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram apresentadas como número (taxas). A distribuição dos dados foi analisada pelo método de Kolmogorov-Smirnov. Para dados com distribuição normal, foi realizada a comparação entre dois grupos pelo teste t não pareado e por análise de variância unidirecional (ANOVA), seguidos pelo teste post hoc de Tukey, usado para comparação entre três ou mais grupos. Para dados com distribuição não normal, utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparação entre dois grupos e o teste de Kruskal-Wallis para comparação entre

três ou mais grupos, seguidos do teste post hoc de Dunn. As taxas foram analisadas pelo teste qui-quadrado. A correlação entre PM20D1, Hcy, metabolismo lipídico e fatores inflamatórios foi analisada por meio da correlação de Pearson. Uma curva receiver operating characteristic (ROC) foi usada para análise de PM20D1 em pacientes com AC. A regressão logística foi utilizada para análise de risco de AC. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todo o cálculo foi realizado no programa SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos da América) ou no GraphPad 6.0 (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, Estados Unidos da América).

Resultados

Características clínicas basais de todos os pacientes

Esta pesquisa incluiu 231 pacientes com AC no total, sendo 152 casos de AC leve/moderada, 50 casos de AC grave e 29 casos de AC com AVC. A razão da soma dos pacientes com sobrepeso e obesidade foi significativamente maior nos pacientes com AC grave quando comparada à dos pacientes leves/moderados (Tabela 1). A proporção de placa instável foi significativamente maior em pacientes com AC grave e AC/AVC. Os níveis de PCR, TNF- α e Hcy foram notadamente maiores em pacientes com AC grave e pacientes com AC/AVC em comparação aos pacientes leves/moderados. Apenas TG, TC e LDL-ch estavam mais altos em pacientes com AC grave e pacientes com AC/AVC em relação aos casos leves/moderados. Além disso, os controles saudáveis apresentaram níveis significativamente mais baixos de PCR, TNF- α e Hcy, bem como TG, CT e LDL-ch em relação a todos os pacientes com AC. Nenhuma outra diferença significativa foi encontrada.

PM20D1 associado à gravidade e estabilidade da placa em pacientes com AC

Em seguida, foi determinada a expressão sérica de PM20D1 em pacientes com AC. Verificaram-se níveis séricos de PM20D1 marcadamente mais baixos em pacientes com AC quando comparados ao controle saudável (Figura 1). Pacientes com AC grave e com AC/AVC apresentaram níveis significativamente mais baixos de PM20D1 em comparação aos pacientes leves/moderados. No entanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre pacientes graves e AC/AVC. Pacientes com placas instáveis apresentaram expressão marcadamente mais baixa de PM20D1 do que pacientes com placas estáveis.

PM20D1 não associado a pacientes com aterosclerose carotídea e diferentes índices de massa corporal

Para investigar mais detalhadamente o papel do PM20D1 em pacientes com AC, também avaliamos os níveis de PM20D1 em pacientes com AC e diferentes distribuições de IMC. Não foi observada diferença significativa (Figura 2).

Tabela 1 – Características clínicas basais de todos os pacientes

Variáveis	Todas as ACs, n=231	AC leve/moderada, n=152	AC grave, n=50	AC/AVC, n=29	Saudáveis, n=231	P1*	P2#
Idade, anos	57,85±9,04	58,17±9,35	58,32±8,90	55,37±7,37	58,36±8,97	0,543	0,289
Sexo, feminino (%)	105 (45,45)	64 (42,11)	25 (50,00)	16 (55,17)	108 (46,75)	0,854	0,177
IMC, n (%)						0,968	0,176
<24 kg/m ²	98 (42,42)	65 (42,76)	15 (30,00)	8 (27,59)	102 (44,16)		
28 kg/m ² >IMC≥24 kg/m ²	76 (32,90)	48 (31,58)	20 (40,00)	11 (37,93)	73 (31,60)		
>28 kg/m ²	57 (24,68)	39 (25,66)	15 (30,00)	10 (34,48)	56 (24,24)		
Complicações, n (%)						-	0,993
Diabetes	62 (26,84)	39 (25,66)	15 (30,00)	8 (27,59)	-		0,790
Hipertensão	114 (49,35)	75 (49,34)	24 (48,00)	15 (51,72)	-		0,868
Histórico de doença cardíaca coronária	41 (17,75)	27 (17,76)	9 (18,00)	5 (17,24)	-		0,990
Histórico de AVC	12 (5,19)	7 (4,61)	3 (6,00)	2 (6,90)	-		0,804
Tabagismo	129 (55,84)	87 (57,24)	24 (48,00)	18 (62,07)	97 (41,99)	0,090	0,126
Placa, n (%)						-	<0,001
Estável	103 (44,59)	81 (53,29)	17 (34,00)	5 (17,24)	-		
Instável	128 (55,41)	71 (46,71)	33 (66,00)	24 (82,76)	-		
PCR, mg/L	6,91 (0,52~34,87)	5,13 (0,52~9,99)	17,01 (2,92~34,87)	13,40 (3,01~33,64)	4,23 (0,57~10,01)	<0,001	<0,001
TNF-α, pg/ml	24,18±12,99	17,45±4,40	37,01±14,70	37,34±13,59	14,81±2,81	<0,001	<0,001
Hcy, μmol/L	12,28±3,22	10,78±2,34	15,08±2,72	15,33±2,61	7,46±1,45	<0,001	<0,001
TC, mmol/L	4,26±0,78	4,00±0,66	4,80±0,72	4,66±0,84	3,96±0,68	<0,001	<0,001
TG, mmol/L	1,48±0,51	1,37±0,54	1,65±0,40	1,77±0,36	1,28±0,45	<0,001	<0,001
LDL-ch, mmol/L	3,01±0,55	2,87±0,44	3,25±0,61	3,33±0,66	2,74±0,41	<0,001	<0,001
HDL-ch, mmol/L	1,15±0,08	1,15±0,07	1,16±0,08	1,15±0,09	1,16±0,08	0,473	0,735

*Comparação P1 entre todas as ateroscleroses carotídeas (ACs) e o controle saudável. #P2 comparação entre pacientes leves/moderados, graves e AC/AVC. A análise de variância unidirecional seguida pelo teste post hoc de Tukey foi usada para dados com distribuição normal. Para dados com distribuição não normal, o teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparação entre pacientes leves/moderados, graves e AC/AVC, seguido do teste post hoc de Dunn. As taxas foram analisadas por meio do teste qui-quadrado. AVC: acidente vascular cerebral; IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína C reativa; TNF-α: fator de necrose tumoral; Hcy: homocisteína; TC: colesterol total; TG: triglicérides; LDL-ch: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-ch: colesterol de lipoproteína de alta densidade.

Correlação entre PM20D1, metabolismo lipídico e fatores inflamatórios

Em seguida, os pacientes foram divididos em grupo de alta expressão de PM20D1 e grupo de baixa expressão, de acordo com o nível médio de PM20D1 (4,53 ng/ml). Pacientes com níveis mais elevados de PM20D1 apresentaram expressão significativamente menor de PCR, TNF-α, Hcy, TG, CT e LDL-ch (Tabela 2). Foi feita a correlação de Pearson e mostrou que o PM20D1 se correlacionou negativamente com PCR, TNF-α, Hcy, TG e LDL-ch em pacientes com AC (Tabela 3).

Valor diagnóstico de PM20D1 na aterosclerose carotídea

Por fim, uma curva ROC foi desenhada para observar o valor diagnóstico de PM20D1 para AC, bem como AC grave ou AC/AVC. Verificou-se que o PM20D1 poderia ser um potencial biomarcador diagnóstico de AC com

valor de corte de 5,94 ng/ml, área sob a curva ROC (AUC) 0,876, IC95% (0,845~0,906), sensibilidade de 80,1% e especificidade de 73,6% (Figura 3). O PM20D1 também pode ser usado como biomarcador para pacientes com AC grave ou AC/AVC, com valor de corte de 3,99 ng/ml, AUC 0,917, IC95% (0,883~0,951), sensibilidade de 81,6%, especificidade de 77,2%. A regressão logística binária adicional, que incluiu todos os fatores de idade, IMC, PCR, TNF-α, Hcy, TC, TG, LDL-ch, HDL-ch, PM20D1, bem como sexo biológico, diabetes, hipertensão, histórico de doença cardíaca coronária, histórico de AVC e tabagismo, estabeleceu sexo, TNF-α, Hcy e PM20D1 como fatores de risco para AC (Tabela 4).

Discussão

O diagnóstico precoce e predição da AC podem melhorar muito a eficácia e o prognóstico do tratamento.

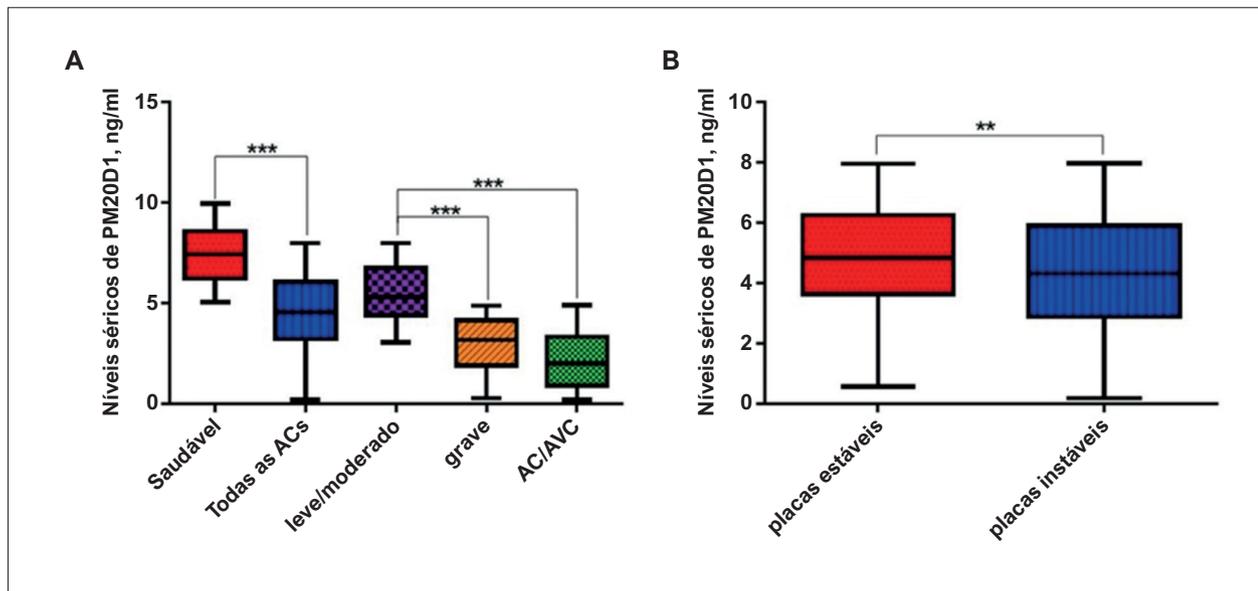


Figura 1 – Níveis séricos de PM20D1 em pacientes com aterosclerose carotídea (AC) com gravidades e estabilidade da placa diferentes. *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$. AVC: acidente vascular cerebral.

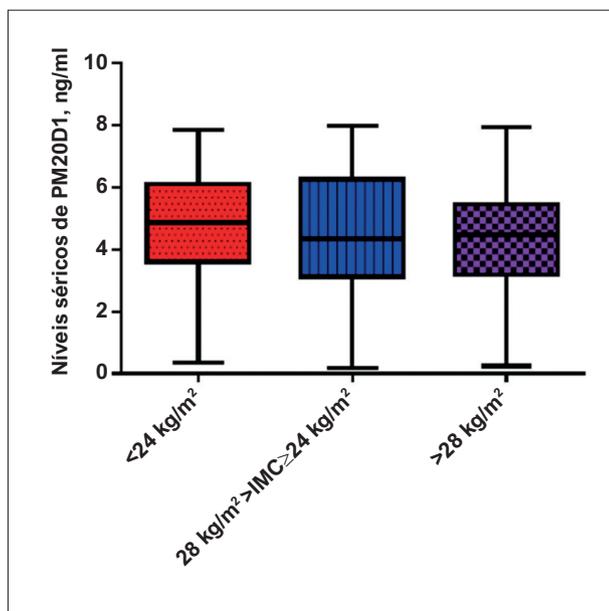


Figura 2 – Níveis séricos de PM20D1 em pacientes com aterosclerose carotídea e diferentes índices de massa corporal (IMC).

Assim, biomarcadores para diagnóstico e prognóstico da AC são de grande importância. Neste estudo, demonstramos que PM20D1 estava mais baixo em pacientes com AC e se associou com a gravidade e condição de placa dos pacientes com AC. Além disso, o PM20D1 correlacionou-se negativamente com PCR, TNF- α , Hcy, TC e LDL-ch nesses pacientes.

O metabolismo lipídico e a obesidade estão associados ao desenvolvimento da AC. Verificou-se que os níveis de TG, TC e LDL-ch estavam significativamente maiores em

pacientes com placa na artéria carótida.¹⁶ Outra pesquisa constatou que o tratamento com atorvastatina ou ezetimiba diminuiu os níveis de TC, TG e LDL-ch em pacientes com AC.¹⁷ Em estudo recente, Pan et al. mostraram que, em residentes rurais de baixa renda na China, LDL-ch e TC foram fatores de risco para aterosclerose em estágio inicial e foram ligados ao risco aumentado de placa carotídea em 24% e 62% para cada aumento de 1 mmol/L em TC e LDL-ch.¹⁸ Em nossa pesquisa, também encontramos que TG, TC e LDL-ch foram expressos em níveis altos em pacientes com AC, principalmente em casos graves, corroborando as pesquisas supracitadas. Também observamos que fatores inflamatórios como PCR, TNF- α e expressão de Hcy estavam elevados em pacientes com AC, o que também foi demonstrado em diversas pesquisas.¹⁹⁻²²

O PM20D1 é um fator associado tanto ao metabolismo lipídico quanto à obesidade. Verificou-se que camundongos com aumento de PM20D1 circulante apresentaram aumento da frequência respiratória e aumento sérico dos aminoácidos N-acil, o que melhorou a homeostase da glicose e aumentou o consumo de energia e, portanto, pode regular a obesidade.¹³ Benson et al. demonstraram que a diminuição do PM20D1 estava associada à relação genética entre obesidade e doenças neurodegenerativas em humanos.²³ Li et al. descobriram que a inibição do microRNA miR-324-5p aumentou o consumo de oxigênio das células primárias dos tecidos adiposos branco e marrom, aumentou o consumo de gordura e, assim, reduziu o peso dos camundongos, aumentando os níveis de PM20D1.²⁴ Long et al. observaram que, em camundongos com deficiência de PM20D1, a atividade da hidrolase/sintetase do N-acetil aspartato estava diminuída no soro e nos tecidos, bem como uma variedade de fenótipos metabólicos e de dor, incluindo resistência à insulina, mudanças de temperatura fria e comportamento

Tabela 2 – Expressão do metabolismo lipídico e fatores inflamatórios em pacientes com diferentes níveis de PM20D1

Variáveis	PM20D1 alto, n=117	PM20D1 baixo, n=114	p*
PCR, mg/L	5,27 (0,52~33,64)	15,16 (0,68~34,87)	<0,001
TNF-α, pg/ml	18,78±7,32	29,72±15,08	<0,001
Hcy, μmol/L	11,26±2,66	13,34±3,41	<0,001
CT, mmol/L	4,03±0,70	4,49±0,80	<0,001
TG, mmol/L	1,41±0,54	1,56±0,47	0,031
LDL-ch, mmol/L	2,90±0,48	3,12±0,59	0,003
HDL-ch, mmol/L	1,14±0,08	1,16±0,08	0,269

*O teste t de Student foi usado para comparar pacientes leves/moderados, graves e AC/AVC para dados normalmente distribuídos. Para dados com distribuição não normal, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. As taxas foram analisadas pelo teste qui-quadrado. PCR: proteína C reativa; TNF-α: fator de necrose tumoral; Hcy: homocisteína; CT: colesterol total; TG: triglicérides; LDL-ch: colesterol de leptina de baixa densidade; HDL-ch: colesterol de leptina de alta densidade.

Tabela 3 – Correlação entre PM20D1, homocisteína (Hcy), metabolismo lipídico e fatores inflamatórios

Variáveis	Correlação de Pearson	p
PCR, mg/L	-0,514	<0,001
TNF-α, pg/ml	-0,585	<0,001
Hcy, μmol/L	-0,598	<0,001
TC, mmol/L	-0,254	<0,001
TG, mmol/L	-0,059	0,198
LDL-ch, mmol/L	-0,071	0,126
HDL-ch, mmol/L	0,022	0,622

PCR: proteína C reativa; TNF-α: fator de necrose tumoral; Hcy: homocisteína; TC: colesterol total; TG: triglicérides; LDL-ch: colesterol de leptina de baixa densidade; HDL-ch: colesterol de leptina de alta densidade.

antinociceptivo, que estão associados à obesidade, diabetes e outras doenças.¹² Assim, podemos especular que níveis mais altos de PM20D1 podem ser benéficos para a obesidade e redução de lipídios. Embora não haja nenhum estudo que demonstre o papel de PM20D1 na AC, a regulação diminuída de PM20D1 em pacientes com AC em nosso estudo pode se dever, em parte, à disfunção do metabolismo lipídico e obesidade de pacientes com AC. Como os pacientes apresentaram níveis mais baixos de PM20D1 do que os controles saudáveis com mesma distribuição de IMC, e os pacientes com AC e IMC diferente não apresentaram diferença significativa de PM20D1; ou seja, o IMC pode não estar associado ao nível de PM20D1 em pacientes com AC. A correlação negativa entre PM20D1 e Hcy, TC e LDL-ch pode ser uma das razões para a expressão anormal de PM20D1 em pacientes com AC. No entanto, para fundamentar todas essas especulações, são necessários mais estudos para obter mais evidências.

O presente estudo teve, no entanto, algumas limitações. Primeiro, trata-se de um estudo observacional de um

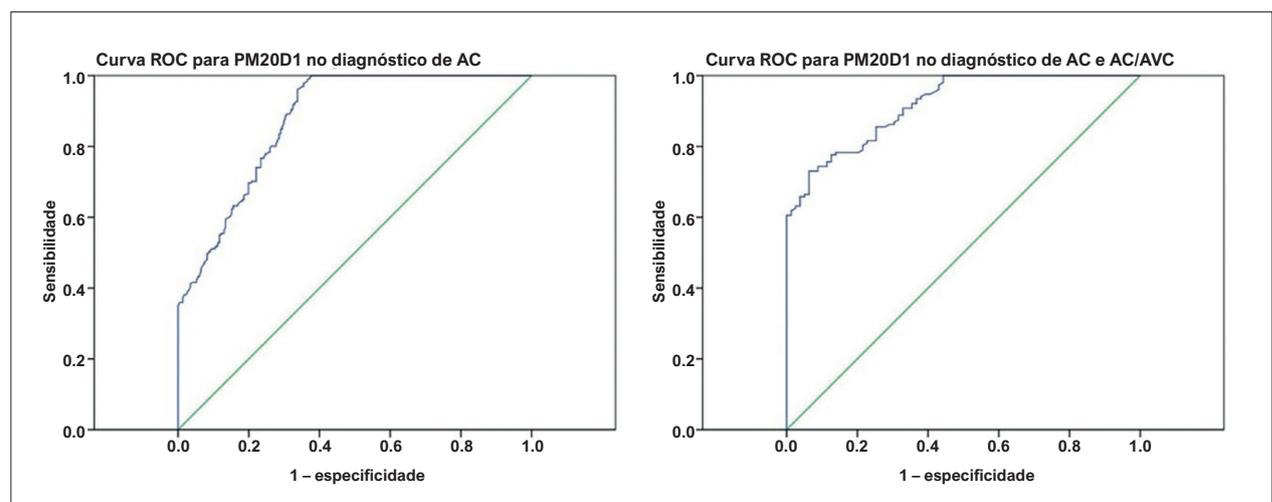


Figura 3 – Curva receiver operating characteristic (ROC) para valor diagnóstico de PM20D1 de aterosclerose carotídea (AC), AC grave ou AC/AVC. AVC: acidente vascular cerebral.

Tabela 4 – Regressão logística binária para fatores de risco de aterosclerose carotídea

Variáveis	Wald	Odds ratio	IC95%	p
Idade	0,011	1,003	0,935~1,078	0,914
Sexo	4,210	0,208	1,073~21,401	0,040
IMC	0,524	1,057	0,909~1,231	0,469
Diabetes	<0,001	<0,001	0,000	0,995
Hipertensão	<0,001	<0,001	0,000	0,993
Histórico de doença cardíaca coronária	<0,001	<0,001	0,000	0,995
Histórico de AVC	<0,001	0,001	0,000	0,999
Tabagismo	<0,001	0,844	0,232~3,075	0,798
PCR	0,004	1,008	0,777~1,310	0,947
TNF- α	11,820	0,664	0,526~0,839	0,001
Hcy	22,852	0,155	0,073~0,334	<0,001
CT	0,462	0,697	0,248~1,967	0,496
TG	1,403	0,411	0,095~1,787	0,236
LDL-ch	1,559	0,340	0,063~1,847	0,212
HDL-ch	1,216	0,008	1,797E-6~40,532	0,270
PM20D1	18,152	8,485	3,173~22,693	<0,001

IMC: índice de massa corporal; AVC: acidente vascular cerebral; PCR: proteína C reativa; TNF- α : fator de necrose tumoral; Hcy: homocisteína; CT: colesterol total; TG: triglicérides; LDL-ch: colesterol de leptina de baixa densidade; HDL-ch: colesterol de leptina de alta densidade.

único centro, com apenas 231 casos. Assim como o mecanismo molecular do PM20D1 exercendo influência no desenvolvimento da AC ainda não está claro.

Conclusão

Em conclusão, este estudo observacional demonstrou que a diminuição de PM20D1 estava associada à gravidade, condição da placa e expressão de PCR, TNF- α , Hcy, TG, TC e LDL-ch em pacientes com AC. Este estudo pode fornecer um novo alvo de pesquisa para PM20D1 em relação à AC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Huang X, Wu L; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos

dados: Huang X, He P; Análise estatística: He P, Wu L; Redação do manuscrito: Huang X.

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. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, et al. Global and Regional Prevalence, Burden, and Risk Factors for Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Modelling Study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e721-9. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0.
2. Tzoulaki I, Castagné R, Boulangé CL, Karaman I, Chekmeneva E, Evangelou E, et al. Serum Metabolic Signatures of Coronary and Carotid Atherosclerosis and Subsequent Cardiovascular Disease. *Eur Heart J*. 2019;40(34):2883-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehz235.
3. Parish S, Arnold M, Clarke R, Du H, Wan E, Kurmi O, et al. Assessment of the Role of Carotid Atherosclerosis in the Association Between Major Cardiovascular Risk Factors and Ischemic Stroke Subtypes. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e194873. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4873.
4. Borné Y, Fagerberg B, Persson M, Östling G, Söderholm M, Hedblad B, et al. Cadmium, Carotid Atherosclerosis, and Incidence of Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e006415. doi: 10.1161/JAHA.117.006415.
5. Bekwelem W, Jensen PN, Norby FL, Soliman EZ, Agarwal SK, Lip GY, et al. Carotid Atherosclerosis and Stroke in Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2016;47(6):1643-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013133.
6. Izumi S, Muano T, Mori A, Kika G, Okuwaki S. Common Carotid Artery Stiffness, Cardiovascular Function and Lipid Metabolism After Menopause. *Life Sci*. 2006;78(15):1696-701. doi: 10.1016/j.lfs.2005.08.006.

7. Geraci G, Zammuto M, Gaetani R, Mattina A, D'Ignoto F, Geraci C, et al. Relationship of a Body Shape Index and Body Roundness Index with Carotid Atherosclerosis in Arterial Hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(8):822-9. doi: 10.1016/j.numecd.2019.04.013.
8. Carbonell M, Castelblanco E, Valldeperas X, Betriu À, Traveset A, Granado-Casas M, et al. Diabetic Retinopathy is Associated with the Presence and Burden of Subclinical Carotid Atherosclerosis in Type 1 Diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):66. doi: 10.1186/s12933-018-0706-z.
9. Taylor BA, Zaleski AL, Capizzi JA, Ballard KD, Troyanos C, Baggish AL, et al. Influence of Chronic Exercise on Carotid Atherosclerosis in Marathon Runners. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004498. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004498.
10. Cho HM, Kang DR, Kim HC, Oh SM, Kim BK, Suh I. Association Between Fibrinogen and Carotid Atherosclerosis According to Smoking Status in a Korean Male Population. *Yonsei Med J.* 2015;56(4):921-7. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.921.
11. Sanchez-Mut JV, Heyn H, Silva BA, Dixsaut L, Garcia-Esparcia P, Vidal E, et al. PM20D1 is a Quantitative Trait Locus Associated with Alzheimer's Disease. *Nat Med.* 2018;24(5):598-603. doi: 10.1038/s41591-018-0013-y.
12. Long JZ, Roche AM, Berdan CA, Louie SM, Roberts AJ, Svensson KJ, et al. Ablation of PM20D1 Reveals N-acyl Amino Acid Control of Metabolism and Nociception. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(29):E6937-45. doi: 10.1073/pnas.1803389115.
13. Long JZ, Svensson KJ, Bateman LA, Lin H, Kamenecka T, Lokurkar IA, et al. The Secreted Enzyme PM20D1 Regulates Lipidated Amino Acid Uncouplers of Mitochondria. *Cell.* 2016;166(2):424-35. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.071.
14. Funakoshi Y, Imamura H, Tani S, Adachi H, Fukumitsu R, Sunohara T, et al. Safety and Efficacy of an Open-cell Stent and Double-balloon Protection for Unstable Plaques: Analysis of 184 Consecutive Carotid Artery Stentings. *J Neurointerv Surg.* 2020;12(8):758-62. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015393.
15. Wang Y, Wang K, Han T, Zhang P, Chen X, Wu W, et al. Exposure to Multiple Metals and Prevalence for Preeclampsia in Taiyuan, China. *Environ Int.* 2020;145:106098. doi: 10.1016/j.envint.2020.106098.
16. Feng S, Zhu Y, Yan C, Wang Y, Zhang Z. Retinol Binding Protein 4 Correlates with and is an Early Predictor of Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J Biomed Res.* 2015;29(6):451-5. doi: 10.7555/JBR.29.20140087.
17. Wang J, Ai XB, Wang F, Zou YW, Li L, Yi XL. Efficacy of Ezetimibe Combined with Atorvastatin in the Treatment of Carotid Artery Plaque in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Coronary Heart Disease. *Int Angiol.* 2017;36(5):467-73. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03818-4.
18. Pan J, Liu J, Wang H, Li W, Du X, Lin Q, et al. Association of Carotid Atherosclerosis With Lipid Components in Asymptomatic Low-Income Chinese: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Front Neurol.* 2020;11:276. doi: 10.3389/fneur.2020.00276.
19. Wu MM, Chiou HY, Hsueh YM, Hong CT, Su CL, Chang SF, et al. Effect of Plasma Homocysteine Level and Urinary Monomethylarsonic Acid on the Risk of Arsenic-associated Carotid Atherosclerosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;216(1):168-75. doi: 10.1016/j.taap.2006.05.005.
20. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-sensitivity C-reactive Protein is not Associated with Carotid Intima-media Progression: The Carotid Atherosclerosis Progression Study. *Stroke.* 2007;38(6):1774-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.476135.
21. Fawzy RM, Hammad GA, Egila SE, Elkasas AN, Fouad NA. Association of Tumor Necrosis factor- α (TNF- α) – 308A/G (rs1800629) Gene Polymorphism with Carotid Artery Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Patients. *Egypt Rheumatol.* 2020;42(3):177-81. doi: 10.1016/j.ejr.2020.05.004
22. Zardi EM, Pipita ME, Giorgi C, Lichinchi D, Zardi DM, Afeltra A. Differences in Carotid Atherosclerosis Between Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonists and Healthy Matched Controls. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(27):e11250. doi: 10.1097/MD.00000000000011250.
23. Benson KK, Hu W, Weller AH, Bennett AH, Chen ER, Khetarpal SA, et al. Natural Human Genetic Variation Determines Basal and Inducible Expression of PM20D1, an Obesity-associated Gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(46):23232-42. doi: 10.1073/pnas.1913199116.
24. Li D, Liu Y, Gao W, Han J, Yuan R, Zhang M, et al. Inhibition of miR-324-5p Increases PM20D1-mediated White and Brown Adipose Loss and Reduces Body Weight in Juvenile Mice. *Eur J Pharmacol.* 2019;863:172708. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172708.



PM20D1 pode ser um Novo Garoto no Bairro na Estratificação de Risco Cardiovascular? Não Corra Antes de Poder Andar

Can PM20D1 be a New Kid on the Block in Cardiovascular Risk Stratification? Do Not Run before You Can Walk

Ana Teresa Timóteo^{1,2}

Departamento de Cardiologia, Hospital Santa Marta, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central,¹ Lisboa - Portugal

NOVA Medical School,² Lisboa - Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Significado Clínico do Domínio da Peptidase M20 Contendo 1 em Pacientes com Aterosclerose Carotídea

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, representando cerca de 30% de todas as mortes, principalmente em países desenvolvidos, incluindo doenças cardiovasculares e cerebrovasculares.¹ Além disso, na análise do relatório *Global Burden of Diseases 2019*, os fatores de risco cardiovascular representam 75% de toda a carga cardiovascular, principalmente a hipertensão, com importante impacto na mortalidade.¹ Isso também é relevante nos países de língua portuguesa.² A espessura média-intimal carotídea é reconhecida há muito tempo como um marcador substituto para doença arterial coronariana e tem um impacto prognóstico relevante.³ Por isso, é uma ferramenta útil na estratificação do risco cardiovascular.

N-acil aminoácidos (NAAA) são uma família de lipídios circulantes induzíveis pelo frio que estimulam a termogênese, e sua biossíntese em adipócitos marrons é mediada por uma enzima secretada chamada domínio Peptidase M20 contendo 1 (PM20D1).⁴ A regulação da atividade de PM20D1 e NAAA no plasma sanguíneo ainda é amplamente desconhecida.⁴ No entanto, o que já se sabe é que a PM20D1 circula em estreita associação com lipoproteínas de baixa e alta densidade que são poderosos coativadores da atividade da PM20D1 in vitro e a biossíntese de NAAA in vivo.⁴ A albumina sérica também é um carreador fisiológico de NAAA que separa NAAA de seus locais de produção, conferindo resistência à degradação hidrolítica e estabelecendo um equilíbrio entre frações termogênicas “livres” versus inativas “ligadas”.⁴

Anormalidades no gene PM20D1 têm sido associadas a diversas doenças, principalmente doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson.^{5,6} Há também associação com síndrome do ovário policístico.⁷ Em humanos, níveis séricos aumentados de PM20D1 e seus produtos catalíticos (NAAA) também estão associados à desregulação glicêmica relacionada à obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica e

podem ser potencialmente usados como biomarcadores clínicos para diagnóstico e monitoramento desses distúrbios.⁸

O artigo publicado por Huang et al.⁹ no presente número de Arquivos Brasileiros de Cardiologia analisaram o papel da PM20D1 na aterosclerose carotídea (AC). Estudaram prospectivamente 231 pacientes com AC estabelecida (avaliada por ultrassonografia carotídea) e os compararam com o mesmo número de indivíduos saudáveis. Alguns pacientes do grupo AC foram avaliados no contexto de acidente vascular cerebral agudo. As características clínicas basais foram bem equilibradas entre os dois grupos. Como esperado, os pacientes com AC moderada a grave (incluindo aqueles com acidente vascular cerebral) apresentaram níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, placas carotídeas mais instáveis e níveis mais elevados de colesterol LDL em comparação com indivíduos saudáveis e de gravidade leve a moderada. Os pacientes com AC apresentaram níveis mais baixos de PM20D1 em comparação com indivíduos saudáveis. Também, os pacientes com placas instáveis e AC mais grave apresentaram níveis significativamente mais baixos. Este biomarcador também está negativamente correlacionado com marcadores inflamatórios, mas não com perfis lipídicos. Nenhuma diferença foi encontrada de acordo com o índice de massa corporal. Este biomarcador apresentou boa acurácia discriminativa pela análise da curva ROC para AC (limite 5,4 ng/mL) e AC grave (3,99 ng/mL). Infelizmente, apenas relatam dados de regressão logística binária para as variáveis estudadas. Por esse motivo, não é possível confirmar com os dados disponíveis se este novo biomarcador é um preditor independente de desfecho e se tem valor prognóstico agregado em relação aos parâmetros clássicos. Além disso, os autores observaram que pacientes com níveis mais altos de PM20D1 apresentaram níveis mais baixos de colesterol LDL. No entanto, ao contrário do relato dos autores, não foi observada correlação significativa (coeficiente de correlação -0,071, $p=0,126$). Os autores não explicaram esse achado; se colocarmos em contexto, a relação entre eles está agora em questão. Por esse motivo, ainda existem importantes questões não respondidas sobre a interação entre os dois.

No geral, este estudo lançou alguma luz inicial sobre o possível papel dessa via na AC. No entanto, várias questões permanecem sem resposta, e também carece de informações adicionais sobre a aplicabilidade clínica do método, principalmente na prática diária, já que esse parâmetro ainda não está pronto para uso clínico.

Palavras-chave

PM20D1; Doenças Cardiovasculares; Doenças Neurodegenerativas; Obesidade; Diabetes Mellitus Tipo 2; Síndrome Metabólica; Doença de Alzheimer; Resistência a Insulina; Doença das Artérias Carótidas; Hipertensão.

Correspondência: Ana Teresa Timóteo •

Hospital Santa Marta - Rua Santa Marta, 50 Lisboa 1110 - Portugal
E-mail: ana_timoteo@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220462>

Referências

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258):1204-22.
2. Nascimento BR, Brant LCC, Naback ADN, Veloso GA, Polanczyk CA, Ribeiro ALP, et al. Burden of Cardiovascular Diseases Attributable to Risk Factors in Portuguese-Speaking Countries: Data from the "Global Burden of Disease 2019" Study. *Arq Bras Cardiol* 2022; 118: 1028-48. <https://doi.org/10.36660/abc.20210680>
3. Timóteo AT, Mota Carmo M, Soares C, Ferreira RC. Has carotid intima-media thickness prognostic impact in patients with high cardiovascular risk? A long-term cohort study. *Echocardiography*. 2019;36(1):125-32. Doi:10.1111/echo.14207
4. Kim JT, Jedrychowski MP, Wei W, Fernandez D, Fischer CR, Banik SM, et al. A Plasma Protein Network Regulates PM20D1 and N-Acyl Amino Acid Bioactivity. *Cell Chem Biol* 020;27(9):1130-9. doi: 10.1016/j.chembiol.2020.04.009.
5. Pérez RF, Alba-Linares JJ, Tejedor JR, Fernández AF, Calero M, Román-Domínguez A, et al. Blood DNA methylation patterns in older adults with evolving dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022; mar 17.: glac068. doi: 10.1093/gerona/glac068
6. Rudakou U, Yu E, Krohn L, Ruskey JA, Asayesh F, Dauvilliers Y, et al. Targeted sequencing of Parkinson's disease loci genes highlights SYT11, FGF20 and other associations. *Brain*. 2021;144(2):462-72. /doi.org/10.1093/brain/awaa401
7. Sun Q, Gao Y, Yang J, Lu J, Feng W, Yang W. Mendelian Randomization Analysis Identified Potential Genes Pleiotropically Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci*. 2022;29(3):1028-37. Doi:10.1007/s43032-021-00776-z
8. Yang R, Hu Y, Lee CH, Liu Y, Diaz-Canestro C, Fong CHY, et al. PM20D1 is a circulating biomarker closely associated with obesity, insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2021;186(2):151-61. doi: 10.1530/EJE-21-0847.
9. Huang X, He P, Wu L. Clinical Significance of Peptidase M20 Domain Containing 1 in Patients with Carotid Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(3):372-379.



Índice Imunoinflamatório Sistêmico como Determinante de Carga Aterosclerótica e Pacientes de Alto Risco com Síndromes Coronarianas Agudas

Systemic Immune-Inflammatory Index as a Determinant of Atherosclerotic Burden and High-Risk Patients with Acute Coronary Syndromes

Demet Ozkaramanli Gur,¹  Muhammet Mucip Efe,¹  Seref Alpsoy,¹  Aydın Akyüz,¹  Nurullah Uslu,¹ 
Aliye Çelikkol,²  Ozcan Gur³ 

Namik Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,¹ Tekirdag – Turquia

Namik Kemal University, Faculty of Medicine, Biochemistry Department,² Tekirdag – Turquia

Namik Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery,³ Tekirdag – Turquia

Resumo

Fundamento: O índice imunoinflamatório sistêmico (IIS), derivado das contagens de neutrófilos, plaquetas e linfócitos, representa o equilíbrio homeostático entre os estados inflamatório, imune e trombótico. O IIS é superior a índices como a relação neutrófilos-lymfócitos no prognóstico de várias malignidades, além de ser um melhor preditor de futuros eventos cardíacos que os fatores de risco tradicionais após a intervenção coronariana.

Objetivos: Este estudo objetivou avaliar a relação do IIS com a carga aterosclerótica e complicações hospitalares em pacientes com síndrome coronariana aguda.

Métodos: Desfechos clínicos, como extensão do dano miocárdico, carga aterosclerótica, sangramento, insuficiência renal aguda, duração da internação e mortalidade hospitalar, foram avaliados em uma coorte retrospectiva de 309 pacientes consecutivos com síndrome coronariana aguda. O IIS foi calculado como (plaqueta x neutrófilos)/contagem de linfócitos na admissão. A população estudada foi categorizada em tercís de IIS. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Os maiores valores de IIS foram encontrados em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (641,4 com angina pectoris instável, 843,0 com infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e 996,0 com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; $p = 0,004$). Concentração máxima de troponina (0,94 versus 1,26 versus 3; $p < 0,001$), número de vasos doentes (1 versus 2 versus 2; $p < 0,001$), escore SYNTAX (*The SYNERGY between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery* — sinergia entre intervenção coronária percutânea com taxus e cirurgia cardíaca) (9 versus 14 versus 17,5; $p < 0,001$) e duração da internação (2 versus 2 versus 3; $p < 0,001$) também aumentaram de acordo com o tercil de IIS (tercil 1 versus tercil 2 versus tercil 3). O IIS foi um preditor independente de escore SYNTAX (β : 0,232 [0,001 a 0,003]; $p < 0,001$), extensão do dano miocárdico (β : 0,152 [0 a 0,001]; $p = 0,005$) e duração da internação (β : 0,168 [0,0 a 0,001]; $p = 0,003$).

Conclusões: Este estudo demonstrou que o IIS, um índice hematológico simples, é um marcador melhor de carga aterosclerótica e internação mais longa do que fatores de risco bem conhecidos em pacientes com síndrome coronariana aguda de alto risco.

Palavras-chave: Inflamação; Síndrome Coronariana Aguda; Doença da Artéria Coronariana.

Abstract

Background: Systemic immune-inflammatory index (SII), which is derived from neutrophil, platelet and lymphocyte counts, represents the homeostatic balance among inflammatory, immune and thrombotic status. The systemic immune-inflammatory index is superior to indices such as neutrophil-lymphocyte ratio in predicting prognosis in various malignancies, while it is shown to predict future cardiac events better than traditional risk factors after coronary intervention.

Objectives: Herein, we aimed to evaluate the relationship of the systemic immune-inflammatory index with atherosclerotic burden and in-hospital complications in acute coronary syndrome patients.

Methods: The clinical outcomes, such as extent of myocardial damage, atherosclerotic burden, bleeding, acute kidney injury, duration of hospital stay and in-hospital mortality, were evaluated in a retrospective cohort of 309 consecutive acute coronary syndrome patients. The systemic

Correspondência: Demet Ozkaramanli Gur •

Namik Kemal University Faculty of Medicine Department of Cardiology, Tekirdag 59000 – Turquia

E-mail: dozkarm@yahoo.com

Artigo recebido em 13/05/2021, revisado em 23/11/2021, aceito em 26/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210416>

immune-inflammatory index was calculated as (Platelet X Neutrophil)/Lymphocyte count on admission. Study population was categorized into tertiles with regard to systemic immune-inflammatory index. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: The highest systemic immune-inflammatory index values were within ST elevation myocardial infarction patients (641.4 in unstable angina pectoris, 843.0 in non-ST elevation myocardial infarction patients and 996.0 in ST elevation myocardial infarction patients; *p*=0.004). Maximal troponin concentration (0.94 vs. 1.26 vs. 3; *p*<0.001), number of diseased vessels (1 vs. 2 vs. 3; *p*<0.001), the SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and coronary artery bypass grafting) score (9 vs. 14 vs. 17.5; *p*<0.001) and duration of hospital stay (2 vs. 2 vs. 3; *p*<0.001) also increased with increasing $SI_{tertile}$ (tertile 1 vs. tertile 2 vs. tertile 3). Systemic immune-inflammatory index was an independent predictor of SYNTAX score (β : 0.232 [0.001 to 0.003]; *p*<0.001), extent of myocardial damage (β : 0.152 [0 to 0.001]; *p*=0.005) and duration of hospital stay (β : 0.168 [0.0 to 0.001]; *p*=0.003).

Conclusions: This study has demonstrated that the systemic immune-inflammatory index, a simple hematological index, is a marker of atherosclerotic burden and longer hospital stay on well-known risk factors in high risk acute coronary syndrome patients.

Keywords: Inflammation; Acute Coronary Syndrome; Coronary Artery Disease.

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

Introdução

A aterosclerose é caracterizada por uma inflamação crônica de baixo grau, interrompida por períodos de exacerbações agudas. Esses picos da resposta inflamatória aceleram o processo da doença e se manifestam clinicamente como síndromes coronarianas agudas (SCA).^{1,2} A SCA é comum em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), resultando em altas taxas de mortalidade e morbidade.³ A estratificação precisa do risco no curso inicial da doença, portanto, é de suma importância.

Há vários marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), o fator de necrose tumoral- α e várias interleucinas, que estão associados a um desfecho pior no contexto da SCA.^{4,5} Índices hematológicos simples, como a relação neutrófilos-linfócitos (RNL) e a relação plaquetas-linfócitos (RPL), também são indicadores úteis de inflamação e fatores prognósticos promissores para a doença cardiovascular.^{6,7}

Na SCA, a ativação descontrolada da imunidade inata e adaptativa converge com a ativação plaquetária, resultando na formação de trombos. O índice imunoinflamatório sistêmico (IIS), derivado das contagens de plaquetas, neutrófilos e linfócitos, combina os principais atores dessas vias fisiopatológicas para representar o comprometimento do equilíbrio. Foi descrito pela primeira vez como uma ferramenta prognóstica no carcinoma hepatocelular,⁸ seguido por outros tumores sólidos, como os dos cânceres colorretal, esofágico e cervical.⁹ Demonstrou-se que o IIS é um melhor preditor de sobrevida do que outros índices hematológicos, como a RNL ou a RPL em malignidades.⁹ Recentemente, Yang et al.¹⁰ revelaram ainda que o IIS é um melhor preditor de eventos cardiovasculares maiores do que fatores de risco cardiovascular bem conhecidos em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP). Este estudo, portanto, teve como objetivo explorar a associação do IIS na admissão com a carga aterosclerótica e desfechos clínicos iniciais para identificar pacientes de alto risco com SCA.

Métodos

Após a aprovação do comitê de ética local (2019/28/02/12), foram avaliados retrospectivamente pacientes com SCA que visitaram o pronto-socorro e foram tratados com angiografia

coronariana entre janeiro de 2018 e janeiro de 2019. Foram identificados 520 pacientes consecutivos diagnosticados com SCA — ou seja, angina pectoris instável (API), infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) e infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) — com base em suas características eletrocardiográficas, clínicas e laboratoriais.^{11,12} Pacientes com altas concentrações de troponina devido a uma doença diferente da SCA, com doença inflamatória/infecciosa conhecida, em hemodiálise e com diagnóstico de infarto do miocárdio (IM) com artérias coronárias normais, assim como aqueles que não foram submetidos à angiografia coronariana durante a internação inicial não foram incluídos no estudo (Figura 1). A partir dos prontuários médicos de 334 pacientes elegíveis, foram coletadas características demográficas, como idade, gênero e presença de fatores de risco cardiovascular, incluindo hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus (DM). Pacientes previamente submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) não foram incluídos nas análises, pois a associação do IIS com a carga aterosclerótica não pôde ser estratificada nessa população específica. Parâmetros laboratoriais, como hemoglobina, concentração de ureia e creatinina, bem como contagens de neutrófilos, plaquetas e linfócitos, foram determinados na admissão na unidade de emergência. Os desfechos clínicos identificados para avaliação foram carga aterosclerótica, extensão do dano miocárdico, sangramento, insuficiência renal aguda, duração da internação e mortalidade hospitalar.

Para determinar a carga aterosclerótica, angiogramas coronarianos foram avaliados por dois cardiologistas, cegados aos grupos de estudo, que analisaram o número de vasos doentes e os escores SYNTAX (*The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery* — sinergia entre intervenção coronária percutânea com taxus e cirurgia cardíaca). Qualquer artéria coronária epicárdica com 50% ou mais de estenose foi considerada um vaso doente. O escore SYNTAX foi calculado conforme descrito anteriormente.¹³ O máximo de troponina I ultrasensível (hs-cTnI) representou a extensão do dano miocárdico. Sangramento foi definido como uma queda de hemoglobina (Hb) de 3 g/dL ou mais durante a internação. Níveis de creatinina (Cr) foram obtidos durante o período de internação para calcular o aumento em relação ao nível de referência de Cr, sendo que um aumento de >0,3 mg/dL

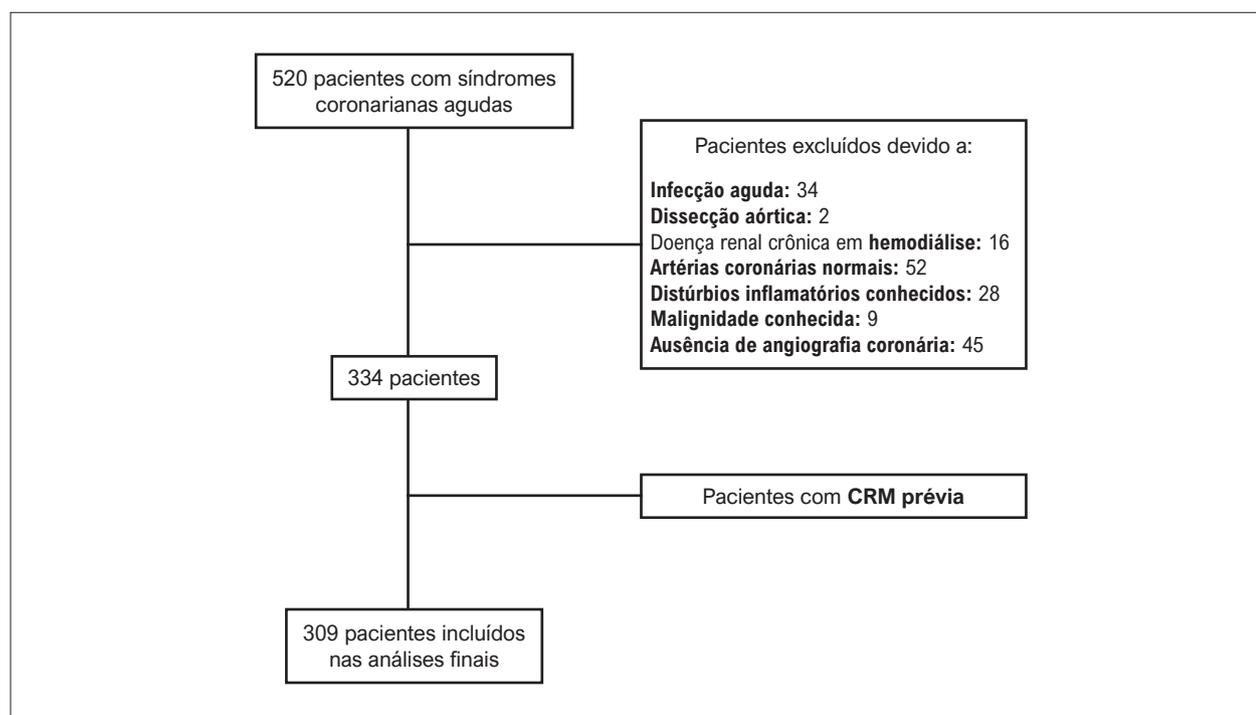


Figura 1 – Fluxograma da seleção de pacientes. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio.

ou 1,5 vez o valor de referência indicou a ocorrência de insuficiência renal aguda. O IIS foi calculado como (plaquetas x neutrófilos/linfócitos), como descrito e estudado anteriormente.⁸ A população do estudo foi estratificada em três grupos com base nos níveis de IIS.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa IBM® SPSS® Statistics para Mac, versão 20 (IBM Corp., Armonk, Nova York). Variáveis contínuas foram apresentadas como média ± desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil); variáveis categóricas foram descritas como número e porcentagens. A distribuição normal foi testada nas variáveis contínuas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os tercís de IIS foram comparados pela análise de variância (ANOVA) de uma via em variáveis com distribuição normal e pelo teste de Kruskal-Wallis em variáveis sem distribuição normal. O teste de Dunn foi utilizado em comparações pareadas não paramétricas se desvios significativos fossem observados no teste de Kruskal-Wallis. No caso de desvios significativos revelados pela ANOVA, a análise post hoc foi planejada para ser realizada utilizando o teste de Tukey ou Tamhane, dependendo da homogeneidade das variâncias. Nenhuma análise post hoc foi feita para variáveis derivadas do IIS. Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado. Utilizou-se o valor de $p=0,017$, ajustado pelo método de Bonferroni, nas comparações pareadas de variáveis categóricas.

A correlação dos índices hematológicos IIS, RNL e RPL com o escore SYNTAX em relação ao tipo de SCA foi testada pelo coeficiente de correlação de postos de Spearman. Com a

definição de cada desfecho clínico como variável dependente, foram realizadas análises de regressão linear e logística. Variáveis com valor de $p \leq 0,2$ nas comparações univariadas foram incluídas no modelo multivariado usando o método *stepwise* para determinar se o IIS foi preditor desse desfecho clínico específico. Todas as suposições necessárias para o uso da análise de regressão linear foram verificadas antes da interpretação dos resultados. Os resultados são apresentados com intervalo de confiança de 95% dentro de [colchetes]. Variáveis de referência como idade, gênero, fatores de risco cardiovascular, Cr, PCR e IIS apresentadas na Tabela 1 foram incluídas nas análises univariadas para determinar possíveis preditores, mas apenas aquelas com valor de $p \leq 0,2$ foram incluídas no modelo multivariado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

As características de referência da população estudada e a comparação dessas características em relação aos tercís de IIS são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferença entre os grupos investigados quanto a fatores de risco cardiovascular, como idade, gênero, DM, hipertensão e dislipidemia. Quando os grupos de IIS foram comparados com relação ao tipo de SCA, pacientes com API tinham maior probabilidade de estarem no tercil mais baixo de IIS, enquanto os com IAMCSST apresentaram maior probabilidade de terem IIS mais elevado. Pacientes com API tinham maior probabilidade de estarem no tercil mais baixo de IIS, enquanto os com IAMCSST apresentaram maior probabilidade de terem IIS mais elevado (Figura 2a). Para identificar a associação entre apresentação clínica e o IIS, o tipo de SCA foi avaliado dentro do espectro do

Tabela 1 – Características de referência e comparação destas características com base nos tercís do índice imunoinflamatório sistêmico

Variável	Total n=309	Tercil 1 do IIS n=103	Tercil 2 do IIS n=103	Tercil 3 do IIS n=103	1 versus 2 Valor de p	2 versus 3 Valor de p	1 versus 3 Valor de p
Idade, anos	64,5±12,1	62,8±11,8	65,1±13,1	65,5±11,2	0,500	1,00	0,306
Gênero feminino, n (%)	82 (26,5)	25 (24,3)	32 (31,1)	25 (24,3)	0,350	0,350	1,00
API, n (%)	53 (17,2)	27 (26,2)	17 (16,5)	9 (8,7)	0,125	0,141	0,002
IAMSSST, n (%)	113 (36,6)	36 (35)	46 (44,7)	31 (30,1)	0,200	0,043	0,552
IAMCSST, n (%)	143 (46,3)	40 (38,8)	40 (38,8)	63 (61,2)	1,00	0,002	0,002
Diabetes mellitus, n (%)	123 (39,8)	36 (35)	40 (38,8)	47 (45,6)	0,665	0,397	0,155
Hipertensão, n (%)	117 (37,9)	43 (41,7)	33 (32)	41 (39,8)	0,194	0,309	0,887
Dislipidemia, n (%)	125 (40,5)	42 (40,8)	36 (35)	47 (45,6)	0,473	0,155	0,574
Hemoglobina, g/dL	13,5±1	13,8±1,8	13,2±1,8	13,3±1,8	0,047	1,00	0,075
Leucócitos, 10 ³ /μL	9,9±2,7	9,1±2,7	9,5±2,3	11,4±2,5	0,571	<0,001	<0,001
Contagem de neutrófilos, 10 ³ /μL	6,8 (3,54)	5,1 (2,37)	6,7 (2,5)	8,8 (3,03)	<0,001	<0,001	<0,001
Contagem de linfócitos, 10 ³ /μL	1,84 (1,1)	2,3 (1,12)	1,8 (0,89)	1,3 (0,75)	<0,001	<0,001	<0,001
Contagem de monócitos, 10 ³ /μL	0,63 (0,36)	0,7 (0,36)	0,6 (0,31)	0,6 (0,39)	0,163	0,893	0,341
Contagem de plaquetas, 10 ³ /μL	238 (96)	207 (75,75)	241 (75,00)	278 (116,75)	0,001	<0,001	<0,001
Proteína C reativa, mg/L	4,55 (8,63)	3,8 (8,1)	4,7 (8,1)	5,4 (10,8)	0,651	0,262	0,271
Ureia, mg/dL	34 (15)	32 (13)	33,5 (15)	36 (17,1)	0,469	0,082	0,038
Creatinina, mg/dL	0,93 (0,32)	0,93 (0,28)	0,91 (0,33)	0,94 (0,38)	0,984	0,694	0,854
IIS	835 (860,09)	462 (194,51)	833 (252,9)	2055 (935,7)	<0,001	<0,001	<0,001

*Os valores de p representam as comparações pareadas dos tercís do índice imunoinflamatório sistêmico dos três grupos de pacientes sem análise post hoc. É importante notar que, de acordo com a correção de Bonferroni, o nível de significância para o valor de p é 0,017 nesta tabela. API: angina pectoris instável; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IIS: índice imunoinflamatório sistêmico.

IIS, indicando que o IIS diferiu significativamente em relação ao tipo de SCA. As comparações pareadas revelaram que o IIS aumentou gradualmente da API para o IAMCSST, sendo a diferença entre eles estatisticamente significativa (Figura 2b). A concentração de hemoglobina, ureia, creatinina e os níveis de PCR foram comparáveis nos subgrupos de IIS.

A Tabela 2 resume os desfechos clínicos nos grupos de IIS. A carga e a complexidade da doença arterial coronariana refletiram-se no número de vasos doentes e no escore SYNTAX de cada paciente, ambos com diferença significativa entre os

grupos de IIS. Houve um número significativamente menor de vasos doentes no tercil mais baixo de IIS em relação a outros grupos de IIS (Figura 3a). Além disso, o escore SYNTAX aumentou substancialmente à medida que o tercil de IIS cresceu (Figura 3b). O nível máximo de troponina — marcador de dano miocárdico — aumentou de acordo com o crescimento do tercil de IIS, sendo as diferenças entre os tercís 1 e 3 e entre os tercís 2 e 3 estatisticamente significativas (Figura 3c). A internação hospitalar foi mais longa em pacientes com IIS mais alto em comparação com os outros dois grupos

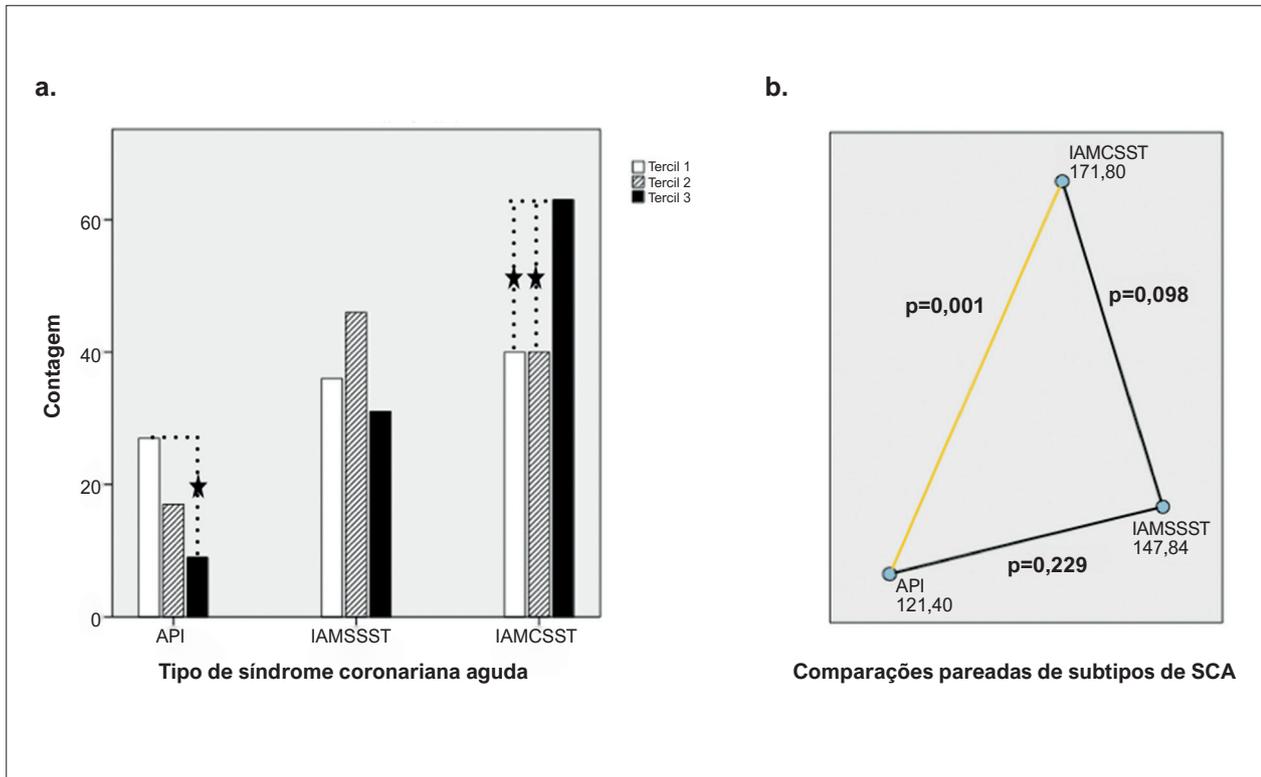


Figura 2 – (a) Comparação dos grupos do índice imunoinflamatório sistêmico em relação ao tipo de síndrome coronariana aguda; (b) comparação do tipo de síndrome coronariana aguda dentro do espectro do índice imunoinflamatório sistêmico. API: angina pectoris instável; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; SCA: síndrome coronariana aguda.

Tabela 2 – Desfechos clínicos em relação aos tercis do índice imunoinflamatório sistêmico

Desfecho	Tercil 1 do IIS n=103	Tercil 2 do IIS n=103	Tercil 3 do IIS n=103	1 versus 2 Valor de p	2 versus 3 Valor de p	1 versus 3 Valor de p
Número de vasos doentes	1 (1)	2 (2)	2 (2)	0,013	1,00	0,011
Carga aterosclerótica ou Escore SYNTAX	9 (11)	14 (11,5)	17,5 (11)	0,022	0,002	<0,001
Extensão do dano miocárdico ou troponina máxima, ng/L	0,94 (2,06)	1,26 (3,61)	3 (4,02)	0,434	0,002	<0,001
Internação, dias	2 (1)	2 (1)	3 (3)	0,709	<0,001	0,026
Sangramento, n (%)	27 (26,2)	22 (21,4)	32 (31,1)	0,257*	0,157*	0,538*
Insuficiência renal aguda, n (%)	18 (17,5)	17 (16,5)	22 (21,4)	1,00*	0,477*	0,598*
Mortalidade hospitalar, n (%)	5 (4,9)	8 (7,8)	9 (8,7)	0,568*	1,00*	0,407*

*É importante notar que, de acordo com a correção de Bonferroni, o nível de significância para o valor de p é 0,017 para variáveis categóricas. IIS: índice imunoinflamatório sistêmico; SYNTAX: The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (sinergia entre intervenção coronária percutânea com taxus e cirurgia cardíaca).

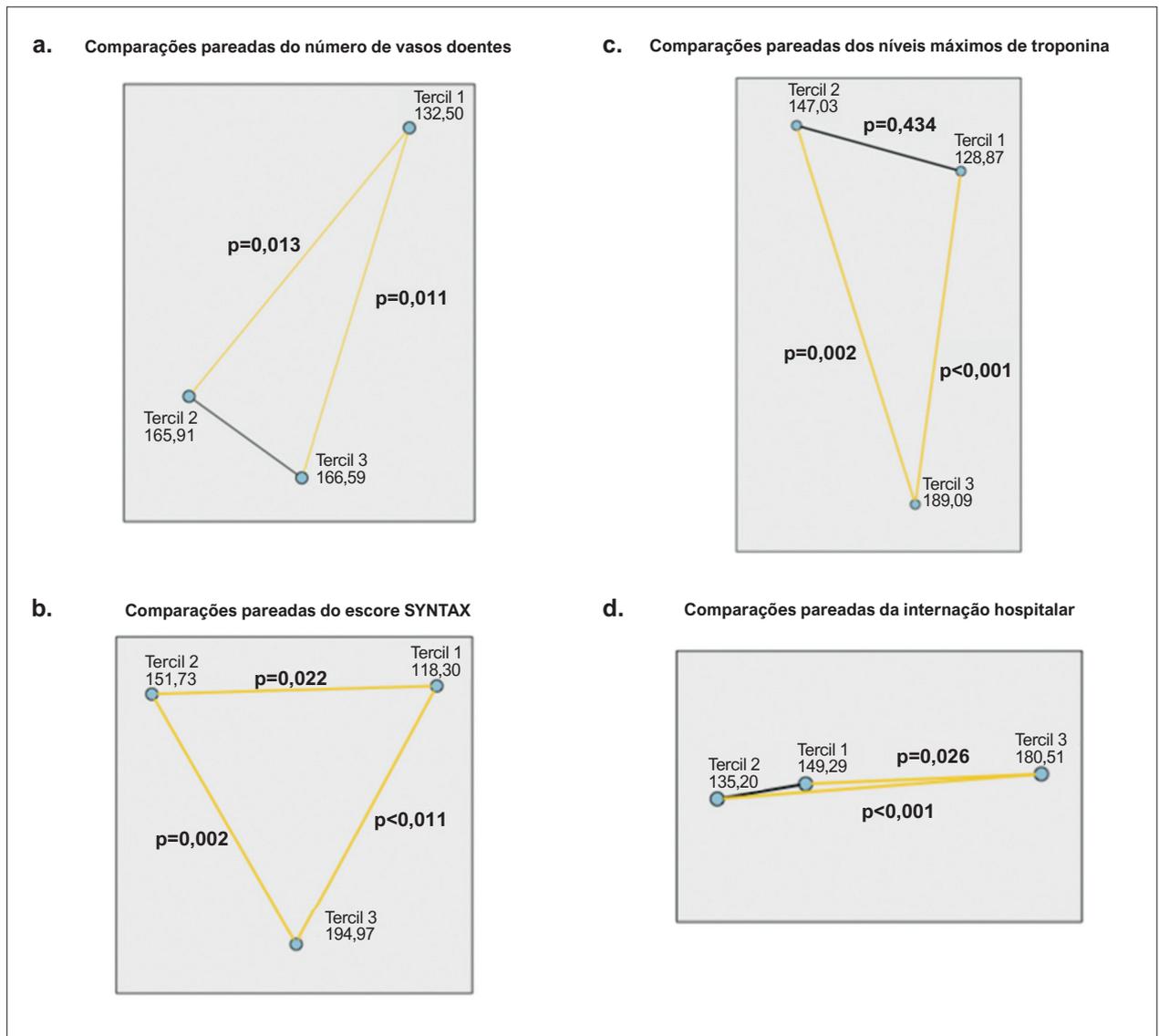


Figura 3 – Comparação pareada dos tercis do índice imunoinflamatório sistêmico em relação a (a) número de vasos doentes; (b) escore SYNTAX; (c) níveis máximos de troponina; (d) internação hospitalar. SYNTAX: The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (sinergia entre intervenção coronária percutânea com taxus e cirurgia cardíaca).

de IIS (Figura 3d). Não houve diferença significativa entre os grupos de IIS em termos de sangramento, insuficiência renal aguda ou mortalidade hospitalar.

Foram avaliadas as correlações dos índices hematológicos IIS, RNL e RPL com o escore SYNTAX quanto ao tipo de SCA (Tabela 3). Em pacientes com API, os índices RNL e RPL não se correlacionaram com o escore SYNTAX; já o IIS apresentou correção positiva com o escore SYNTAX. Em pacientes com IAMSSST, tanto IIS, quanto RNL e RPL foram positivamente correlacionados com o escore SYNTAX. Da mesma forma, todos os três índices apresentaram correlação positiva com o escore SYNTAX em pacientes com IAMCSST.

Os desfechos clínicos testados pelas análises de regressão linear multivariadas foram a carga aterosclerótica (representada pelo escore SYNTAX), a extensão do dano miocárdico

(concentração máxima de troponina) e a duração da internação. A regressão linear revelou que o IIS (β : 0,232 [0,001 a 0,003]; $p < 0,001$), a idade (β : 0,156 [0,019 a 0,165]; $p = 0,014$) e a DM (β : 0,165 [0,935 a 4,42]; $p = 0,003$) foram preditores significativos do escore SYNTAX. Os preditores independentes da extensão do dano miocárdico foram o IIS (β : 0,152 [0 a 0,001]; $p = 0,005$); o gênero feminino (β : -1,147 [-1,801 a -0,271]; $p = 0,008$) e a DM (β : 0,142 [0,197 a 1,557]; $p = 0,012$). De forma semelhante, os preditores independentes de duração da internação foram o IIS (β : 0,168 [0,0 a 0,001]; $p = 0,003$) e a DM (β : 0,124 [0,095 a 1,74]; $p = 0,029$).

Os desfechos clínicos testados pelas análises de regressão logística foram sangramento e mortalidade hospitalar. A regressão logística binária indicou que um preditor independente de sangramento foi o valor de referência da

Tabela 3 – Correlação do escore SYNTAX com o índice imunoinflamatório sistêmico, relação neutrófilos-linfócitos e relação plaquetas-linfócitos em relação ao tipo de síndrome coronariana aguda

		IIS		RNL		RPL	
		r _s	p	r _s	p	r _s	p
API	SYNTAX	0,300	0,031	0,266	0,054	0,145	0,299
IAMSSST	SYNTAX	0,345	<0,001	0,236	0,011	0,183	0,045
IAMCSST	SYNTAX	0,471	<0,001	0,456	<0,001	0,387	<0,001

IIS: índice imunoinflamatório sistêmico; RNL: relação neutrófilos-linfócitos; RPL: relação plaquetas-linfócitos; API: angina pectoris instável; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; SYNTAX: The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (sinergia entre intervenção coronária percutânea com taxus e cirurgia cardíaca).

hemoglobina (*odds ratio* — OR: 1,29 [1,09 a 1,52]; p=0,002). Para mortalidade hospitalar, somente a idade (OR: 1,09 [1,035 a 1,155]; p=0,001) e a Cr de referência (OR: 4,6 [1,137 a 18,787]; p=0,032) foram preditores. O IIS não foi preditor de nenhum dos desfechos.

Discussão

Nessa coorte retrospectiva de pacientes com SCA, demonstrou-se que um simples índice hematológico derivado da contagem de neutrófilos, linfócitos e plaquetas na admissão pode ser utilizado para extrapolar a carga aterosclerótica, a extensão do dano miocárdico e a duração da internação hospitalar, independentemente dos fatores de risco cardiovascular tradicionais e marcadores inflamatórios, como a PCR. A correlação do IIS com o escore SYNTAX persistiu em pacientes com SCA, independentemente da presença ou ausência de necrose. Esse achado sugere que o IIS pode potencialmente ser usado para identificar indivíduos de alto risco com SCA já na admissão.

A mortalidade e a morbidade em eventos cardiovasculares são multifatoriais e resultam de uma confluência de diferentes vias fisiopatológicas, nas quais a inflamação desempenha um papel central.¹ Embora a inflamação sistêmica grave seja um indicador estabelecido de mortalidade na SCA, nenhum biomarcador inflamatório único é capaz de orientar o tratamento do risco cardiovascular.¹⁴ Mesmo a PCR, cujo papel na inflamação e na aterosclerose está bem estabelecido, só consegue prever eventos cardiovasculares moderadamente.¹⁵ Vários índices hematológicos, como a RNL e a RPL, têm sido propostos para representar a resposta inflamatória precoce na SCA com significância prognóstica.¹⁶ No entanto, a inflamação é um processo contínuo e evidências revelam que um grande número de citocinas circulantes diminuem após um evento agudo, com persistência de altas concentrações de algumas citocinas, como a interleucina-6 no início do período pós-IM.¹⁷

Entre os subtipos de leucócitos, os neutrófilos são os principais elementos da primeira linha de defesa não específica. A contagem de neutrófilos é um fator prognóstico bem definido na doença cardiovascular, particularmente em pacientes com SCA.^{18,19} Os linfócitos, por outro lado, fazem parte da imunidade adaptativa, que alivia a inflamação por meio dos subtipos B₁, T-auxiliar₂ e T-regulador.^{1,20} A contagem de linfócitos diminui secundária aos hormônios

de estresse agudo após o IM.²¹ Estudos clínicos também estabeleceram a associação da baixa contagem de linfócitos com o aumento da mortalidade hospitalar.²¹ Assim, uma RNL alta está relacionada a piores desfechos clínicos, tanto em pacientes com SCA quanto em portadores de DAC estável submetidos à ICP.^{6,7} A RNL também mostrou estar associada à gravidade e à complexidade da DAC, representada pelo escore SYNTAX.⁶

Com base em evidências que demonstram uma interação leucócitos-plaquetas próxima na trombose desencadeada por inflamação, Choi et al.²² combinaram a RNL com o volume plaquetário médio e revelaram que a adição de um índice relacionado a plaquetas melhora a predição de futuros eventos cardíacos, especialmente em pacientes com SCA. Çiçek et al.⁷ também demonstraram que uma combinação de RNL e RPL aumentou o poder de prever um prognóstico pior a curto e longo prazo comparado ao uso isolado destes marcadores em pacientes submetidos à ICP primária. Neste estudo, especulou-se que um índice que combinasse RNL e RPL representaria melhor o estado inflamatório-trombótico dos pacientes no período peri-IM.

Há poucos dados sobre o valor do IIS em doenças cardiovasculares. Yang et al.¹⁰ avaliaram o papel do IIS em pacientes submetidos à ICP e identificaram que, em um seguimento de 54,6±35,1 meses, o IIS foi um melhor preditor de eventos cardíacos maiores, como morte cardiovascular, IM não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, do que fatores de risco cardiovascular tradicionais. Eles sugeriram que a inflamação quantificada pelo IIS representou os piores desfechos clínicos. No entanto, eles não reportaram a associação do IIS com a complexidade da DAC. Pela primeira vez na literatura, demonstrou-se que o IIS apresenta uma associação independente com o escore SYNTAX, independentemente da PCR e de outros fatores de risco cardiovascular conhecidos. Este achado também explica os resultados de Yang et al.,¹⁰ uma vez que pacientes com IIS e escores SYNTAX mais elevados são mais propensos a eventos cardiovasculares futuros.

Neste trabalho, foi interessante encontrar uma correlação positiva entre o IIS e o escore SYNTAX em todos os subtipos de SCA. Dentre os três índices hematológicos, ou seja, RNL, RPL e IIS, somente o IIS foi correlacionado com o escore SYNTAX em pacientes com API sem necrose miocárdica grave. Estudos sobre SCA mostrando a relação da RNL e da RPL com

a carga aterosclerótica foram conduzidos principalmente com pacientes com IAMSSST ou IAMCSST com necrose miocárdica grave e concentrações de troponina significativamente elevadas.^{23,24} Além disso, o IIS foi profundamente influenciado pelo tipo de SCA, com IIS substancialmente mais elevado em pacientes com IAMCSST e mais baixo em pacientes com API. Esses achados sugerem que, ao contrário da simples percepção que considera o IIS como resultado do pico inflamatório por volta da ocorrência da SCA, o IIS reflete o processo aterosclerótico interligado de referência, propenso a complicações.

O IIS foi relacionado com a extensão do dano miocárdico e essa relação provavelmente se deu por meio do tipo de SCA, com valores mais elevados de IIS em pacientes com IAMCSST. Este achado está de acordo com estudos anteriores, cujos resultados demonstraram que, na ausência de necrose, a correlação da contagem de leucócitos com a mortalidade diminuiu.^{25,26} Núñez et al.²⁶ encontraram uma associação mais fraca entre leucócitos e o IAMSSST comparado ao IAMCSST e especularam que quanto maior a extensão da necrose, maior a resposta dos leucócitos. Os resultados da presente pesquisa sugerem que o IIS, que integra a contagem plaquetária às contagens de leucócitos, pode definir melhor a inflamação residual contínua do que outros índices hematológicos, mesmo na ausência de necrose.

Neste estudo, o IIS foi um preditor de duração da internação hospitalar em pacientes com SCA. O aumento dos valores de IIS representa pacientes de alto risco com escore SYNTAX elevado e dano miocárdico grave, explicando o atendimento hospitalar mais longo. Esta investigação não encontrou associação entre IIS e mortalidade hospitalar, o que pode estar atribuído ao tratamento precoce com intervenção percutânea primária e o tempo de internação relativamente curto.

Limitações do estudo

Este estudo apresenta diversas limitações relativas à natureza retrospectiva de seu delineamento e à falta de dados de seguimento. A seleção da amostra foi elaborada, pois tentou-se excluir todos os pacientes com infecção ativa ou condição inflamatória, diminuindo assim o número de participantes. Ademais, não foram incluídos pacientes com CRM prévia, já que a carga aterosclerótica não poderia ser determinada pelo número de vasos doentes ou pelo escore SYNTAX nestes indivíduos. Outra limitação do presente estudo foi não incluir nas análises a medicação de referência da população estudada.

Referências

1. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its Resolution as Determinants of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res*. 2014;114(12):1867-79. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699.
2. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):1-11. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.064.
3. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, et al. Trends in Long-term Prognosis After Acute Coronary Syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3):274-80. doi: 10.1177/2047487316679522.
4. Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Bao W, Libby P, et al. Inflammatory Biomarkers, Death, and Recurrent Nonfatal Coronary Events After an Acute Coronary Syndrome in the MIRACL Study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e003103. doi: 10.1161/JAHA.112.003103.
5. Crea F, Liuzzo G. Anti-inflammatory Treatment of Acute Coronary Syndromes: The Need for Precision Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(30):2414-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehw207.

Conclusões

O equilíbrio imune, inflamatório e trombótico é fundamental na patogênese da SCA. Dada sua associação distinta com o escore SYNTAX, a extensão do dano miocárdico e a duração da internação, o IIS pode ser potencialmente usado para identificar pacientes de alto risco por meio de uma abordagem prontamente disponível e de baixo custo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Demet Ozkaramanli Gur, Muhammet Mucip Efe, Seref Alpsoy, Nurullah Uslu, Aliye Çelikkol, Ozcan Gur; Obtenção de dados: Demet Ozkaramanli Gur, Muhammet Mucip Efe, Seref Alpsoy, Aydın Akyüz, Nurullah Uslu, Aliye Çelikkol; Análise e interpretação dos dados: Demet Ozkaramanli Gur, Muhammet Mucip Efe, Seref Alpsoy, Aydın Akyüz, Nurullah Uslu, Aliye Çelikkol, Ozcan Gur; Análise estatística: Demet Ozkaramanli Gur, Muhammet Mucip Efe, Aydın Akyüz, Nurullah Uslu. Obtenção de financiamento: Demet Ozkaramanli Gur; Redação do manuscrito: Demet Ozkaramanli Gur, Ozcan Gur; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Demet Ozkaramanli Gur, Seref Alpsoy, Aydın Akyüz, Aliye Çelikkol, Ozcan Gur.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Ethical Review Board of Namik Kemal University Faculty of Medicine sob o número de protocolo 2019/28/02/12. 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.

6. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers*. 2017;2017:3041565. doi: 10.1155/2017/3041565.
7. Çiçek G, Açıkgöz SK, Bozbay M, Altay S, Uğur M, Uluganyan M, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-lymphocyte Ratio Combination can Predict Prognosis in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology*. 2015;66(5):441-7. doi: 10.1177/0003319714535970.
8. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic Immune-inflammation Index Predicts Prognosis of Patients After Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
9. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic Role of Systemic Immune-inflammation Index in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(43):75381-8. doi: 10.18632/oncotarget.18856.
10. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic Immune-inflammation Index (SII) Predicted Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230.
11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation: The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
12. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
13. Franzone A, Taniwaki M, Rigamonti F, Heg D, Piccolo R, Roffi M, et al. Angiographic Complexity of Coronary Artery Disease According to SYNTAX Score and Clinical Outcomes After Revascularisation with Newer-generation Drug-eluting Stents: A Substudy of the BIOSCIENCE Trial. *EuroIntervention*. 2016;12(5):595-604. doi: 10.4244/EIJV12I5A99.
14. González-Pacheco H, Bojalil R, Amezcu-Guerra LM, Sandoval J, Eid-Lidt G, Arias-Mendoza A, et al. Derivation and Validation of a Simple Inflammation-based Risk Score System for Predicting in-hospital Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients. *J Cardiol*. 2019;73(5):416-24. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.11.010.
15. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, Blankstein R, Rivera JJ, Agatston A, et al. Associations between C-reactive protein, Coronary Artery Calcium, and Cardiovascular Events: Implications for the JUPITER Population from MESA, A Population-based Cohort Study. *Lancet*. 2011;378(9792):684-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60784-8.
16. Acet H, Ertuş F, Akil MA, Özyurtlu F, Polat N, Bilik MZ, et al. Relationship Between Hematologic Indices and Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(1):60-8. doi: 10.1177/1076029614533145.
17. Coste MER, França CN, Izar MC, Teixeira D, Ishimura ME, Longo-Maugeri I, et al. Early Changes in Circulating Interleukins and Residual Inflammatory Risk After Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(6):1104-11. doi: 10.36660/abc.20190567.
18. Distelmaier K, Winter MP, Dragschitz F, Redwan B, Mangold A, Gleiss A, et al. Prognostic Value of Culprit Site Neutrophils in Acute Coronary Syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(3):257-65. doi: 10.1111/eci.12228.
19. Karabinos I, Koulouris S, Kranidis A, Pastromas S, Exadaktylos N, Kalofoutis A. Neutrophil Count on Admission Predicts Major in-hospital Events in Patients with a Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol*. 2009;32(10):561-8. doi: 10.1002/clc.20624.
20. Hedrick CC. Lymphocytes in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):253-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.305144.
21. Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M. Leukocytes and Coronary Heart Disease. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):1-6. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00164-3.
22. Choi DH, Kobayashi Y, Nishi T, Kim HK, Ki YJ, Kim SS, et al. Combination of Mean Platelet Volume and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Long-Term Major Adverse Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology*. 2019;70(4):345-51. doi: 10.1177/0003319718768658.
23. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, Duran M, Ergun G, Acikgoz SK, et al. Association of Platelet-to-lymphocyte Ratio with Severity and Complexity of Coronary Artery Disease in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):972-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.005.
24. Altun B, Turkon H, Tasolar H, Begü H, Altun M, Temiz A, et al. The Relationship Between High-sensitive Troponin T, Neutrophil Lymphocyte Ratio and SYNTAX Score. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(2):108-15. doi: 10.3109/00365513.2013.860619.
25. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, Bodí V, Llàcer A. Prognostic Value of Leukocytosis in Acute Coronary Syndromes: The Cinderella of the Inflammatory Markers. *Curr Med Chem*. 2006;13(18):2113-8. doi: 10.2174/09298670677935221.
26. Núñez J, Fàcila L, Llàcer A, Sanchis J, Bodí V, Bertomeu V, et al. Prognostic Value of White Blood Cell Count in Acute Myocardial Infarction: Long-term Mortality. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(6):631-9.



Existem Maneiras Alternativas para Estimar a Atividade Inflamatória Aterosclerótica de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda?

Are There Alternative Ways to Estimate Atherosclerotic Inflammatory Activity in Patients with Acute Coronary Syndrome?

Alexandre de Matos Soeiro^{1,2} 

Instituto do Coração, Universidade de São Paulo - Unidade de Emergência,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital BP Mirante,² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Índice Imunoinflamatório Sistêmico como Determinante de Carga Aterosclerótica e Pacientes de Alto Risco com Síndromes Coronarianas Agudas

O tema da inflamação presente no processo aterosclerótico vem sendo alvo de inúmeras pesquisas há anos. Definitivamente, a aterosclerose é uma doença inflamatória, uma vez que o acúmulo de leucócitos no subendotélio é um dos primeiros processos que ocorrem na formação da placa. Posteriormente, outras células inflamatórias (monócitos, macrófagos, células dendríticas, linfócitos e mastócitos) participam continuamente desde a formação da “estria gordurosa”, até a ocorrência do evento coronariano agudo.¹⁻³

A ação orquestrada de todos os sinais pró-inflamatórios que existem na placa não só aumenta a inflamação, como também afeta diretamente os elementos estruturais que suportam sua estabilidade mecânica. Uma variedade de mensageiros pró-inflamatórios são liberados por células endoteliais imunológicas e vasculares, ativando citocinas, quimiocinas, compostos lipídicos bioativos e moléculas de adesão que mantêm e aceleram a inflamação e o desenvolvimento local de lesões ateroscleróticas.^{4,5}

Dentre todos os marcadores inflamatórios relacionados à aterosclerose, a proteína-C reativa (PCR) tem sido a mais utilizada na prática clínica. Níveis de PCR podem muitas vezes fornecer informações úteis para diagnosticar, tratar e monitorar pacientes com aterosclerose, e confirmar as respostas do paciente a vários fatores estimulantes. Alguns estudos apontam que a PCR se liga ao LDL e está presente nas placas ateroscleróticas. A PCR não está normalmente presente na parede do vaso saudável, mas torna-se detectável nos estágios iniciais da aterogênese e se acumula durante a progressão da aterosclerose. A PCR é considerada um preditor de eventos cardiovasculares futuros, e na população geral os níveis de PCR são capazes

de prever o risco de forma independente de mortalidade cardiovascular.⁴

Além da PCR, outros marcadores clássicos foram estudados e apresentam relação direta com o processo aterosclerótico. Dentre eles, destacam-se a interleucina-6, interleucina-1, moléculas de adesão (P-selectina, L-selectina, ICAM-1, VCAM-1 e PECAM-1) e metaloproteínases (MMPs).^{4,6,7} Atualmente discute-se o papel de células mortas em apoptose, anticorpos contra fosfolípidos, proteínas *heat shock*, infecções na placa (*Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Helicobacter pylori* e Citomegalovírus).⁶

Apesar da enorme extensão de dados na literatura, a maioria dos estudos explora apenas a doença aterosclerótica crônica. Em pacientes com síndromes coronarianas agudas, as informações são escassas. No estudo apresentado, os autores avaliaram o índice imunoinflamatório sistêmico (IIS) como um marcador prognóstico em quadros agudos. Dito índice, representado pela relação entre plaquetas x neutrófilos/contagem de linfócitos, foi aplicado em 309 pacientes e correlacionado com a carga aterosclerótica e complicações hospitalares. Os neutrófilos classicamente estão relacionados a processos inflamatórios agudos e seu aumento expressivo possivelmente eleva o IIS em quadros mais graves. De fato, IIS mais elevados foram observados em pacientes com maior tempo de internação, com escore Syntax mais elevado, com maiores valores de troponina e com síndrome coronariana aguda com supradesnível de ST. Portanto, trata-se de um índice de fácil reprodutibilidade e que pode alertar para maior atividade inflamatória no processo aterosclerótico agudo vigente, refletindo gravidade.⁸

Apesar da atividade inflamatória da aterosclerose ser bem descrita, terapias anti-inflamatórias capazes de atingir a inflamação ainda estão faltando no arsenal do médico. A maioria dos ensaios clínicos de ‘anti-inflamatórios’ foram negativos, embora o estudo CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) utilizando canakinumab provou que bloquear a via da interleucina-1 β pode reduzir eventos cardiovasculares.⁹ Alvos mais novos são necessários e a genética pode auxiliar na resolução desse problema.¹

Palavras-chave

Aterosclerose/prevenção e controle, Placa Aterosclerótica, tratamento farmacológico, Inflamação/sangue; Inflamação/tratamento farmacológico, Síndrome Coronariana Aguda, Agentes Anti-Inflamatórios/uso terapêutico

Correspondência: Alexandre de Matos Soeiro •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 09541-001, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: alexandre.soeiro@bol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220492>

Referências

1. Fava C, Montagnana M. Atherosclerosis Is na Inflammatory Disease which Lacks a Common Anti-inflammatory Therapy: How Human Genetics Can Help to This Issue. A Narrative Review. *Front Pharmacol*. 2018 Feb 06;9:55. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00055>
2. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond)*. 2018 Jun 21;132(12):1243-52. DOI: 10.1042/CS20180306
3. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009 Jun;6(6):399-409. doi: 10.1038/nrcardio.2009.55.
4. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018 Aug 23;8(3):80. doi: 10.3390/biom8030080
5. Sterpetti AV. Inflammatory Cytokines and Atherosclerotic Plaque Progression. Therapeutic Implications. *Curr Atheroscler Rep*. 2020 Oct 6;22(12):75. doi: 10.1007/s11883-020-00891-3.
6. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013 May 1;11:117. doi: 10.1186/1741-7015-11-117.
7. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol*. 2019 Jan;73(1):22-27. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010.
8. Gur DO, Efe MM, Alpsoy S, Akyüz A, Uslu N, Çelikkol A, et al. Systemic Immune-Inflammatory Index as a Determinant of Atherosclerotic Burden and High-Risk Patients with Acute Coronary Syndromes. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(3):382-390.
9. Ruparelia N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: what is on the horizon? *Heart*. 2020 Jan;106(1):80-5. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314230



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

O Valor Preditivo do Escore CHA₂DS₂-VASc no Escore Syntax Residual em Pacientes com Infarto do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST

The Predictive Value of CHA₂DS₂-VASc Score on Residual Syntax Score in Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction

Ali Kemal Kalkan,¹ Serkan Kahraman,¹ Yalcin Avci,¹ Umit Bulut,¹ Recep Gulmez,¹ Ayse Beril Turkyilmaz,¹ Mehmet Erturk¹

University of Health Sciences, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, Training and Research Hospital,¹ Istanbul – Turquia

Resumo

Fundamento: O escore CHA₂DS₂-VASc está associado a desfechos clínicos adversos em pacientes com doença cardiovascular. O escore Syntax residual (residual Syntax score — rSS) é uma ferramenta de pontuação que tem valor prognóstico em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST).

Objetivos: Este estudo objetivou investigar o valor preditivo do escore CHA₂DS₂-VASc para o rSS em pacientes com IAMCSST.

Métodos: Foram avaliados 688 pacientes consecutivos com IAMCSST submetidos à intervenção coronária percutânea. Além do escore CHA₂DS₂-VASc, variáveis demográficas e clínicas de referência foram analisadas. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1 – indivíduos com rSS até 8 (509 pacientes); grupo 2 – aqueles com rSS acima de 8 (179 pacientes). Valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: O escore CHA₂DS₂-VASc foi maior no grupo 2 [1 (0–2); 1 (1–3), $p < 0,001$] comparado ao grupo 1. A incidência de hipertensão [151 (29,7%); 73 (40,8%), $p = 0,006$], idade ≥ 75 anos [18 (3,5%); 21 (11,7%), $p < 0,001$], diabetes mellitus [85 (16,7%); 50 (27,9%), $p = 0,001$] e doença vascular [12 (2,4%); 11 (6,1%), $p = 0,029$] foi maior no grupo 2. Na análise de regressão logística multivariada, o escore CHA₂DS₂-VASc (odds ratio — OR=1,355; intervalo de confiança de 95% — IC95%=1,171–1,568; $p < 0,001$), idade ≥ 75 anos [OR=3,218; IC95%=1,645–6,295; $p = 0,001$] e diabetes mellitus [OR=1,670; IC95%=1,091–2,557; $p = 0,018$] foram preditores independentes de rSS elevado. A análise da curva receiver-operating characteristic demonstrou o bom valor preditivo do escore CHA₂DS₂-VASc para rSS elevado com valor de corte de 1,5 (área sob a curva/area under the curve — AUC= 0,611, IC95%=0,562–0,659, $p < 0,001$).

Conclusões: O escore CHA₂DS₂-VASc tem valor preditivo para rSS em pacientes com IAMCSST. Além disso, o escore CHA₂DS₂-VASc foi um preditor independente de rSS mais alto.

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Intervenção Coronária Percutânea; Fibrilação Atrial.

Abstract

Background: The CHA₂DS₂-VASc score is associated with adverse clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. The residual Syntax score (rSS) is a scoring tool which has prognostic value in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Objectives: Our aim in this study is to investigate the predictive value of the CHA₂DS₂-VASc score on rSS in STEMI patients.

Methods: A total of 688 consecutive patients with STEMI undergoing percutaneous coronary intervention were evaluated. Baseline demographic and clinical variables besides the CHA₂DS₂-VASc score were assessed. The patients were divided into two groups; patients with rSS of 8 or below as group 1 (509 patients) and more than 8 as group 2 (179 patients). A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: The CHA₂DS₂-VASc score was higher in group 2 [1 (0–2); 1 (1–3), $p < 0,001$] compared to group 1. The incidence of hypertension [151 (29.7%); 73 (40.8%), $p = 0.006$], patients ≥ 75 years [18 (3.5%); 21 (11.7%), $p < 0,001$], diabetes mellitus [85 (16.7%); 50 (27.9%), $p = 0,001$] and vascular disease [12 (2.4%); 11 (6.1%), $p = 0,029$] were higher in group 2. In multivariate logistic regression analysis, the CHA₂DS₂-VASc score (OR=1.355; 95%CI=1.171-1.568; $p < 0,001$), age ≥ 75 years [OR=3.218; 95%CI=1.645-6.295; $p = 0,001$] and diabetes mellitus [OR=1.670; 95%CI=1.091-2.557; $p = 0,018$] were independent predictors of high rSS. The receiver-operating characteristic curve analysis demonstrated that the CHA₂DS₂-VASc score had good predictive value for high rSS with a cut-off value of 1.5 (area under curve (AUC): 0.611, 95% confidence interval (CI):0.562-0.659, $p < 0,001$).

Correspondência: Serkan Kahraman •

University of Health Sciences, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, Training and Research Hospital, Department of Cardiology - İstasyon Mah. Turgut Özal Bulvarı No:11 Küçükçekmece, Istanbul – Turquia

E-mail: serkankahraman_86@outlook.com

Artigo recebido 07/08/2021, revisado em 11/12/2021, aceito em 26/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210670>

Conclusions: The CHA₂DS₂-VASC score has a predictive value on rSS in patients with STEMI. The CHA₂DS₂-VASC score was also an independent predictor of higher rSS.

Keywords: ST Elevation Myocardial Infarction. Percutaneous Coronary Intervention. Atrial Fibrillation.

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

Introdução

O infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) ainda é a principal causa de aumento das taxas de morbidade e mortalidade em doenças cardiovasculares.¹ Por esse motivo, os determinantes prognósticos de eventos cardiovasculares adversos nessa população são estudados em diversos ensaios randomizados e registros clínicos. A gravidade da doença arterial coronariana está relacionada com a maior carga aterosclerótica coronariana, resultando em um pior prognóstico, especialmente em pacientes com IAMCSST.²

O escore Syntax residual (*residual Syntax score* — rSS) é um sistema de pontuação que reflete a aterosclerose coronariana obstrutiva após a realização de intervenção coronária percutânea (ICP) da lesão culpada. Demonstrou-se que o aumento do rSS (>8) teve valor prognóstico para o infarto do miocárdio (IM) e para mortalidade em 1 ano em pacientes com síndrome coronariana aguda de alto risco.²

A doença arterial coronariana pode surgir acompanhada de várias comorbidades. Idade, gênero, hipertensão e diabetes mellitus são alguns dos fatores de risco relacionados à evolução da aterosclerose coronariana.³ A maioria dos pacientes com doença arterial coronariana apresenta pelo menos um de seus fatores de risco, ou ainda uma combinação desses fatores, resultando em aumento da carga aterosclerótica coronariana.^{4,5}

O escore CHA₂DS₂-VASC é descrito primeiramente para determinar a atividade aterotrombótica na fibrilação atrial.⁶ Estudos anteriores revelaram que o escore CHA₂DS₂-VASC estava associado a desfechos clínicos adversos em pacientes com doença cardiovascular. O escore CHA₂DS₂-VASC foi associado à gravidade da doença arterial coronariana⁷ e à mortalidade por todas as causas em pacientes com IAMCSST.⁸ Contudo, até onde sabemos, a relação entre o escore CHA₂DS₂-VASC e o rSS ainda não foi estudada. Este estudo objetivou investigar o valor preditivo do escore CHA₂DS₂-VASC para o rSS em pacientes com IAMCSST.

Métodos

Seiscentos e oitenta e oito (688) pacientes consecutivos com IAMCSST submetidos à ICP entre 2017 e 2020 foram incluídos neste estudo observacional retrospectivo.

Os critérios de inclusão foram: (A) dor torácica típica por mais de 20 minutos, (b) supradesnivelamento do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas e (c) tratamento com ICP primária. Foram excluídos do estudo pacientes tratados apenas com terapia médica ou submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Além disso, pacientes com histórico de revascularização coronariana com intervenção percutânea ou cirúrgica também foram excluídos da pesquisa.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local do Istanbul Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital em maio de 2020 (nº 2020/28).

Parâmetros demográficos e clínicos foram coletados do banco de dados do hospital. Foram realizadas análises bioquímicas, incluindo hemograma completo, creatinina sérica, glicose, colesterol e eletrólitos. Parâmetros clínicos do escore CHA₂DS₂-VASC foram avaliados.

Insuficiência cardíaca congestiva foi definida como sinal ou sintoma de insuficiência cardíaca ou evidência objetiva de fração de ejeção reduzida (<40%). A hipertensão foi estabelecida como pressão arterial de repouso >140/90 mmHg em pelo menos duas ocasiões ou tratamento com anti-hipertensivos. A diabetes mellitus foi caracterizada como glicemia de jejum de pelo menos 8 horas >125 mg/dL ou uso prévio de antidiabético oral e/ou insulino terapia. A doença vascular foi definida como histórico prévio de IM, doença arterial periférica ou placa aórtica. Além disso, o índice de IAMCSST não foi incluído neste sistema de pontuação.

Angiografia coronariana e ICP foram realizadas imediatamente por meio de acesso femoral ou radial em cada paciente. Dois cardiologistas independentes e experientes avaliaram as imagens angiográficas coronarianas individualmente para calcular a gravidade da doença arterial coronariana.

O rSS foi determinado com base na obstrução residual da artéria coronária após a realização da ICP da lesão culpada. Primeiro, as artérias coronárias foram definidas como 16 segmentos separados. Cada segmento foi avaliado e segmentos com pelo menos 50% de estenose luminal e 1,5 mm de diâmetro foram analisados. Alguns aspectos determinantes também foram examinados, como um fator de ponderação correspondente pré-especificado para cada segmento, calcificação e comprimento da lesão.

A calculadora do escore Syntax (www.syntaxscore.com) foi usada para obter o rSS de cada paciente. Em seguida, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com seus valores de rSS — pontuação até 8: grupo de rSS baixo (grupo 1); pontuação acima de 8: grupo de rSS elevado (grupo 2).

Análise estatística

A análise estatística foi feita no programa Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics para Windows, IBM Corp., Armonk, Nova York, EUA). Os testes qui-quadrado de Pearson, qui-quadrado com correção de continuidade e exato de Fisher foram realizados para variáveis categóricas, quando necessário. A adequação à distribuição normal foi analisada com o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Utilizou-se “média±desvio padrão” para variáveis com distribuição normal, “mediana (percentis 25–75)” para variáveis sem distribuição normal e “n (%)” para variáveis categóricas. As análises foram realizadas com o teste *t* para amostras independentes para comparar variáveis quantitativas com distribuição normal, enquanto o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar as médias entre grupos sem distribuição normal.

A análise de Spearman foi utilizada para avaliar a correlação entre o escore CHA₂DS₂-VASc e o rSS. Foram empregadas análises de regressão logística univariada e multivariada para avaliar preditores independentes de rSS elevado.

Foi realizada uma análise da curva *receiver-operating characteristic* (ROC) para determinar o valor ideal do escore CHA₂DS₂-VASc para indicar rSS elevado em termos de sensibilidade e especificidade. Valores *p*<0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Neste estudo, foram avaliados 688 pacientes consecutivos com IAMCSST submetidos a ICP primária. Destes, 509 tinham rSS baixo (grupo 1) e 179 tinham rSS elevado (grupo 2). A Tabela 1 apresenta as variáveis demográficas e clínicas de referência de todo o grupo de estudo. Não houve diferença

entre os dois grupos em termos de gênero, tabagismo, histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica, fração de ejeção, creatinina, leucócitos, plaquetas, colesterol total, colesterol da lipoproteína de baixa densidade, colesterol da lipoproteína de alta densidade e triglicérides.

A idade média do grupo 2 foi maior que a do grupo 1. A incidência de dislipidemia foi menor no grupo 1. O grupo 2 apresentou níveis menores de hemoglobina e maiores de glicose. Com relação ao vaso culpado, a incidência da artéria descendente anterior esquerda foi maior no grupo 1, enquanto a da artéria coronária direita (ACD) foi maior no grupo 2. O valor mediano do escore CHA₂DS₂-VASc foi mais alto nos pacientes com rSS elevado em comparação aos pacientes com rSS baixo.

A Tabela 2 traz a comparação das variáveis no sistema do escore CHA₂DS₂-VASc entre os grupos. Não houve diferença na incidência de insuficiência cardíaca congestiva, histórico de acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório ou tromboembolismo, idade (65–74 anos) e gênero entre os grupos. A incidência de hipertensão, idade ≥75 anos, diabetes mellitus e doença vascular foi maior no grupo 2 em relação ao grupo 1. Além disso, o número de pacientes com escore CHA₂DS₂-VASc de 0 foi mais alto no grupo 1, enquanto o número de pacientes com escore CHA₂DS₂-VASc de 4 e 5 foi maior no grupo 2 (Tabela 3).

Tabela 1 – Variáveis demográficas e clínicas de referência dos pacientes

	Grupo de rSS baixo (n=509)	Grupo de rSS elevado (n=179)	<i>p</i>
Idade (anos)	54±11	59±11	<0,001
Gênero (feminino), n (%)	88 (17,3)	40 (22,3)	0,135
Fumante, n (%)	245 (48,1)	76 (42,5)	0,190
Dislipidemia, n (%)	49 (9,6)	28 (15,6)	0,028
DPOC, n (%)	14 (2,8)	11 (6,1)	0,064
Fração de ejeção (%)	50 (40-55)	45 (40-55)	0,154
Creatinina (mg/dL)	0,85 (0,74-1,0)	0,85 (0,72-1,05)	0,809
Hemoglobina (g/dL)	14,8 (13,4-15,8)	14,3 (13,0-15,3)	0,009
Leucócitos x 103/mm ³	11,9 (9,61-14,07)	12,3 (9,6-15,2)	0,178
Plaquetas x 103/mm ³	261 (224-317)	264 (224-320)	0,849
Glicose (mg/dL)	132 (109-181)	155 (121-230)	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	198,5±42,3	200±45,4	0,689
LDL-C (mg/dL)	120±37	122±39	0,615
HDL-C (mg/dL)	40 (33,5-46)	41 (35-48)	0,068
Triglicérides (mg/dL)	181 (118-258)	160 (111-235)	0,139
Lesão culpada, n (%)			
DAE	274 (53,8)	64 (35,8) *	
ACX	79 (15,5)	36 (20,1)	<0,001
ACD	156 (30,6)	79 (44,1) †	
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASc	1 (0-2)	1 (1-3)	<0,001

*: menor que o grupo de rSS baixo, †: maior que o grupo de rSS baixo. rSS: escore Syntax residual; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; DAE: descendente anterior esquerda; ACX: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita.

Tabela 2 – Comparação de variáveis do sistema de escore CHA₂DS₂-VASC em pacientes com rSS baixo e elevado

	Grupo de rSS baixo (n=509)	Grupo de rSS elevado (n=179)	p
Insuficiência cardíaca congestiva/disfunção do VE, n (%)	150 (29,5)	60 (33,5)	0,312
Hipertensão, n (%)	151 (29,7)	73 (40,8)	0,006
Idade ≥75 anos, n (%)	18 (3,5)	21 (11,7)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	85 (16,7)	50 (27,9)	0,001
Histórico de AVC/AIT ou tromboembolismo, n (%)	1 (0,2)	0 (0)	0,740
Doença vascular, n (%)	12 (2,4)	11 (6,1)	0,029
65–74 anos, n (%)	76 (14,9)	33 (18,4)	0,162
Gênero (feminino), n (%)	88 (17,3)	40 (22,3)	0,135

rSS: escore Syntax residual; VE: ventrículo esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório.

Tabela 3 – Comparação dos grupos quanto ao número de pacientes para cada escore CHA₂DS₂-VASC

	Grupo de rSS baixo (n=509)	Grupo de rSS elevado (n=179)	p
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC: 0, n (%)	195 (38,3)	44 (24,6)	0,001
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC: 1, n (%)	149 (29,3)	47 (26,3)	0,442
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC: 2, n (%)	97 (19,1)	42 (23,5)	0,207
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC: 3, n (%)	43 (8,4)	20 (11,2)	0,349
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC: 4, n (%)	18 (3,5)	17 (9,5)	0,003
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC: 5, n (%)	6 (1,2)	7 (3,9)	0,029
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC: 6, n (%)	1 (0,2)	2 (1,1)	0,167

rSS: escore Syntax residual.

Foi realizada uma análise de regressão logística e variáveis significativas encontradas na análise univariada foram incluídas na análise de regressão logística multivariada para predizer o fator de risco independente para rSS elevado. Na análise de regressão logística multivariada, o escore CHA₂DS₂-VASC e a ACD como lesão culpada foram considerados preditores independentes de rSS elevado (Tabela 4). Ademais, na análise de regressão logística multivariada para variáveis do escore CHA₂DS₂-VASC, a idade ≥75 anos e a diabetes mellitus também foram preditoras independentes de rSS elevado (Tabela 5).

A análise da curva ROC foi feita para determinar o valor de corte ideal do escore CHA₂DS₂-VASC para indicar rSS elevado. Os valores mais altos de sensibilidade e especificidade combinados cruzaram a curva em 1,5 (sensibilidade de 49,2% e especificidade de 67,6%). A área sob a curva (*area under the curve* — AUC) foi 0,611 (intervalo de confiança de 95% — IC95% 0,562–0,659; p<0,001).

A análise da curva ROC também foi realizada em homens e mulheres, separadamente. Na população masculina, o valor de corte ideal do escore CHA₂DS₂-VASC foi 1,5 (sensibilidade de 36,7% e especificidade de 77,0%) com AUC de 0,592 (IC95% 0,536–0,647; p=0,001). Na população feminina, o valor de corte ideal do escore CHA₂DS₂-VASC foi 3,5 (sensibilidade de 47,5% e especificidade de 78,4%) com AUC de 0,653 (IC95% 0,550–0,756; p=0,006).

Também ficou evidenciado que o escore CHA₂DS₂-VASC foi correlacionado tanto com o escore de referência quanto com o rSS. A análise de correlação de Spearman revelou uma correlação positiva entre o escore CHA₂DS₂-VASC e o rSS (r=0,203; p<0,001) (Figura 1). Além disso, foi identificada uma correlação positiva entre o escore CHA₂DS₂-VASC e o rSS (r=0,234; p<0,001). Pacientes com escore Syntax de referência baixo apresentaram escore menor de CHA₂DS₂-VASC [1 (0–2), 1 (0–3); p<0,001] quando comparados àqueles com escore Syntax de referência intermediário ou elevado.

Discussão

Até onde sabemos, este estudo foi o primeiro a evidenciar a associação entre o escore CHA₂DS₂-VASC e o rSS em pacientes com IAMCSST. Um escore CHA₂DS₂-VASC aumentado, idade ≥75 e diabetes mellitus foram considerados preditores independentes de rSS elevado. Adicionalmente, o escore CHA₂DS₂-VASC foi correlacionado com o rSS.

A doença arterial coronariana é uma condição progressiva e permanece uma causa importante para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo.¹ Vários fatores de risco para doença arterial coronariana são bem descritos. Entre eles estão idade, diabetes mellitus, hipertensão e gênero, que demonstram a presença e extensão da aterosclerose

Tabela 4 – Análises de regressão logística univariada e multivariada fornecendo informações sobre preditores independentes de rSS elevado

	Análise univariada			Análise multivariada		
	Odds ratio	IC95% (Inferior-superior)	p	Odds ratio	IC95% (Inferior-superior)	p
Dislipidemia	1,741	1,056-2,868	0,030	1,605	0,956-2,696	0,074
DPOC	2,315	1,031-5,198	0,042	1,522	0,637-3,638	0,344
Hemoglobina	0,892	0,815-0,977	0,014	0,977	0,883-1,081	0,658
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,374	1,210-1,560	<0,001	1,355	1,171-1,568	<0,001
ACD como lesão culpada	1,788	1,260-2,537	0,001	1,963	1,360-2,831	<0,001

rSS: escore Syntax residual; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ACD: artéria coronária direita.

Tabela 5 – Análises de regressão logística univariada e multivariada para variáveis do escore CHA₂DS₂-VASc para detectar preditores independentes de rSS elevado

	Análise univariada			Análise multivariada		
	Odds ratio	IC95% (Inferior-superior)	p	Odds ratio	IC95% (Inferior-superior)	p
ICC/disfunção do VE	1,207	0,838-1,737	0,312			
Hipertensão	1,633	1,146-2,325	0,007	1,296	0,888-1,892	0,179
Idade ≥75 anos	3,626	1,884-6,977	<0,001	3,218	1,645-6,295	0,001
Diabetes mellitus	1,933	1,295-2,887	0,001	1,670	1,091-2,557	0,018
AVC/AIT	0,000	0,000	1,000			
Doença vascular	2,712	1,175-6,260	0,019	2,059	0,858-4,942	0,106
65-74 anos	1,288	0,821-2,019	0,270			
Gênero (feminino)	1,377	0,905-2,095	0,136			

rSS: escore Syntax residual; IC95%: intervalo de confiança de 95%; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; VE: ventrículo esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório.

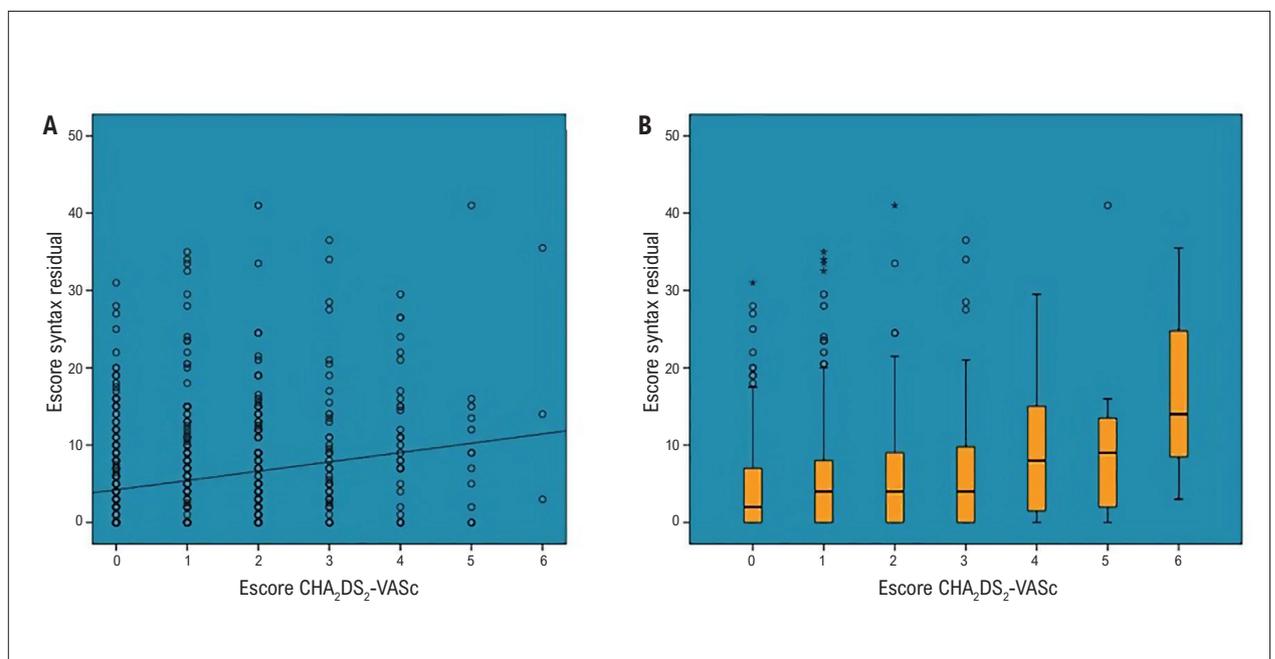


Figura 1 – A) Correlação entre o escore CHA₂DS₂-VASc e o escore Syntax residual. B) Valor do escore Syntax residual para cada escore CHA₂DS₂-VASc.

coronariana e são aceitos como fatores de risco principais para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.³ É por esse motivo que algumas ferramentas de pontuação são descritas para determinar o risco cardiovascular e o prognóstico.

O escore CHA₂DS₂-VASc é um dos sistemas de pontuação mais importantes para prever desfechos clínicos adversos em pacientes com doença cardiovascular. Foi utilizado primeiramente em pacientes com fibrilação atrial para estimar o risco de tromboembolismo.⁶ Demonstrou-se que o risco de desenvolver tromboembolismo aumenta com escores mais altos de CHA₂DS₂-VASc.⁶ Também foi revelado que esse escore foi um preditor útil de eventos clínicos adversos subsequentes em pacientes com síndrome coronariana aguda.⁹ O escore CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 foi relacionado com o desfecho composto de IM, acidente vascular cerebral e morte em 3.183 pacientes com síndrome coronariana aguda.⁹ No estudo de Nof et al., cada incremento de 1-U no escore CHA₂DS₂-VASc foi associado a um aumento significativo de 33% no risco de mortalidade em 1.820 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.¹⁰ Além disso, o escore CHA₂DS₂-VASc é um preditor de mortalidade por todas as causas em pacientes com IAMCSST.⁸

À luz dos dados anteriores, o aumento da atividade trombogênica e da carga trombótica pode ser o motivo de desfechos cardiovasculares adversos em pacientes com escore alto de CHA₂DS₂-VASc. Esses resultados podem ser explicados por variáveis do escore CHA₂DS₂-VASc associadas a um processo aterotrombótico mais adiantado, como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e insuficiência cardíaca.

Em um estudo de Scudiero et al., 1.729 pacientes consecutivos com síndrome coronariana aguda submetidos a intervenção percutânea foram avaliados em estudo prospetivo e o escore CHA₂DS₂-VASc foi relacionado à alta reatividade plaquetária.¹¹ Ipek et al. também demonstraram que o escore CHA₂DS₂-VASc está associado a fenômenos de não reperfusão em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária.¹² Portanto, o escore CHA₂DS₂-VASc é uma boa ferramenta para prever o aumento da aterotrombose.

Sabe-se que a extensão e a gravidade da doença arterial coronariana estão associadas ao estado aterotrombótico mencionado. Isso significa que uma maior atividade aterosclerótica resulta em aumento na carga aterosclerótica coronariana. Corroborando este achado, estudos anteriores revelaram a relação entre o escore CHA₂DS₂-VASc e a gravidade da doença arterial coronariana.

Em um estudo de Cetin et al., foram avaliados 407 pacientes consecutivos submetidos à angiografia coronariana diagnóstica e o escore CHA₂DS₂-VASc foi significativamente correlacionado com uma série de vasos doentes e associado à gravidade da doença arterial coronariana.⁷

Tasolar et al. analisaram 252 pacientes consecutivos com infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) e o escore CHA₂DS₂-VASc foi relacionado a um escore Syntax mais elevado.¹³ Entretanto, até onde sabemos, a associação entre o escore CHA₂DS₂-VASc e a gravidade da doença arterial coronariana residual após a realização de ICP ainda não foi estudada.

Além de ser uma preditora de pior prognóstico, aproximadamente 40–65% dos casos de doença coronariana

multiarterial são detectados em pacientes com síndrome coronariana aguda.^{14,15}

O rSS é um sistema de classificação que determina a complexidade e a gravidade da aterosclerose coronariana após realização de ICP da lesão culpada. Foi utilizado e descrito primeiramente por meio de uma análise post-hoc do ensaio ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*).² O rSS elevado (>8) foi um forte preditor independente de revascularização não planejada, IM, mortalidade cardíaca e em 1 ano em 2.686 pacientes com síndrome coronariana aguda de risco moderado-alto submetidos a ICP.² Corroborando esse resultado, Loutfi et al. demonstraram que um rSS menor (pontuação até 8) está associado à redução em 1 ano de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM), morte, IM, acidente vascular cerebral e revascularização repetida em pacientes com IAMCSST.¹⁶

Um resultado inesperado do grupo de subestudo do ensaio COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) revelou que a extensão e a gravidade da obstrução anatômica das artérias coronárias tinham um valor mais preditivo para IM e morte do que o grau de isquemia.¹⁷ Isso reflete o valor prognóstico da carga aterosclerótica coronariana em resultados clínicos adversos. Desse modo, a importância da gravidade da doença arterial coronariana residual fica evidente.

Até onde sabemos, também foi demonstrada pela primeira vez a associação entre o escore CHA₂DS₂-VASc e o rSS em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária. Ela pode ser a razão do aumento de desfechos cardiovasculares adversos em pacientes com IAMCSST e escore mais alto de CHA₂DS₂-VASc. No entanto, são necessários estudos em larga escala para investigações futuras, especialmente focados em eventos clínicos.

Limitações do estudo

O tamanho relativamente pequeno da amostra foi a principal limitação deste estudo. A falta de dados sobre desfechos clínicos e prognóstico foi outra grande limitação. Alguns fatores de risco podem ser modificados com alterações no estilo de vida e terapia médica. Entretanto, este estudo não foi capaz de demonstrar o efeito de fatores modificadores sobre os resultados clínicos, devido ao seu delineamento retrospectivo.

Conclusão

O escore CHA₂DS₂-VASc tem valor preditivo para rSS em pacientes com IAMCSST. Além disso, o escore CHA₂DS₂-VASc foi um preditor independente de rSS mais alto. Esse escore também foi positivamente correlacionado com a carga aterosclerótica coronariana.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kalkan AK, Kahramann S, Avci Y, Turkyilmaz AB, Erturk M; Obtenção de dados: Kalkan AK, Kahramann S, Bulut U, Gulmez R, Erturk M; Análise e interpretação dos dados: Kalkan AK, Kahramann S, Avci Y, Gulmez R, Turkyilmaz AB, Erturk M; Análise estatística: Kahramann S, Bulut U, Gulmez R; Obtenção de

financiamento: Erturk M; Redação do manuscrito: Kalkan AK, Kahramann S, Avci Y, Erturk M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kalkan AK, Kahramann S, Bulut U, Turkyilmaz AB, Erturk M.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Referências

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
2. Généréux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, et al. Quantification and Impact of Untreated Coronary Artery Disease After Percutaneous Coronary Intervention: The Residual SYNTAX (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) Score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2165-74. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.010.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of Nine Societies and by Invited Experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
4. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The Distribution of 10-Year Risk for Coronary Heart Disease Among US Adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1791-6. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.061.
5. Eberly LE, Neaton JD, Thomas AJ, Yu D; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple-Stage Screening and Mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Clin Trials*. 2004;1(2):148-61. doi: 10.1191/1740774504cn0180a.
6. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.
7. Cetin M, Cakici M, Zencir C, Tasolar H, Baysal E, Balli M, et al. Prediction of Coronary Artery Disease Severity Using CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc Scores and a Newly Defined CHA₂DS₂-VASc-HS Score. *Am J Cardiol*. 2014;113(6):950-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.056.
8. Keskin K, Yıldız SS, Çetinkal G, Aksan G, Kilci H, Çetin Ş, et al. The Value of CHA₂DS₂-VASc Score in Predicting All-Cause Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Who Have Undergone Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(6):598-604. doi: 10.6515/ACS20170723A.
9. Chua SK, Lo HM, Chiu CZ, Shyu KG. Use of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc Scores to Predict Subsequent Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Patients with Acute Coronary Syndrome: Data from Taiwan Acute Coronary Syndrome Full Spectrum Registry. *PLoS One*. 2014;9(10):e111167. doi: 10.1371/journal.pone.0111167.
10. Nof E, Kutuyifa V, McNitt S, Goldberger J, Huang D, Aktas MK, et al. CHA₂DS₂-VASc Score and the Risk of Ventricular Tachyarrhythmic Events and Mortality in MADIT-CRT. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(1):e014353. doi: 10.1161/JAHA.119.014353.
11. Scudiero F, Zocchi C, Marcucci R, De Vito E, Gabrielli E, Valenti R, et al. Discriminatory Ability of CHA₂DS₂-VASc Score to Predict Residual Platelet Reactivity and Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *European Heart Journal* 2017;38(Suppl 1):243. doi: 10.1093/eurheartj/ehx502.1202.
12. Ipek G, Onuk T, Karatas MB, Gungor B, Osken A, Keskin M, et al. CHA₂DS₂-VASc Score is a Predictor of No-Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Intervention. *Angiology*. 2016;67(9):840-5. doi: 10.1177/0003319715622844.
13. Taşolar H, Çetin M, Ballı M, Bayramoğlu A, Otlı YÖ, Türkmen S, et al. CHA₂DS₂-VASc-HS Score in non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Patients: Assessment of Coronary Artery Disease Severity and Complexity and Comparison to other Scoring Systems in the Prediction of In-hospital Major Adverse Cardiovascular Events. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(10):742-8. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2015.6593.
14. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR Jr, et al. Non-culprit Coronary Artery Percutaneous Coronary Intervention During Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Insights from the APEX-AMI Trial. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1701-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehq129.
15. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of Multivessel Disease on Reperfusion Success and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1709-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehm184.
16. Loutfi M, Ayad S, Sobhy M. Impact of the Residual SYNTAX Score on Outcomes of Revascularization in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016;10:29-35. doi: 10.4137/CMC.S35730.
17. Mancini GBJ, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting Outcome in the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): Coronary Anatomy versus Ischemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):195-201. doi: 10.1016/j.jcin.2013.10.017.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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



A Carga Aterosclerótica é o Caminho para Eventos Cardiovasculares

Atherosclerotic Burden is the Highway to Cardiovascular Events

Tannas Jatene,¹ Jordana Pires Mendonça,² Vinicius Daher Vaz,^{1,2} Fabrício Ribeiro Las Casas,^{1,2} Rogério Lobo de Andrade Las Casas^{1,2}

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ Goiânia, GO – Brasil

Hospital do Coração Anís Rassi,² Goiânia, GO – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Valor Preditivo do Escore CHA₂DS₂-VASc no Escore Syntax Residual em Pacientes com Infarto do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

A doença cardiovascular aterosclerótica ainda é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo e seus fatores de risco já foram identificados. Dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes e adiposidade estão frequentemente presentes, principalmente em associação, em pacientes com doença arterial coronariana (DAC).^{1,2} Identificar pacientes com risco de desenvolver DAC e apresentar síndromes coronarianas agudas é de grande valia, e muitos escores foram criados com esse objetivo, como o escore de risco de Framingham, o escore ASSIGN e o escore de risco QRISK^{®2}.

O escore CHA₂DS₂-VASc, que compreende insuficiência cardíaca congestiva (C), hipertensão (H), idade 75 (A₂), diabetes (D), acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (S₂), doença vascular (V), idade 65-74 anos (A) e sexo masculino (Sc), foi originalmente desenvolvido para prever o risco de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial. Recentemente, o escore CHA₂DS₂-VASc também foi associado a eventos adversos maiores em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST),³ síndromes coronárias agudas sem supradesnívelamento do segmento ST^{4,5} e em pacientes com doença isquêmica crônica estável.⁶ Além disso, Tasolar et al.,⁴ e Chua et al.,⁵ demonstraram sua associação com a gravidade da doença arterial coronariana.

O escore de SYNTAX residual (rSS) foi projetado para quantificar a incompletude da revascularização após intervenção coronária percutânea (ICP), calculando o escore SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery) restante, uma medida angiográfica quantitativa de gravidade e complexidade anatômica após uma ICP. Um rSS alto foi associado a um prognóstico ruim em 30 dias e 1 ano.⁷

Neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Kalkan et al.,⁸ demonstraram pela primeira vez a associação

entre o escore CHA₂DS₂-VASc e rSS em 688 pacientes submetidos à ICP primária após IAMCSST.⁸ Embora pareça óbvio encontrar uma relação entre um escore que inclua alguns dos principais fatores de risco para aterosclerose (CHA₂DS₂-VASc) e a própria carga aterosclerótica (rSS), chama a atenção para a discussão relevante e contemporânea sobre a importância da gravidade da doença aterosclerótica. Possivelmente, a carga aterosclerótica é o mecanismo por trás da associação do escore CHA₂DS₂-VASc e eventos cardiovasculares encontrados em muitos estudos anteriores.^{3,5,6}

Diretrizes internacionais sugerem a documentação de isquemia antes de procedimentos invasivos eletivos para tratamento de doença arterial coronariana, seja por eletrocardiograma de esforço, ecocardiograma de estresse, cintilografia de perfusão miocárdica ou ressonância magnética cardíaca. Além disso, testes funcionais invasivos, como reserva de fluxo fracionada, são recomendados antes da revascularização se a isquemia não invasiva não for demonstrada.⁹ Controversamente, a superioridade das avaliações anatômicas sobre os testes de isquemia tem sido repetidamente demonstrada em diferentes cenários. Em um estudo randomizado de 3.283 pacientes, Singh et al.,¹⁰ mostraram que a angiotomografia computadorizada (TC) teve uma associação mais forte com doença cardíaca coronária de 5 anos, morte ou infarto do miocárdio (IAM) não fatal do que o eletrocardiograma de esforço.¹⁰ Da mesma forma, Hoffmann et al.,¹¹ demonstraram em um estudo randomizado de 9.102 pacientes que a angiotomografia teve uma capacidade discriminatória maior do que o teste funcional na previsão de eventos cardiovasculares.¹¹ Em uma subanálise do estudo COURAGE, a carga anatômica avaliada pela angiografia coronariana foi um preditor consistente de morte, IAM e síndromes coronarianas agudas sem supradesnívelamento do segmento ST, enquanto a carga isquêmica não foi.¹² Uma subanálise recente do estudo ISCHEMIA revelou que a gravidade da DAC, avaliada pela angiotomografia, foi um preditor altamente significativo de mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular e IAM, tanto espontâneo quanto periprocedimento; novamente, a gravidade da isquemia não foi associada a eventos adversos.¹³

A lógica por trás dos testes anatômicos serem superiores aos testes de isquemia é simples. O IAM espontâneo ocorre quando uma placa obstrutiva ou não obstrutiva se rompe; os testes funcionais identificam apenas placas obstrutivas, enquanto a angiografia, invasiva ou por TC, identifica placas

Palavras-chave

Aterosclerose; Doença da Arterial Coronariana; Fibrilação Atrial; Infarto do Miocárdio; Intervenção Coronária Percutânea

Correspondência: Tannas Jatene •

Hospital Israelita Albert Einstein – Av. Portugal, 1148. CEP 74150-030, Setor Marista, Goiânia, GO – Brasil
E-mail: tjatene@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220554>

grandes e pequenas, que podem erodir ou romper, causando IAM e possivelmente a morte. Consequentemente, se você tem mais placas, tem maior chance de instabilidade em uma delas e maior risco de eventos cardiovasculares. Um benefício teórico da cirurgia de revascularização miocárdica sobre a ICP baseia-se na ideia de que o enxerto protege longos segmentos de placas coronárias proximais, e o paciente estaria protegido de IAM se qualquer uma dessas se rompe, enquanto os stents protegem apenas o segmento com stent.¹⁴

Em conclusão, Kalkan et al.,⁸ demonstraram que pacientes com maior escore CHA₂DS₂-VASc tem maior rSS, o que significa maior gravidade da DAC. Com base em evidências recentes, esses pacientes podem, consequentemente, estar em maior risco de ruptura da placa e eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio ou morte e, portanto, se beneficiariam de terapias estabilizadoras de placa mais agressivas. Ao prever a carga aterosclerótica, o escore CHA₂DS₂-VASc pode ser mais uma ferramenta para predição de risco em pacientes com DAC.

Referências

1. Nascimento BR, Brant LCC, Naback ADN, Veloso GA, Polanczyk CA, Ribeiro ALP, et al. Carga de Doenças Cardiovasculares Atribuível aos Fatores de Risco nos Países de Língua Portuguesa: Dados do Estudo "Global Burden of Disease 2019." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2022;118(6):1028–48. DOI: 10.36660/abc.20210680
2. Prêcoma DB, de Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MC de O, et al. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019;113(4):787–891. Doi: 10.36660/abc.20210278.
3. Keskin K, Yıldız SS, Çetinkal G, Aksan G, Kilci H, Çetin Ş, et al. The value of CHA₂DS₂-VASc score in predicting all-cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who have undergone primary percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(6):598–604. doi: 10.6515/ACS20170723A.
4. Taşolar H, Çetin M, Ballı M, Bayramoğlu A, Otlu YÖ, Türkmen S, et al. CHA₂DS₂-VASc-HS score in non-ST elevation acute coronary syndrome patients: Assessment of coronary artery disease severity and complexity and comparison to other scoring systems in the prediction of in-hospital major adverse cardiovascular events. *Anatol J Cardiol*. 2015;16(10):742–8. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2015.6593.
5. Chua SK, Lo HM, Chiu CZ, Shyu KG. Use of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores to predict subsequent myocardial infarction, stroke, and death in patients with acute coronary syndrome: Data from taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. *PLoS ONE*. 2014;9(10):1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0111167.
6. Sen J, Tonkin A, Varigos J, Fonguh S, Berkowitz SD, Yusuf S, et al. Risk stratification of cardiovascular complications using CHA₂DS₂-VASc and CHADS₂ scores in chronic atherosclerotic cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2021;337:9–15. doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.067
7. Génèreux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: The residual SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2165–74. doi: 10.1016/j.jcin.2012.07.011
8. Kalkan AK, Kahraman S. Artigo Original O Valor Preditivo do Escore CHA₂DS₂-VASc no Escore Syntax Residual em Pacientes com Infarto do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(3):393–399.
9. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa Jr JR, Chamié D SR et al. Diretriz da SBC e SBHCl sobre intervenção coronária percutânea. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1 supl 1):1–81. doi: 10.5935/abc.20170111
10. Singh T, Bing R, Dweck MR, van Beek EJR, Mills NL, Williams MC, et al. Exercise Electrocardiography and Computed Tomography Coronary Angiography for Patients with Suspected Stable Angina Pectoris: A Post Hoc Analysis of the Randomized SCOT-HEART Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):920–8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1567.
11. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, et al. Prognostic Value of Non-invasive Cardiovascular Testing in Patients with Stable Chest Pain: Insights from the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017;135(24):2320–32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360.
12. Mancini GBJ, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): Coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Intervent*. 2014;7(2):195–201. doi: 10.1016/j.jcin.2013.10.017.
13. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Page CB, Berman DS, Chaitman BR, et al. Outcomes in the ISCHEMIA Trial Based on Coronary Artery Disease and Ischemia Severity. *Circulation*. 2021;1024–38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049755.
14. Jatene T, Casas FR las, Casas RL de A las, Vaz VD, Casas A de A las. Revascularização do Miocárdio Guiada pela Fisiologia: Está na Hora do Cirurgião Cardíaco Incorporar a Reserva de Fluxo Fracionada na Prática? *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(6):1124–5. doi: 10.36660/abc.20210921.



Avaliação da Relação entre Níveis de Adropina e Circulação Colateral Coronária em Pacientes com Síndrome Coronariana Crônica

Assessment of the Relationship Between the Adropin Levels and the Coronary Collateral Circulation in Patients with Chronic Coronary Syndrome

Hasan Akkaya,¹ Ertuğrul Emre Güntürk,¹ Fulya Akkaya,² Uğur Karabıyık,¹ İneyet Güntürk,³ Samet Yılmaz¹

Departamento de Cardiologia, Universidade Niğde Ömer Halisdemir, Hospital Acadêmico e de Pesquisa da Faculdade de Medicina,¹ Niğde – Turquia
Associação de Hospitais Públicos do Ministério da Saúde,² Niğde – Turquia

Departamento de Bioquímica, Universidade Niğde Ömer Halisdemir, Escola de Saúde Zübeyde Hanım,³ Niğde – Turquia

Resumo

Fundamento: A circulação colateral coronária (CCC) proporciona um fluxo sanguíneo alternativo a tecido miocárdico exposto a isquemia e ajuda a preservar as funções miocárdicas. A produção endotelial de óxido nítrico (NO) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foram apontados como os fatores mais importantes no desenvolvimento da CCC. A adropina é um hormônio peptídico responsável pela hemostasia energética, e é conhecida por seus efeitos positivos no endotélio por NO e VEGF.

Objetivo: O objetivo deste estudo é investigar a associação entre adropina e a presença de CCC em pacientes com síndrome coronariana crônica (SCC)

Métodos: Um total de 102 pacientes com SCC, que tinham oclusão total de pelo menos 1 artéria coronária epicárdica importante, foram incluídos no estudo e foram divididos em dois grupos: o grupo de pacientes (n: 50) com CCC ruim (Rentrop 0-1) e o grupo de pacientes (n: 52) com CCC boa (Rentrop 2-3). O nível de significância adotado para a análise estatística foi 5%.

Resultados: Os níveis médios de adropina identificados foram $210,83 \pm 17,76$ pg/mL e $268,25 \pm 28,94$ pg/mL nos grupos com CCC ruim e boa, respectivamente ($p < 0,001$). Detectou-se que os níveis de adropina têm correlação com as razões neutrófilo-linfócito ($r: 0,17$, $p: 0,04$) e com os escores de Rentrop ($r: 0,76$, $p < 0,001$), e correlação negativa com idade ($r: -0,23$, $p: 0,01$) e com os escores Gensini ($r: -0,19$, $p: 0,02$). O nível de adropina é um preditor independente da boa evolução da CCC (RC: 1.12, IC 95%: (1,06–1,18), $p < 0,001$).

Conclusão: Este estudo sugere que os níveis de adropina podem ser um fator associado à de CCC em pacientes com SCC.

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Aterosclerose; Peptídeos; Adropina; Coronariopatias; Circulação Colateral Coronária; Diagnóstico por Imagem; Angiografia Coronária.

Abstract

Background: Coronary collateral circulation (CCC) provides an alternative blood flow to myocardial tissue exposed to ischemia and helps to preserve myocardial functions. Endothelial-derived nitric-oxide (NO) production and vascular endothelial growth factor (VEGF) have been suggested as the most important factors in the development of CCC. Adropin is a peptide hormone responsible for energy hemostasis, and is known for its positive effects on the endothelium through NO and VEGF.

Objective: The aim of this study is to investigate the association between adropin and the presence of CCC in patients with chronic coronary syndrome (CCS).

Methods: A total of 102 patients with CCS, who had complete occlusion of at least one major epicardial coronary artery, were included in the study and were divided into two groups: the group of patients (n:50) with poor CCC (Rentrop 0-1) and the group of patients (n:52) with good CCC (Rentrop 2-3). The level of significance adopted in the statistical analysis was 5%.

Results: Mean adropine levels were found as 210.83 ± 17.76 pg/mL and 268.25 ± 28.94 pg/mL in the poor and good CCC groups, respectively ($p < 0.001$). Adropin levels proved to be positively correlated with neutrophil-to-lymphocyte ratios ($r:0.17$, $p:0.04$) and the rentrop scores ($r:0.76$, $p < 0.001$), and negatively correlated with age ($r:-0.23$, $p:0.01$) and Gensini scores ($r:-0.19$, $p:0.02$). Adropin level is a strong independent predictor of good CCC development (OR:1.12, 95% CI:(1.06–1.18), $p < 0.001$).

Correspondência: Hasan Akkaya •

Niğde Ömer Halisdemir University – Cardiology - Bor yolu üniversite kampüsü tıp fakültesi Niğde Nigde Turkey 51240 – Turquia

E-mail: drhakkaya@hotmail.com, hakkaya@ohu.edu.tr

Artigo recebido em 10/07/2021, revisado em 13/12/2021, aceito em 26/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210573>

Conclusion: *This study suggests that adropin levels may be a possible factor associated with the presence of CCC in CCS patients.*

Keywords: *Acute Coronary Syndrome; Atherosclerosis; Peptides; Adropin; Coronary Artery Diseases; Coronary Collateral Circulation; Diagnostic Imaging; Coronary Angiography.*

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

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é uma doença caracterizada pelo estreitamento ou a oclusão das artérias coronárias, geralmente devido a aterosclerose. Ela é a principal causa de morte em homens e mulheres em todo o mundo, e sua incidência aumenta com a idade.¹ Na síndrome coronariana crônica (SCC), os sintomas podem variar com o tempo devido a fatores como consumo de oxigênio miocárdico, stress emocional, ou variações de temperatura. Além disso, a SCC está associada à estabilidade ou quiescência da placa aterosclerótica.¹

A adropina é um hormônio peptídico composto de setenta e seis aminoácidos que é codificada pelo “gene associado à homeostase energética (ENHO)”. O termo “adropina” derivou-se das palavras em Latim “aduro” e “pinquis”, se refere a um agente que promove a queima de gordura.² Os efeitos da adropina nas doenças cardíacas foram sugeridas por vários mecanismos. Entretanto, seus efeitos nas funções endoteliais foram aceitos como seu principal mecanismo. A adropina aumenta a expressão de eNOS, que é o responsável principal pela produção de NO. Paralelamente, a deficiência de adropina foi associada à redução da biodisponibilidade de NO endotélio.³ Além disso, relatou-se que a adropina inibe a agregação de plaquetas,⁴ proliferação do músculo liso,⁵ adesão endotelial de leucócitos e monócitos⁶ e oxidação do LDL.⁷ A disfunção endotelial caracterizada pela deficiência de NO endotelial é um preditor independente do surgimento de DAC. Sabe-se que a adropina é eficiente no metabolismo de NO. Concordantemente, foram demonstrados seus efeitos positivos nas funções endoteliais,⁸ e baixos níveis de adropina foram associados a disfunção endotelial.^{8,9} Além disso, demonstrou-se que pacientes com síndrome X têm níveis mais baixos de adropina em comparação a indivíduos saudáveis.¹⁰

A adropina ativa o receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2) e vias de fosfatidilinositol-3-fosfato quinase no endotélio da parede do vaso, e contribui para a secreção do óxido nítrico (NO) aumentando a atividade da sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS). A literatura relata que a adropina levou indiretamente à vasodilatação na parede do vaso, e que a injeção de adropina sintética em um tecido, no qual a isquemia se desenvolveu, levou à cura do tecido por reperfusão.⁸

A literatura também demonstra que o desequilíbrio entre o suprimento de oxigênio miocárdico e a demanda de oxigênio resultante de estenose da artéria coronária ou oclusão da artéria coronária aumenta a evolução de circulação colateral coronária (CCC). A formação de CCC ocorre na forma de “angiogênese”, que ocorre novamente pelo surgimento de novos capilares a partir de vasos sanguíneos existentes, ou “arteriogênese”, que ocorre como resultado do crescimento e da maturação de canais de anastomose que existem entre as artérias existentes desde o nascimento.¹¹

A tecnologia atual não permite a medição não invasiva de CCC em seres humanos. Portanto, a maneira mais fácil de se avaliar a CCC é pela avaliação visual das artérias colaterais usando-se a angiografia coronária, que pode ser feita em um método semiquantitativo, conforme descrito por Rentrop et al.¹²

Há muitos estudos disponíveis na literatura sobre os fatores que afetam a CCC. Entretanto, não estudos em que o efeito dos níveis de adropina na CCC tenham sido tratados, apesar de haver vários estudos conduzidos em anos anteriores que demonstraram a função protetiva da adropina na estrutura e função endoteliais. Considerando o mencionado acima, pela primeira vez, neste estudo, a adropina é investigada quanto à possibilidade de ser um fator associado à presença de CCC do ponto de vista patofisiológico em indivíduos portadores de SCC.

Métodos

Foram incluídos neste estudo 102 pacientes que passaram por AC devido a SCC entre março de 2017 e março de 2020 em Niğde Ömer Halisdemir University Hospital (centro único), prospectivamente. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo de pacientes com CCC ruim (Rentrop 0-1) (n: 50) e o grupo de pacientes com CCC boa (Rentrop 2-3) (n: 52), com base em escores de Rentrop.

Pacientes com SCC, que tinham oclusão total de pelo menos uma artéria coronária epicárdica na angiografia coronária, foram incluídos no estudo, enquanto pacientes que tiveram síndrome coronária aguda nos últimos 6 meses, operação de by-pass de artéria coronária anterior (CABG), doença de válvula cardíaca moderada a grave, insuficiência renal aguda/crônica, níveis de TFG (taxa de filtração glomerular estimada) <30 ml/min, insuficiência hepática, qualquer malignidade conhecida, sintomas de insuficiência cardíaca [NYHA (New York Heart Association) classe 3 ou 4], obstrução pulmonar crônica moderada/grave, qualquer doença infecciosa aguda/crônica, e doenças inflamatória ou reumatológica aguda/crônica, foram excluídos deste estudo.

Pacientes cujos níveis de pressão arterial identificados foram >140/90 mm/Hg resultantes de medições repetidas ou que foram identificados como usuários de medicamentos anti-hipertensivos foram considerados pacientes portadores de hipertensão, enquanto que pacientes cujos níveis de glicemia plasmática em jejum identificados foram >126 mg/dL como resultados de medições repetidas ou que foram identificados como usuários de medicamentos antidiabetes foram considerados pacientes portadores de diabetes mellitus.

As amostras de sangue foram coletadas de forma venosa depois de pelo menos 10 horas de jejum, e, em seguida, foram centrifugadas rapidamente a 1000 g e 4 °C por 10 minutos. O soro sanguíneo resultante foi armazenado a -80 °C para análise bioquímica. As concentrações de adropina foram

estudadas duas vezes usando um kit ELISA comercialmente disponível (Fankew, Shanghai Kexing Trading Co., Ltd, China). Identificou-se que os coeficientes inter- e intraensaio da variação estavam abaixo de 9% e 10% respectivamente.

Todos os pacientes passaram por ecocardiograma transtorácico realizado pelo mesmo cardiologista, e sua fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) foi calculada pelo método de Simpson.

Os valores de índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2) dos pacientes foram calculados dividindo-se seus pesos por suas alturas ao quadrado.

Avaliações angiográficas

As imagens angiográficas foram avaliadas por dois cardiologistas experientes usando os sistemas Picture Archiving and Communication. Dois cardiologistas tomaram uma decisão conjunta no caso de lesões limitrofes.

Os escores de Gensini foram calculados com base no grau de estenose angiográfica. Dessa forma, foi atribuído 1 ponto para estenose 0-25%, foram atribuídos 2 pontos para estenose 25-50%, foram atribuídos 4 pontos para estenose 50-75%, foram atribuídos 8 pontos para estenose 75-90%. Foram atribuídos 16 pontos para estenose 90-99%, e foram atribuídos 32 pontos para lesão de 100% (oclusão total). Esses escores foram multiplicados pelo coeficiente definido para cada artéria coronária principal e todos os pontos de segmento [artéria descendente anterior esquerda: 5, segmento proximal da artéria descendente anterior (ADA): 2,5, segmento médio da ADA: 1,5, segmento apical da ADA: 1, primeiro ramo diagonal: 1, segundo ramo diagonal: 0,5, segmento proximal da artéria circunflexa (Cx) na presença da dominância da artéria coronária direita (ACD): 2,5, segmento distal da artéria Cx: 1, ramo marginal obtuso: 1, ramos pósterio-lateral: 0,5, segmento proximal da ACD: 1, segmento médio da ACD: 1, segmento dista da ACD: 1, e artéria descendente posterior: 1].¹³

A classificação de Rentrop é feita com base na angiografia coronária. Assim, casos sem fluxo colateral da artéria coronária com um fluxo sanguíneo, para a artéria completamente ocluída, foram avaliadas como grau 0, casos com preenchimento nos ramos laterais da artéria ocluída, mas sem enchimento no seguimento epicárdico, foram avaliados como grau 1, casos com enchimento parcial do segmento epicárdico foram avaliados como grau 2, e casos com enchimento colateral total do vaso epicárdico foram avaliados como grau 3.¹²

Análise estatística

O pacote do software SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences Version 23.0) foi usado para conduzir as análises estatísticas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar o padrão de distribuição dos dados de pesquisa. Variáveis numéricas com distribuição normal foram expressas em termos de média \pm desvio padrão (DP)), enquanto variáveis numéricas sem distribuição normal foram expressas em termos de mediana e faixa interquartil (FIQ). As variáveis categóricas foram resumidas como números e porcentagens e comparadas entre os grupos usando-se o teste qui-quadrado. As variáveis que apresentaram distribuição normal entre os

grupos foram comparadas usando-se o teste t de Student não pareado, e aquelas não têm distribuição normal foram comparadas usando-se o teste U de Mann Whitney. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Análises de regressão logística univariada e multivariada foram realizadas para identificar preditores independentes de CCC boa. O teste de correlação de Spearman foi realizado para definir a correlação entre o nível de adropina e outros parâmetros. A curva de característica de operação do receptor (ROC) foi usada para revelar a sensibilidade, a especificidade e o valor de corte ideal do nível de adropina que pode ser usado para prever a CCC boa.

Resultados

Um total de 102 pacientes, dos quais 50 tinham CCC ruim e 52 tinham CCC boa, foram incluídos no estudo. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos de pacientes com CCC ruim ou boa com relação a sexo, idade, IMC, condição de tabagismo, diabetes mellitus (DM), hipertensão, níveis de pressão arterial, frequências cardíacas, FEVE e medicamentos usados (Tabela 1).

As características laboratoriais dos grupos são apresentadas na Tabela 2. Os níveis de adropina identificados foram significativamente diferentes, em $210,83 \pm 17,76$ pg/mL e $268,25 \pm 28,94$ pg/mL nos grupos com CCC ruim e boa, respectivamente. Os dois grupos não variaram significativamente em nenhum dos outros parâmetros laboratoriais.

As características angiográficas coronárias dos grupos de pacientes são apresentadas na Tabela 3. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de acordo com a localização das artérias coronárias ocluídas. Os escores Gensini médios dos grupos com CCC ruim e boa identificados foram significativamente diferentes, em $104,3 \pm 18,9$ e $95,3 \pm 14,4$, respectivamente. Também não houve diferenças entre os grupos em termos da doença arterial coronariana principal esquerda, doenças multivasculares e lesões de bifurcação.

Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre os níveis de adropina e os valores de IMC, frequências cardíacas, níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade, níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), condição de tabagismo, presença de DM, presença de hipertensão, colesterol total, níveis de HDL, triglicérides e LDL. Observou-se uma correlação significativa e moderadamente positiva entre os níveis de adropina e as razões neutrófilo-linfócito (NLR); no entanto, observou-se uma correlação significativa e fortemente positiva entre os níveis de adropina e os escores de Rentrop. Por outro lado, observou-se uma correlação significativa e moderadamente negativa entre os níveis de adropina e idade e escores de Gensini (Tabela 4) (Figura 1).

Foi realizada a análise de curva ROC para avaliar o papel do nível de adropina na previsão de CCC boa (Figura 2). A análise de ROC revelou que um valor de corte de $276,25$ pg/mL em termos de nível de adropina previu a CCC boa com sensibilidade de 91% e especificidade de 96% (área ROC = $0,952$, $p < 0,001$).

Conforme mostrado na Tabela 2, os níveis de adropina eram mais altos no grupo com CCC boa, e, portanto, foram realizadas análises para determinar se o nível de adropina

Tabela 1 – Características clínicas da população do estudo

	CCC ruim (n: 50)	CCC boa (n: 52)	Valor de p
Masculino, n (%)	35 (70)	38 (73)	0,80
Idade, anos, média (DP)	60,47 (8,06)	59,04 (8,96)	0,47
IMC, média (DP), kg/m ²	24,28 (1,61)	24,12 (1,62)	0,67
Fumante, n (%)	15 (30)	26 (50)	0,11
DM, n (%)	15 (30)	16 (31)	0,94
Hipertensão, n (%)	10 (20)	13 (25)	0,79
Pressão arterial sistólica, média (DP), mm Hg	122,77 (10,32)	125,87 (11,24)	0,22
Pressão arterial diastólica, média (DP), mm Hg	74,37 (8,50)	74,65 (8,63)	0,88
Frequência cardíaca, média (DP), bat/min	76,93 (13,95)	76,69 (13,61)	0,94
FEVE, (%), média (DP)	55,80 (8,18)	53,77 (8,12)	0,28
Uso de estatinas, n (%)	10 (20)	11 (21,1)	0,78
Uso de β-bloqueadores, n (%)	11 (22,2)	13 (25)	0,88
Uso de nitrato, n (%)	3 (6)	3 (5,7)	0,93
Uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, n (%)	9 (18)	8 (15,3)	0,74
Uso de bloqueador de receptor de angiotensina, n (%)	11 (22,2)	7 (13,5)	0,22
Uso de bloqueador dos canais de cálcio, n (%)	10 (20)	7 (13,5)	0,53

CCC: circulação colateral coronária; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda.

Tabela 2 – Características laboratoriais da população do estudo

	CCC ruim (n: 50)	CCC boa (n: 52)	Valor de p
Nível de adropina, média (DP), pg/mL	210,83 (17,76)	268,25 (28,94)	<0,001
Proteína C reativa de alta sensibilidade, mediana (FIQ), mg/L	3,55 (0,93)	3,40 (0,93)	0,68
Glicemia jejum, média (DP), mg/dl	117,03 (33,83)	123,80 (44,09)	0,48
Hemoglobina glicada, média (DP), %	6,40 (1,19)	6,39 (1,02)	0,97
Colesterol total, média (DP), mmol/L	187,90 (25,30)	194,23 (28,34)	0,31
HDL, média (DP), mmol/L	43,73 (5,57)	44,33 (6,17)	0,67
Triglicérides, mediana (IQR), mmol/L	154,00 (50,85)	163,50 (47,20)	0,73
LDL, média (DP), mmol/L	108,50 (28,20)	110,92 (29,60)	0,72
Creatinina, média (DP), mg/dL	1,14 (0,15)	1,13 (0,16)	0,71
Hemoglobina, média (DP), g/L	14,56 (0,94)	14,25 (1,09)	0,19
Largura de distribuição de glóbulos vermelho, média (DP), %	12,79 (1,01)	12,61 (1,14)	0,47
Leucócitos, média (DP), x 10 ⁹ /L	8,34 (1,65)	8,36 (1,44)	0,95
Neutrófilos, média (DP), x 10 ⁹ /L	6,31 (1,94)	6,21 (1,44)	0,78
Linfócitos, média (DP), x 10 ⁹ /L	1,75 (0,44)	1,70 (0,43)	0,57
NLR, média (DP), %	3,92 (1,64)	3,89 (1,56)	0,76
Plaqueta, média (DP), x 10 ⁹ /L	241,90 (41,35)	225,04 (39,80)	0,07

CCC: circulação colateral coronária; DP: desvio padrão; NLR: razões neutrófilo-linfócito.

pode ser usado como preditor independente da evolução de boa CCC. Os resultados da análise de regressão logística univariada indicaram que o nível de adropina era um fator independente e forte da evolução da CCC boa. Identificou-se que score de Gensini, doença multivascular, oclusão de ADA e oclusão de ACD eram preditores independentes da evolução da CCC boa também. Além disso, os resultados da análise de

regressão logística multivariada, que foi ajustada quanto aos possíveis fatores de confusão, tais como, IMC, frequência cardíaca, colesterol total, e lipoproteína de baixa densidade (LDL), revelaram que não só os níveis de adropina, mas também o escore de Gensini, a doença multivascular, oclusão de ADA e oclusão de ACD eram preditores independentes da evolução da CCC boa (Tabela 5).

Tabela 3 – Achados angiográficos coronários da população do estudo

	CCC ruim (n: 50)	CCC boa (n: 52)	Valor de p
Oclusão de ADA, n (%)	15 (30)	12 (23,1)	0,51
Oclusão de Cx, n (%)	15 (30)	16 (30,8)	0,93
Oclusão de ACD, n (%)	18 (36)	24 (46,2)	0,44
Escore de Gensini, média (DP)	104,3 (18,9)	95,3 (14,4)	0,007
Doença arterial coronariana esquerda principal, n (%)	3 (6)	2 (3,8)	0,08
Doença multivascular, n (%)	23 (46)	21 (40,4)	0,65
Lesões de bifurcação, n (%)	10 (20)	8 (15,4)	0,14
Escore de Rentrop 0, n (%)	18 (36)		
Escore de Rentrop 1, n (%)	32 (64)		
Escore de Rentrop 2, n (%)		31 (59,6)	
Escore de Rentrop 3, n (%)		21 (40,4)	

CCC: circulação colateral coronária; ADA: artéria descendente anterior; Cx: artéria circumflexa; ACD: artéria coronária direita; DP: desvio padrão.

Tabela 4 – Correlação entre nível de adropina e outras variáveis da população do estudo

	r	Valor de p
Idade	-0,23	0,01
IMC	-0,10	0,55
Frequência cardíaca	0,12	0,43
Proteína C reativa de alta sensibilidade	0,04	0,84
Hemoglobina glicada	0,69	0,56
Fumante	0,33	0,16
DM	0,06	0,85
Hipertensão	0,09	0,51
Colesterol total	0,10	0,81
HDL	-0,14	0,45
Triglicérides	0,25	0,34
LDL	0,09	0,76
NLR	0,17	0,04
Escore de Gensini	-0,19	0,02
Escore de Rentrop	0,76	<0,001

IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; NLR: razões neutrófilo-linfócito.

Discussão

Este é o primeiro estudo em que a relação entre níveis de adropina e CCC foi investigada em pacientes diagnosticados com SCC. O principal achado deste estudo foi que os níveis de adropina eram mais baixos no grupo com CCC ruim que no grupo com CCC boa. Além disso, observou-se uma correlação positiva entre os níveis de adropina e os valores de NLR e escores de Rentrop; no entanto, observou-se uma correlação negativa entre os níveis de adropina e idade e escores de Gensini. Ademais, a regressão logística e as análises de ROC indicaram que a adropina era um preditor independente da evolução de CCC boa. Além do nível de adropina, identificou-se que outros fatores, tais como, score de Gensini, presença de doença multivascular, oclusão de

ADA e oclusão de ACD eram preditores independentes da evolução da CCC boa também.

A CCC ocorre quando os vasos coronários se estreitam em 70% ou mais.¹⁴ Os vasos colaterais resultantes têm tamanho entre 20-200 μm e paredes finas. A densidade dos vasos colaterais formados varia entre espécies, e é moderada nos seres humanos.¹⁵ Esses vasos são a via alternativa de suprimento de sangue para o miocárdio isquêmico. Os vasos de CCC geralmente são fechados e não funcionais. Entretanto, quando ocorre a diferença de pressão como resultado da estenose coronária, os vasos rudimentares se abrem rapidamente.¹⁴

As artérias coronárias colaterais ajudam a manter as funções miocárdicas, oferecendo um fluxo sanguíneo alternativo ao

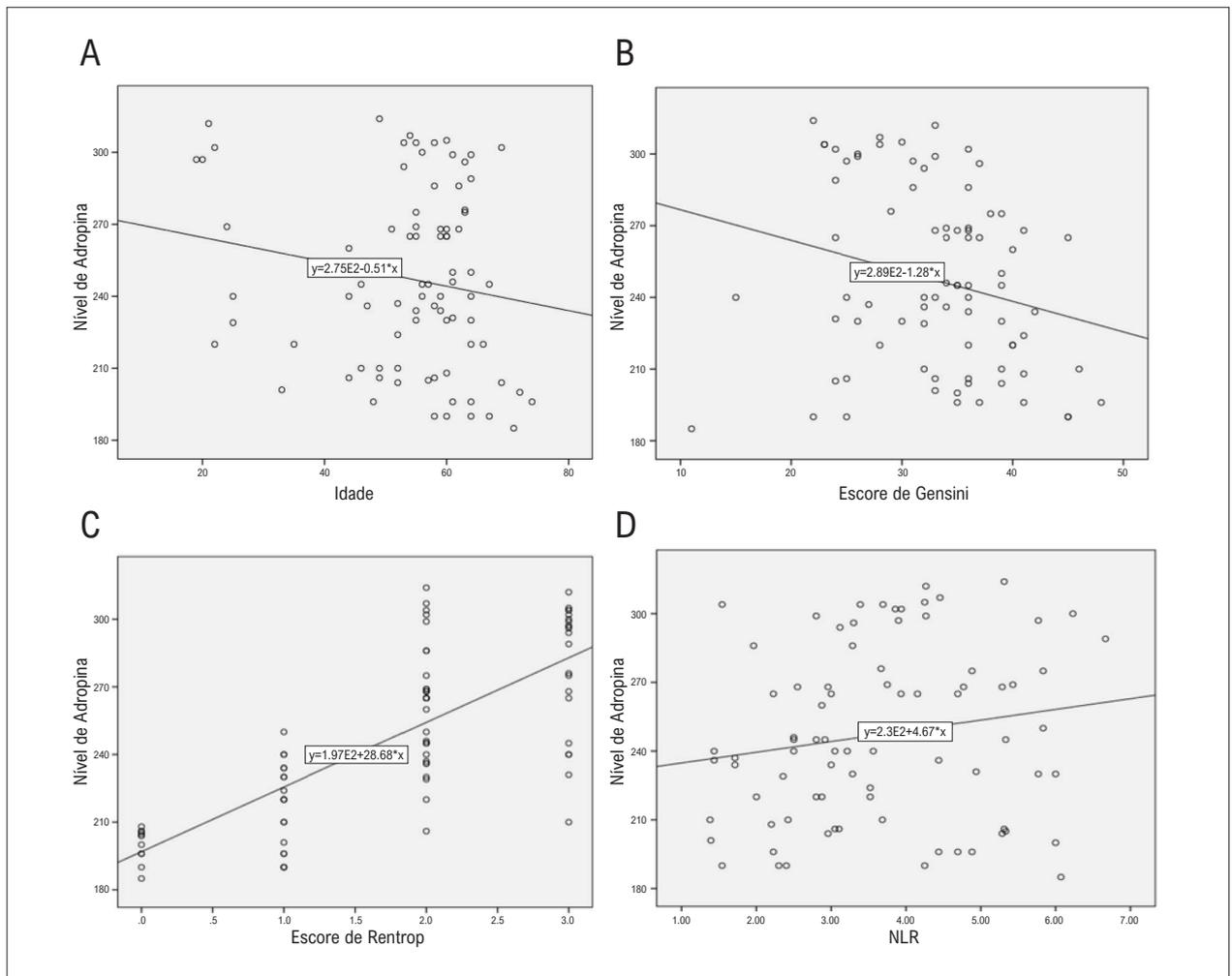


Figura 1 – Gráficos de dispersão mostrando a relação entre níveis de adropina e a) Idade ($r: -0,23$, $p: 0,01$); b) Escore de Gensini ($r: -0,19$, $p: 0,02$); c) Escore de Rentrop ($r: 0,76$, $p: <0,001$); d) NLR ($r: 0,17$, $p: 0,04$).

tecido miocárdico isquêmico esquerdo por DAC oclusiva. Geralmente é a isquemia que ocasiona um excesso de artérias colaterais. Entretanto, mesmo aquelas sem DAC têm artérias colaterais em excesso, já que a CCC existente pode se mostrar insuficientes durante o exercício, apesar de fornecer o sangue necessário para o miocárdio em repouso. Várias variáveis angiográficas de clínicas independentes foram associadas ao grau de CCC na literatura. Em pacientes com DAC, o momento da oclusão,¹⁶ a localização da lesão, a gravidade da estenose coronária, e a duração da angina¹⁷ afetam o grau de CCC; enquanto, em indivíduos saudáveis, a hipertensão e a frequência cardíaca em repouso¹⁸ afetam o grau de CCC;

A importância clínica da CCC é que ela protege as funções miocárdicas,¹⁹ limita a dimensão do infarto²⁰ e afeta positivamente a remodelação ventricular,²¹ particularmente durante o infarto agudo do miocárdio. Além disso, já se relatou na literatura que a CCC reduziu parcialmente a incidência de choque cardiogênico concomitante.²²

Recentemente, sugeriu-se que os fatores mais importantes na evolução da CCC são produção endotelial de NO e VEGF. Sabe-

se que NO e VEGF aumentam a angiogênese, especialmente em vasos colaterais coronários, e contribuem para a maturação das artérias coronárias.²³ Demonstrou-se que a adropina aumenta VEGFR-2 em células endoteliais, e, como resultado, demonstrou-se que ela também aumenta a expressão de mRNA eNOS e proteína eNOS, via Akt (transformação da cepa Ak), que é quinase proteína B, e ERK $\frac{1}{2}$ (quinase proteína regulada por sinal extracelular $\frac{1}{2}$) também.⁸ Portanto, fica óbvio que as colaterais coronárias vão amadurecer mais por VEGFR-2. Na realidade, neste estudo clínico, observou-se uma correlação positiva e significativa entre os escores de Rentrop, o que indica colaterais coronárias, e os níveis de adropina, corroborando os achados do estudo celular mencionado acima.

Demonstrou-se uma relação entre DAC e níveis baixos de adropina; e entre os escores SYNTAX (do inglês *SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery* - Sinergia entre intervenção coronária percutânea com Taxus e cirurgia cardíaca), de Gensini e de Friesinger e níveis séricos de adropina apresentaram uma correlação negativa nos pacientes do grupo com DM tipo 2.²⁴ Sugere-se que níveis

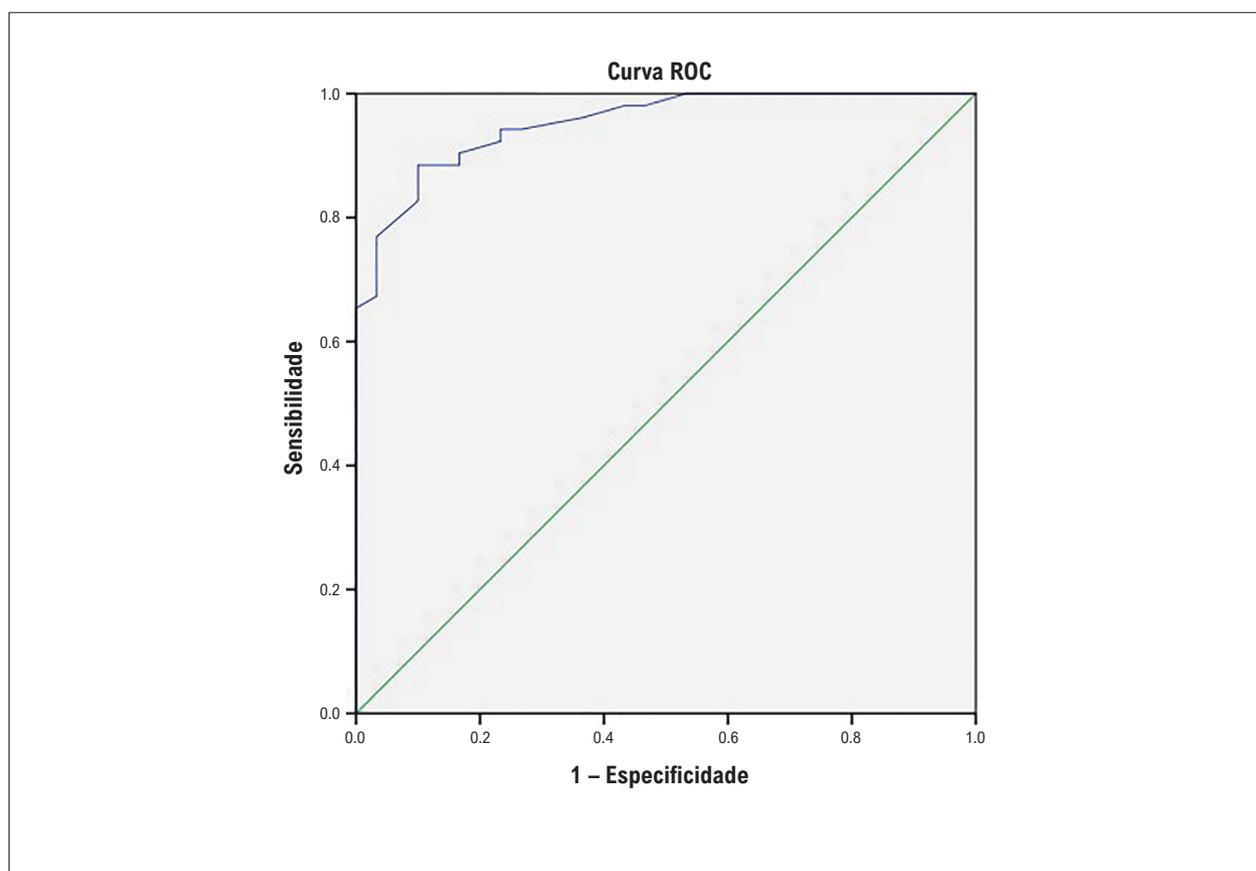


Figura 2 – Análise de característica de operação do receptor (ROC) quanto ao nível de adropina para prever boa circulação colateral coronária.

baixos de adropina sérica são um preditor independente da aterosclerose coronária²⁴ e a patência dos enxertos venosos após a operação de CABG.²⁵ Em comparação, neste estudo, de forma similar aos achados de outros estudos mencionados acima, uma correlação moderadamente negativa foi identificada entre os scores de Gensini e os níveis de adropina. Entretanto, neste estudo, pacientes com DM tipo 2 representavam 30,5% (30% no grupo com CCC ruim, 31% no grupo com CCC boa) do grupo do estudo. Além disso, os pacientes que passaram por CABG não foram incluídos neste estudo.

Vários estudos sugeriram que há uma relação inversa entre envelhecimento e níveis de adropina, e que essa redução dos níveis de adropina pode ser um dos fatores pequenos de desencadeiam DAC, cujo aumento com a idade não é conhecido.^{9,24} Outro estudo também demonstrou que o efeito de vasodilatação mediada por eNOS e induzida por adropina diminui com a idade.²⁶ Comparativamente, neste estudo, assim como em achados de outros estudos mencionados acima, observou-se uma correlação significativa moderada entre níveis de adropina e idade na direção negativa.

Não há dúvidas de que a NLR está associada à inflamação e que a inflamação tem um papel nas DAC. Para dar um exemplo, um estudo realizados com pacientes de SCC crônica, a NLR média foi identificada como $5,0 \pm 5,1$ no grupo com progressão de aterosclerose, e como $3,2 \pm 3,0$ no grupo sem progressão, e esse achado foi atribuído à correlação entre

progressão de aterosclerose e aumento da NLR.²⁷ Além dos fatores de risco clássicos associados, a NLR demonstrou estar associada à prevalência de DAC bem como à complexidade das lesões.²⁸ Em outro estudo controlado, valores altos de NLR demonstraram ser um bom preditor de escores de Gensini no grupo de pacientes com SCC. Valores de NLR acima de 2,04 demonstraram ter previsto eficientemente a presença de DAC.²⁹ Na verdade, outro estudo demonstrou que valores de NLR previram as oclusões crônicas totais dos pacientes.³⁰ Foi relatada uma correlação entre evolução de CCC boa e NLR no grupo de pacientes com oclusão total crônica concomitante.³¹ Em comparação, neste estudo, ao contrário aos achados respectivos relatados na literatura, não se identificou que a NLR foi diferente entre os grupos com CCC ruim e boa, porém detectou-se uma correlação com níveis de adropina. Considera-se que essa discrepância entre tal resultado deste estudo e os respectivos resultados relatados na literatura se devem ao baixo número de pacientes incluídos neste estudo.

Limitações do estudo

Há várias limitações a este estudo. Primeiramente, o número de pacientes incluídos neste estudo foi limitado, e, segundo, não houve grupo de controle composto de indivíduos com artérias coronárias normais. Portanto, seria benéfico replicar o estudo com um grupo de estudo maior e com a adição de um grupo de controle. Além disso, a evolução da CCC é um longo processo,

Tabela 5 – Análise de regressão logística univariada e multivariada demonstrando preditores independentes de CCC boa

	Univariada		Multivariada*	
	Valor de p	RC (IC 95%)	Valor de p	RC (IC 95%)
Nível de adropina	<0,001	1,12 (1,06-1,18)	<0,001	1,13 (1,06-1,19)
Idade	0,48	1,01 (0,97-1,04)	0,54	1,01 (0,97-1,05)
IMC	0,38	1,24 (0,76-2,02)	0,45	1,23 (0,74-2,01)
Frequência cardíaca	0,43	1,03 (0,98-1,05)	0,51	1,04 (1,01-1,07)
Proteína C reativa de alta sensibilidade	0,19	0,58 (0,26-1,30)	0,41	0,61 (0,30-1,42)
Hemoglobina glicada	0,96	0,98 (0,51-1,90)	0,34	1,01 (0,56-1,96)
Fumante	0,12	1,86 (0,89-3,89)	0,48	1,35 (0,55-3,32)
DM	0,81	1,09 (0,55-2,14)	0,87	1,06 (0,51-2,25)
Hipertensão	0,89	0,96 (0,48-1,90)	0,80	0,91 (0,43-1,93)
Colesterol total	0,09	1,42 (1,10-1,83)	0,10	1,44 (1,09-1,90)
HDL	0,48	1,56 (0,46-5,32)	0,85	1,05 (0,27-4,20)
Triglicérides	0,10	1,23 (0,96-1,58)	0,27	1,19 (0,88-1,60)
LDL	0,77	0,99 (0,97-1,02)	0,23	1,01 (0,98-1,03)
NLR	0,23	0,66 (0,44-1,10)	0,31	0,74 (0,51-1,33)
Escore de Gensini	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,01 (1,00-1,02)
Doença multivascular	<0,001	2,63 (1,68-4,14)	<0,001	2,45 (1,53-3,93)
Oclusão de ADA	<0,001	4,59 (2,13-9,90)	<0,001	4,73 (2,08-10,70)
Oclusão de Cx	0,09	2,21 (1,07-4,34)	0,11	2,41 (1,12-4,41)
Oclusão de ACD	0,01	2,31 (1,17-4,53)	0,03	2,17 (1,03-4,56)

*Ajustada quanto a idade, frequência cardíaca, IMC, colesterol total e LDL. Nessa análise estatística, os níveis de adropina, bem como idade, IMC, colesterol total, HDL, triglicérides, LDL, doença multivascular e escore de Gensini são valores contínuos, outros são variáveis binárias. IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; NLR: razões neutrófilo-linfócito; ADA: artéria descendente anterior; Cx: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita.

e, portanto, uma única medição dos níveis de adropina pode não dar uma ideia clara sobre o desenvolvimento de CCC vitalícia. Outra limitação foi que foi usada a classificação de Rentrop, um método visual usado na avaliação da CCC, e a ultrassonografia intravascular não foi usada. A CCC examinada na classificação de Rentrop é afetada pela pressão arterial do paciente, pela força de injeção de contraste do operador, e o tempo de filmagem. Por último, apesar de que se tenha identificado uma correlação entre os níveis de adropina e a CCC, os mecanismos subjacentes não estão claros, e, portanto, são necessários estudos de grande escala para verificar o efeito da adropina na evolução da CCC.

Conclusão

Em conclusão, os achados deste estudo sugerem que os níveis de adropina estão correlacionados à presença de CCC em pacientes com SCC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito e Revisão crítica do

manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Akkaya H, Güntürk EE, Akkaya F, Karabıyık U, Güntürk İ, Yılma S.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Niğde Ömer Halisdemir sob o número de protocolo 2017/08. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1376–414. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009
2. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Robert A Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metabolism*. 2008;8(6):468–81. doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.011.
3. Ignarro L. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J Physiol Pharmacol*. 2002;53(4 Pt1):503-14. PMID: 12512688
4. Wolf A, Zalpour C, Theilmeier G, Wang B-y, Ma A, Anderson B, et al. Dietary L-arginine supplementation normalizes platelet aggregation in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):479-85. doi:10.1016/s0735-1097(97)00523-8
5. Böger RH, Bode-Böger SM, Kienke S, Stan AC, Nafe R, Frölich JC. Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular monocyte accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*. 1998;13(1):67-77. doi: 10.1016/s0021-9150(97)00183-4.
6. Kubes P, Suzuki M, Granger D. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(11):4651-5. doi: 10.1073/pnas.88.11.4651
7. Hogg N, Kalyanaraman B, Joseph J, Struck A, Parthasarathy S. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide Potential role in atherogenesis. *FEBS Lett*. 1993;334(2):170-4. doi: 10.1016/0014-5793(93)81706-6.
8. Lovren F, Pan Y, Qian A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):185-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782.
9. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O’Keefe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3783-91. doi: 10.1210/jc.2012-2194.
10. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(3):174-8. doi: 10.1111/1755-5922.12025.
11. Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Warltier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res*. 1999;43(1):44-57. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00077-2
12. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):587-92. doi:10.1016/s0735-1097(85)80380-6.
13. Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, Giannopoulos AA, Buechel RR. A guide for Gensini Score calculation. *Atherosclerosis*. 2019;287:181-3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012.
14. Piek JJ, Koolen JJ, Hoedemaker G, David GK, Visser CA, Dunning AJ. Severity of single-vessel arterial stenosis and duration of angina as determinants of recruitable collateral vessels during balloon angioplasty occlusion. *Am J Cardiol*. 1991;67(1):13-7. doi: 10.1016/0002-9149(91)90091-x.
15. Yamanishi K, Fujita M, Ohno A, Sasayama S. Importance of myocardial ischaemia for recruitment of coronary collateral circulation in dogs. *Cardiovasc Res*. 1990;24(4):271-7. doi: 10.1093/cvr/24.4.271.
16. Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation*. 2001;104(23):2784-90. doi: 10.1161/hc4801.100352.
17. Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Pharmacological modulation of the human collateral vascular resistance in acute and chronic coronary occlusion assessed by intracoronary blood flow velocity analysis in an angioplasty model. *J Am Coll Cardiol*. 1997;96(1):106-15. doi: 10.1161/01.cir.96.1.106.
18. de Marchi SF, Gloekler S, Meier P, Traupe T, Steck H, Cook S, et al. Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease. *Cardiology*. 2011;118(3):198-206. doi: 10.1159/000328648
19. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation*. 1986;74(3):469-76. doi: 10.1161/01.cir.74.3.469
20. Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown BG, Roberts R, Terrin ML, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation*. 1991;83(3):739-46. doi: 10.1161/01.cir.83.3.739.
21. Kodama K, Kusuoka H, Sakai A, Adachi T, Hasegawa S, Ueda Y, et al. Collateral channels that develop after an acute myocardial infarction prevent subsequent left ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1133-9. doi: 10.1016/0735-1097(95)00596-X.
22. Perez-Castellano N, Garcia EJ, Abeytua M, Soriano J, Serrano JA, Elizaga J, et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):512-8. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00521-4
23. Matsunaga T, Warltier DC, Weihrauch DW, Moniz M, Tessmer J, Chilian WM. Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. *Circulation*. 2000;102(25):3098-103. doi: 10.1161/01.cir.102.25.3098.
24. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(5):751-8. doi: 10.1515/cclm-2013-0844.
25. Demircelik B, Cakmak M, Nazli Y, Gurel OM, Akkaya N, Cetin M, et al. Adropin: a new marker for predicting late saphenous vein graft disease after coronary artery bypass grafting. *Clin Invest Med*. 2014;37(5):E338-44. doi: 10.25011/cim.v37i5.22014
26. Kwon OS, Andtbacka RHI, Hyngstrom JR, Richardson RS. Vasodilatory function in human skeletal muscle feed arteries with advancing age: the role of adropin. *J Physiol*. 2019;597(7):1791-804.
27. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglu M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology*. 2012;63(3):213-7. doi: 10.1177/0003319711412763
28. Verdoia M, Barbieri L, Giovine GD, Marino P, Suryapranata H, De Luca G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and the extent of coronary artery disease: results from a large cohort study. *Angiology*. 2016;67(1):75-82. doi: 10.1177/0003319715577529
29. Chen J, Chen MH, Li S, Guo YL, Zhu CG, Xu RX, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a Gensini score assessment. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(12):1271-82. doi: 10.5551/jat.25940
30. Demir K, Avci A, Altunkeser BB, Yilmaz A, Keles F, Ersecgin A. The relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary chronic total occlusions. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:130. doi: 10.1186/1471-2261-14-130.
31. Nacar AB, Erayman A, Kurt M, Buyukkaya E, Karakaş MF, Akcay AB, et al. The Relationship between Coronary Collateral Circulation and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Coronary Chronic Total Occlusion. *Med Princ Pract*. 2015;24(1):65–9. doi: 10.1159/000365734.



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

Outro Ator no Aumento da Circulação Colateral no Coração – Outro Potencial Alvo Terapêutico na Medicina Cardiovascular?

Another Player in Increasing Collateral Circulation in the Heart – Another Potential Therapeutic Target in Cardiovascular Medicine?

Luis Henrique Wolff Gowdak¹ 

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Avaliação da Relação entre Níveis de Adropina e Circulação Colateral Coronária em Pacientes com Síndrome Coronariana Crônica

Richard Lower, de Amsterdã, chamou a atenção em 1669 pela primeira vez para os canais que conectam as artérias coronárias direita e esquerda. O anatomista suíço Albrecht von Haller demonstrou essas anastomoses dissecando as artérias coronárias. Assim, há séculos, a presença de uma rede colateral bem desenvolvida fornecendo suprimento sanguíneo para um miocárdio subperfundido ganhou interesse significativo na fisiologia e fisiopatologia e, posteriormente, na terapêutica.¹ Muitas questões mantiveram os cientistas trabalhando incansavelmente para desvendar os principais atores que favorecem o desenvolvimento de vasos colaterais no coração.²

A circulação colateral coronariana é uma rede pré-formada de anastomoses imaturas que conectam o território suprido por uma artéria coronária epicárdica com o suprido por outra. Em 1959, Pitt et al.,¹ estudaram a prevalência de anastomoses coronárias interarteriais em setenta e cinco corações obtidos de autópsia. Dos 15 corações normais, apenas um (6%) apresentou tais anastomoses. Nos casos com doença arterial coronariana oclusiva, fibrose do miocárdio ou infarto, as anastomoses foram encontradas em 75% a 100% dos casos. Ficou claro, desde o início, que a presença de períodos sustentados de isquemia tecidual era um pré-requisito para incitar o estabelecimento de circulação colateral.

Por outro lado, muitos pacientes com angina ou evidência objetiva de isquemia miocárdica não desenvolvem tal rede de vasos. Os pacientes respondem diferentemente em sua capacidade de colateralização na presença de isquemia.³ Uma busca começou a compreender por que...

A formação de vasos sanguíneos no sistema cardiovascular maduro ocorre por meio de três processos dinâmicos distintos: vasculogênese, angiogênese e arteriogênese. Esses sistemas são influenciados por vários fatores, incluindo sinalização e controle transcricional, mediadores solúveis e seus receptores, forças biomecânicas e hipóxia.²

Palavras-chave

Circulação Colateral; Neovascularização Fisiológica; Adropina; Isquemia Miocárdica; Doença Arterial Coronariana.

Correspondência: Luis Henrique Wolff Gowdak •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05466-040, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: luis.gowdak@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220558>

Por exemplo, a relação entre o índice de imunoinflamação sistêmica (SII) e a circulação colateral coronariana (CCC) em pacientes com DAC estável e oclusão total crônica (OTC) foi estudada por Adali et al.⁴ Eles descobriram que um nível elevado de SII era significativamente relacionado à má circulação colateral coronariana. Portanto, um índice simples baseado em poucos exames laboratoriais pode ser muito informativo na prática clínica como preditor da capacidade de formação de colaterais de um paciente.

Agora, outro ator potencial no desenvolvimento de colateral coronariana emerge do trabalho de Akkaya et al.,⁵ publicado nesta edição dos ABC.⁵ Eles procuraram determinar a associação entre os níveis de adropina com a presença de circulação colateral em pacientes com síndrome coronariana crônica. Encontraram um aumento de 27% nos níveis médios de adropina em pacientes com boa circulação colateral coronariana em comparação com pacientes com má circulação colateral coronariana. Como os autores corretamente notaram, desenvolver uma boa rede de colaterais demanda tempo, e um único instante desse processo deve ser entendido como reflexo daquele momento específico. Se deixarmos passar tempo suficiente, talvez o quadro seja diferente.

À medida que as pesquisas avançam, novos fatores angiogênicos são relatados com maior frequência, expondo a complexidade do crescimento vascular em condições isquêmicas. Em algum momento, os cientistas sentiram-se confiantes de que poderiam recapitular o processo natural de crescimento vascular através da hiperexpressão de fatores angiogênicos específicos no novo campo da terapia gênica.⁶ Infelizmente, os ensaios clínicos randomizados com essa abordagem não tiveram o sucesso esperado, e o entusiasmo inicial foi substituído pela decepção.

O trabalho de Akkaya et al.,⁵ acrescenta à crescente literatura explorando o papel da adropina, um hormônio peptídico secretado principalmente pelo fígado, em condições clínicas tão diversas como cardiomiopatia diabética, apneia obstrutiva do sono ou doença inflamatória intestinal.⁷ Como a adropina surgiu como um componente regulatório essencial do endotélio vascular, afetando a síntese endotelial de NO, podemos prever que é uma questão de tempo para que a adropina seja considerada um alvo terapêutico na medicina cardiovascular.

Se precisarmos de outro exemplo da importância de se manter um diálogo aberto entre a ciência básica e a clínica, o artigo de Akkaya et al.,⁵ oferece exatamente isso.

Referências

1. Pitt B. Interarterial coronary anastomoses. Occurrence in normal hearts and in certain pathologic conditions. *Circulation*. 1959d;20(5):816–22. //doi.org/10.1161/01.CIR.20.5.816
2. Allahwala UK, Khachigian LM, Nour D, Ridiandres A, Billah M, Ward M, et al. Recruitment and maturation of the coronary collateral circulation: Current understanding and perspectives in arteriogenesis. *Microvasc Res*. 2020;132:104058. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104058.
3. Shen Y, Ding FH, Dai Y, Wang XQ, Zhang RY, Lu L, et al. Reduced coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):26. doi: 10.1186/s12933-018-0671-6.
4. Adali MK, Buber I, Sen G, Yilmaz S. Relationship between systemic immune-inflammation index and coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(1):69–75. doi:10.36660/abc.20210414.
5. Akkaya H, Güntürk EE, Akkaya F, Karabıyık U, Güntürk İ, Yılmaz S. Assessment of the relationship between the adropin levels and the coronary collateral circulation in patients with chronic coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(3):402–410.
6. Sabra M, Karbasiafshar C, Aboulgheit A, Raj S, Abid MR, Sellke FW. Clinical application of novel therapies for coronary angiogenesis: overview, challenges, and prospects. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 2;22(7):3722. doi: 10.3390/ijms22073722.
7. Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Males I, Borovac JA, Martinovic D, et al. Role of adropin in cardiometabolic disorders: from pathophysiological mechanisms to therapeutic target. *Biomedicines*. 2021 Oct 7;9(10):1407. doi: 10.3390/biomedicines9101407.



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

Capacidade Preditiva dos Parâmetros do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca em Terapia de Ressincronização Cardíaca

Predictive Ability of Cardiopulmonary Exercise Test Parameters in Heart Failure Patients with Cardiac Resynchronization Therapy

João Ferreira Reis,¹  António Valentim Gonçalves,¹ Pedro Garcia Brás,¹ Rita Ilhão Moreira,¹ Pedro Rio,¹ Ana Teresa Timóteo,¹ Rui M. Soares,¹ Rui Cruz Ferreira¹

Departamento de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Central de Lisboa,¹ Lisboa – Portugal

Resumo

Fundamento: Há evidências sugerindo que um corte do pico de consumo de oxigênio (pVO_2) de 10ml/kg/min fornece uma estratificação de risco mais precisa em pacientes com Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC).

Objetivo: Comparar o poder prognóstico de vários parâmetros do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) nesta população e avaliar a capacidade discriminativa dos valores de corte de pVO_2 recomendados pelas diretrizes.

Métodos: Avaliação prospectiva de uma série consecutiva de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$. O desfecho primário foi um composto de morte cardíaca e transplante cardíaco urgente (TC) nos primeiros 24 meses de acompanhamento, e foi analisado por vários parâmetros do TCPE para a maior área sob a curva (AUC) no grupo TRC. Uma análise de sobrevivência foi realizada para avaliar a estratificação de risco fornecida por vários pontos de corte diferentes. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: Um total de 450 pacientes com IC, dos quais 114 possuíam aparelho de TRC. Esses pacientes apresentaram um perfil de risco basal mais alto, mas não houve diferença em relação ao desfecho primário (13,2% vs 11,6%, $p = 0,660$). A pressão expiratória de dióxido de carbono no limiar anaeróbico ($P_{ET}CO_{2AT}$) teve o maior valor de AUC, que foi significativamente maior do que o de pVO_2 no grupo TRC (0,951 vs 0,778, $p = 0,046$). O valor de corte de pVO_2 atualmente recomendado forneceu uma estratificação de risco precisa nesse cenário ($p < 0,001$), e o valor de corte sugerido de 10 ml/min/kg não melhorou a discriminação de risco em pacientes com dispositivos ($p = 0,772$).

Conclusão: A $P_{ET}CO_{2AT}$ pode superar o poder prognóstico do pVO_2 para eventos adversos em pacientes com TRC. O ponto de corte de pVO_2 recomendado pelas diretrizes atuais pode estratificar precisamente o risco dessa população.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Terapia de Ressincronização Cardíaca/métodos; Teste de Esforço/métodos; Consumo de Oxigênio; Transplante do Coração.

Abstract

Background: There is evidence suggesting that a peak oxygen uptake (pVO_2) cut-off of 10ml/kg/min provides a more precise risk stratification in Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) patients.

Objective: To compare the prognostic power of several cardiopulmonary exercise testing (CPET) parameters in this population and assess the discriminative ability of the guideline-recommended pVO_2 cut-off values.

Methods: Prospective evaluation of consecutive heart failure (HF) patients with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$. The primary endpoint was a composite of cardiac death and urgent heart transplantation (HT) in the first 24 follow-up months, and was analysed by several CPET parameters for the highest area under the curve (AUC) in the CRT group. A survival analysis was performed to evaluate the risk stratification provided by several different cut-offs. p values < 0.05 were considered significant.

Results: A total of 450 HF patients, of which 114 had a CRT device. These patients had a higher baseline risk profile, but there was no difference regarding the primary outcome (13.2% vs 11.6%, $p = 0.660$). End-tidal carbon dioxide pressure at anaerobic threshold ($P_{ET}CO_{2AT}$) had the highest

Correspondência: João Ferreira Reis •

Departamento de Cardiologia do Hospital de Santa Marta – Rua de Santa Marta, 1169-024, Lisboa – Portugal

E-mail: jpr_911@hotmail.com

Artigo recebido em 21/07/2021, revisado em 16/12/2021, aceito em 26/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210620>

AUC value, which was significantly higher than that of pVO_2 in the CRT group (0.951 vs 0.778, $p = 0.046$). The currently recommended pVO_2 cut-off provided accurate risk stratification in this setting ($p < 0.001$), and the suggested cut-off value of 10 ml/min/kg did not improve risk discrimination in device patients ($p = 0.772$).

Conclusion: $P_{ET}CO_{2AT}$ may outperform pVO_2 's prognostic power for adverse events in CRT patients. The current guideline-recommended pVO_2 cut-off can precisely risk-stratify this population.

Keywords: Heart Failure; Cardiac Resynchronization Therapy/methods; Exercise Test/methods; Oxygen Consumption; Heart Transplantation.

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

Introdução

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) é um poderoso preditor de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e é utilizado para orientar o encaminhamento de pacientes para terapias avançadas, como transplante cardíaco (TC) e suporte circulatório mecânico (MCS).¹⁻³

O pico de consumo de oxigênio (pVO_2) e o slope VE/VCO₂ são as variáveis derivadas do TCPE mais comumente usadas como ferramentas de avaliação de risco, no entanto, várias outras variáveis do TCPE demonstraram prever eventos de IC e, algumas delas, podem melhorar a estratificação clínica da pacientes com IC quando usadas em conjunto com as variáveis acima mencionadas (ou seja, ventilação oscilatória de exercício, variação de dióxido de carbono expirado durante o teste de esforço, recuperação da FC, pressão arterial sistólica e resposta do ECG ao exercício).

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) surgiu como uma importante opção terapêutica no manejo de pacientes com ICFER e, em pacientes selecionados, demonstrou melhorar a carga sintomática e a qualidade de vida, além de ter um benefício prognóstico em relação à morbidade e mortalidade.⁴⁻⁸ Um número crescente de pacientes encaminhados a TC já possui um aparelho de TRC, com ou sem desfibrilador (TRC-D e TRC-P, respectivamente). A sobrevida em pacientes com ICFER melhorou significativamente nos últimos anos e alguns autores sugerem a necessidade de reavaliação dos critérios de listagem para TC e limiares prognósticos de pico de consumo de oxigênio (pVO_2) e slope VE/VCO₂.^{9,10}

Os critérios de listagem para transplante cardíaco da *International Society for Heart Lung Transplantation* (ISHLT) de 2016 definiram o pVO_2 como critério principal para listar pacientes para TC e que a presença do dispositivo TRC não altera o valor de corte recomendado de pVO_2 .¹¹ Essa recomendação foi baseada em uma subanálise do estudo COMPANION que mostrou que a TRC não alterou a previsibilidade do pVO_2 em eventos adversos de ICFER.^{12,13} Por outro lado, Goda et al.,¹⁴ mostraram que um valor de corte de 10 ml/kg/min em vez do valor de corte tradicional de 14 ml/kg/min pode ser mais útil para estratificação de risco em pacientes com TRC.¹⁴ Várias outras variáveis do TCPE demonstraram ser preditores robustos de pior desfecho clínico em populações com ICFER, como o slope VE/VCO₂, o slope da eficiência de captação de O₂ (OUES) e o ponto ótimo cardiorrespiratório (COP).^{15,16}

O presente estudo busca avaliar a capacidade preditiva dos valores de corte recomendados pelas diretrizes em pacientes

com TRC, comparar o poder prognóstico de vários parâmetros de exercício com o do pVO_2 nesta população e comparar seu desempenho entre pacientes com e sem dispositivo de TRC.

Métodos

Considerações éticas

Essa pesquisa está em conformidade com os princípios descritos na Declaração de Helsinque. O comitê de ética local aprovou o protocolo do estudo. Todos os pacientes forneceram consentimento informado.

Amostra de estudo

Análise de um único centro de uma série consecutiva de 450 pacientes com IC encaminhados à nossa instituição de 2009 a 2018 com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$ e classe II ou III da *New York Heart Association* (NYHA), que foram submetidos a TCPE. Todos os pacientes foram encaminhados para avaliação pela equipe de HF com possível indicação para TC ou MCS.

Protocolo de estudo

O acompanhamento dos pacientes incluiu avaliação inicial no período de um mês em cada paciente com: dados clínicos incluindo etiologia da IC (isquêmica vs não isquêmica), dispositivos cardíacos implantados (CIED), medicação, comorbidades, classe NYHA; dados laboratoriais; dados eletrocardiográficos; dados ecocardiográficos; dados TCPE; Escore de Sobrevida à Insuficiência Cardíaca (HFSS).

Os pacientes foram excluídos por algum dos seguintes critérios: idade < 18 anos; revascularização coronária percutânea planejada ou cirurgia cardíaca; comorbidades limitantes ao exercício (doença cerebrovascular, comprometimento musculoesquelético ou doença vascular periférica grave); TC anterior.

Os pacientes submetidos ao implante de TRC realizaram TCPE e ecocardiograma transtorácico pelo menos 6 meses após o procedimento.

Pacientes com TC eletivo durante o período de seguimento (pacientes que tiveram indicação de TC e coração foi disponibilizado nos primeiros dois anos de seguimento) foram censurados da análise no momento do TC.

Teste de esforço cardiopulmonar

Um TCPE em esteira com sintomas máximos limitados, definido pelo pico da taxa de troca respiratória (RER) > 1,05, foi realizada usando o protocolo de Bruce modificado (esteira GE Marquette Series 2000). A análise dos gases foi precedida pela calibração do equipamento. Ventilação por minuto, consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono foram adquiridos respiração a respiração, usando um analisador de gases SensorMedics Vmax 229.

O pVO_2 foi definido como a maior média de 30 segundos alcançada durante o exercício e foi normalizado para a massa corporal. O limiar anaeróbio foi determinado pela combinação dos métodos padrão (preferencialmente V-slope e equivalentes ventilatórios). O slope VE/VCO₂ foi calculado por regressão linear de mínimos quadrados, utilizando dados adquiridos ao longo de todo o exercício. O COP foi medido como o valor mínimo do equivalente ventilatório para oxigênio (VE/VO₂ mínimo). A pressão parcial de dióxido de carbono expirado ($P_{ET}CO_2$) foi relatada antes do exercício ($P_{ET}CO_{2AR}$), no limiar anaeróbio ($P_{ET}CO_{2AT}$) e no pico do exercício em unidades de mmHg, e também foi calculado o aumento durante o exercício até o limiar anaeróbio ser atingido ($P_{ET}CO_{2DIF}$). O pico de pulso de oxigênio (PP) foi calculado dividindo-se o pVO_2 derivado pela frequência cardíaca (FC) máxima durante o exercício e foi expresso em mililitros por batimento. A potência circulatória foi calculada como o produto da pVO_2 e o pico da pressão arterial sistólica e a potência ventilatória foi calculada pela divisão do pico da pressão arterial sistólica (PA) pelo slope VE/VCO₂. Vários parâmetros compostos do TCPE também foram calculados automaticamente.

Acompanhamento e desfecho

Todos os pacientes foram acompanhados por 24 meses a partir da data de realização dos exames complementares supracitados.

O desfecho primário foi um composto de morte cardíaca e TC urgente ocorrendo durante uma hospitalização não planejada com dependência de inotrópicos para piora da IC. Os dados foram obtidos a partir das consultas ambulatoriais (ou seja, visitas não planejadas para IC – deterioração clínica com necessidade de diuréticos iv – ou visitas planejadas para titulação de medicamentos para IC, terapia diurética ou avaliação clínica de rotina pela equipe de IC) e foram complementados com um questionário padronizado de entrevista por telefone a todos os pacientes aos 24 meses de seguimento.

Análise estatística

Todas as análises comparam pacientes com e sem dispositivo TRC (TRC e sem TRC, respectivamente). Os dados foram analisados por meio do software Statistical Package for the Social Science for Windows, versão 24.0 (SPSS Inc, Chicago IL).

As características basais foram resumidas em frequências (porcentagens) para variáveis categóricas, como médias e desvios-padrão para variáveis contínuas quando a

normalidade foi verificada e como mediana e intervalo interquartil quando a normalidade não foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste t de Student para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney (quando a normalidade não foi confirmada) foram utilizados para todas as comparações. O teste Qui-Quadrado ou o teste exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis categóricas.

A análise multivariada para a predição do desfecho primário durante dois anos de seguimento foi realizada por meio da regressão de Cox, incluindo todas as variáveis estatisticamente significativas na análise univariada, na coorte total e em cada grupo.

O poder preditivo de vários parâmetros do TCPE em relação ao desfecho primário em cada grupo foi analisado com a curva Receiver Operating Characteristics (ROC) e área sob a curva (AUC). Os valores de corte para as variáveis foram determinados a partir das curvas ROC para que a soma da sensibilidade e especificidade fosse maximizada. O teste de Hanley e McNeil foi utilizado para comparar duas curvas ROC correlacionadas.¹⁷

A sobrevida livre de eventos foi determinada usando o método de Kaplan-Meier e comparada com a análise de log-rank para avaliar a capacidade discriminativa de risco fornecida pelos valores de corte de pVO_2 recomendados pelas diretrizes ($pVO_2 \leq 12$ ml/kg/min ou ≤ 14 ml/kg/min sem betabloqueador - BB) e slope VE/VCO₂¹¹ e o valor de corte sugerido de 10ml/kg/min.¹⁴ Diferenças estatísticas com valor de $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

Resultados

Visão geral dos grupos TRC e sem TRC

Um total de 450 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 25,3% (n = 114) tinham um dispositivo TRC, principalmente um TRC-D (98,2%). A população geral apresentou média de idade de 56,2 anos, sendo 78,7% do sexo masculino e FEVE média de 28,6%. Todos os pacientes com TRC com fibrilação atrial foram submetidos à ablação do nó AV durante o procedimento de implantação e a porcentagem de estimulação biventricular foi de 96%. O TCPE foi realizado em média 8 meses após o implante do TRC. As características basais de ambos os grupos são apresentadas na Tabela 1.

Desfecho primário

O desfecho primário ocorreu em 54 (12,0%) pacientes conforme representado na Tabela 2, sendo 37 pacientes com óbito cardíaco e 16 pacientes com TC de urgência. Uma proporção semelhante de pacientes atingiu o desfecho primário em ambos os grupos, que também se aplicava aos seus componentes individuais. A análise de sobrevida revelou sobrevida livre de eventos semelhante entre os grupos durante o período de acompanhamento (Figura 1).

Tabela 1 – Características de linha de base dos grupos TRC e sem TRC

	Geral n 450	TRC n 114	Sem TRC n 336	valor p
DADOS CLÍNICOS – CARACTERÍSTICAS				
Idade	56,2 ± 12,5	62,3 ± 11,5	54,2 ± 12,2	< 0,001
Masculino (%)	354 (78,7%)	85 (74,6%)	269 (80,1%)	0,216
IMC(kg/m ²)	27,2 ± 4,3	27,2 ± 4,1	27,1 ± 4,4	0,829
Etiologia isquêmica (%)	211 (46,9%)	42 (36,8%)	169 (50,6%)	0,011
IECA/BRA/INRA (%)	423 (94,0%)	104 (96,3%)	319 (96,1%)	1,000
BB (%)	388 (86,2%)	93 (85,3%)	295 (88,9%)	0,325
MRA (%)	340 (75,6%)	93 (84,5%)	247 (74,2%)	0,026
Diabetes (%)	98 (21,8%)	23 (22,3%)	75 (23,4%)	0,817
DRC (%)	140 (31,1%)	48 (46,6%)	92 (32,1%)	0,008
FA (%)	112 (24,9%)	43 (38,1%)	69 (20,6%)	< 0,001
CDI (%)	271 (60,2%)	112 (98,2%)	159 (47,3%)	< 0,001
Classe funcional NYHA	2,2 ± 0,6	2,5 ± 0,5	2,1 ± 0,6	0,001
HFSS*	8,5 ± 1,0	8,14 ± 0,86	8,65 ± 1,04	< 0,001
DADOS LABORATORIAIS				
Creatinina (mg/dL)	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,4	1,0 ± 0,3	0,041
Sódio (mEq/L)	137,9 ± 3,1	137,5 ± 3,4	138,5 ± 2,9	0,138
NT-proBNP (pg/ml)	2224,2 ± 2764,0	2769,7 ± 2575,4	2034,3 ± 2808,1	0,045
DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS				
DDFVE (mm/m²)*	35,5 ± 5,9	37,9 ± 5,5	34,7 ± 5,9	0,032
FEVE (%)	28,6 ± 6,9	26,2 ± 7,2	29,6 ± 6,6	< 0,001
MR III-IV (%)	65 (14,7%)	16 (14,0%)	49 (14,5%)	0,935
DADOS TCPE				
Duração TCPE (min)	9,6 ± 4,4	7,4 ± 4,1	10,3 ± 4,3	< 0,001
Pico RER	1,07 ± 0,11	1,05 ± 0,11	1,08 ± 0,10	0,139
pVO₂ (ml/kg/min)	17,9 ± 6,1	15,2 ± 5,1	18,8 ± 6,1	< 0,001
Slope VE/VCO₂	33,8 ± 9,5	35,8 ± 10,9	33,2 ± 8,9	0,026
OUES	2,1 ± 1,8	2,2 ± 2,2	2,0 ± 1,6	0,645
pVO₂ (ml/kg/min) em AT	13,1 ± 4,5	10,3 ± 3,4	13,8 ± 4,5	0,001
Pulso de O₂ (mL/kg/batimento)	0,14 ± 0,06	0,12 ± 0,04	0,14 ± 0,07	0,028
Potência Circulatória (mmHg.ml.kg-1 min-1)	2786,9 ± 1578,8	2262,3 ± 965,4	2963 ± 1702,4	< 0,001
Potência ventilatória (mmHg)	4,8 ± 1,7	4,4 ± 1,7	4,9 ± 1,7	0,020
Ponto ótimo cardiopulmonar	29,6 ± 7,4	30,7 ± 7,5	29,3 ± 7,4	0,274
P _{ET} CO ₂ em repouso (mmHg)	33,4 ± 4,7	32,9 ± 4,8	33,6 ± 4,7	0,241
P_{ET}CO_{2AT} (mmHg)	36,7 ± 5,9	35,3 ± 5,9	37,1 ± 5,9	0,010
P_{ET}CO_{2DIF} (mmHg)	3,3 ± 3,7	2,3 ± 3,2	3,6 ± 3,8	0,004

Os valores são média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil); os valores p são calculados pelo teste T de Student para amostras independentes ou teste U de Mann-Whitney conforme apropriado; o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis categóricas. *Variáveis com distribuição normal. AT: limiar anaeróbio; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; INRA: inibidores do receptor de angiotensina-nepililina; FA: Fibrilação atrial; BB: Betabloqueadores; IMC: índice de massa corporal; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; DRC: doença renal crônica; HFSS: Escore de Sobrevida à Insuficiência Cardíaca; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; MRA: antagonistas do receptor mineralocorticóide; MR: Insuficiência mitral; NYHA: New York Heart Association; OUES: slope da eficiência do consumo de oxigênio; P_{ET}CO₂: pressão parcial de dióxido de carbono expirado; P_{ET}CO_{2AT}: P_{ET}CO₂ em AT; P_{ET}CO_{2DIF}: aumento do P_{ET}CO₂ até atingir o AT; pVO₂: pico de consumo de oxigênio; RER: relação de troca respiratória; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

Tabela 2 – Eventos adversos em 24 meses de acompanhamento

Eventos adversos em 24 meses de acompanhamento	No geral n (%)	Grupo TRC n (%)	Sem n (%)	valor p
Desfecho primário combinado	54 (12,0%)	15 (13,2%)	39 (11,6%)	0,660
Mortalidade total	38 (8,4%)	11 (9,6%)	27 (8,0%)	0,592
Mortalidade cardíaca	37 (8,2%)	11 (9,6%)	26 (7,7%)	0,521
Morte súbita cardíaca	14 (3,1%)	3 (2,6%)	11 (3,3%)	0,977
Morte por piora da IC	23 (5,1%)	8 (7,0%)	15 (4,5%)	0,285
TC urgente	16 (3,6%)	4 (3,5%)	12 (3,6%)	0,991

TRC: terapia de ressincronização cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; TC: transplante cardíaco.

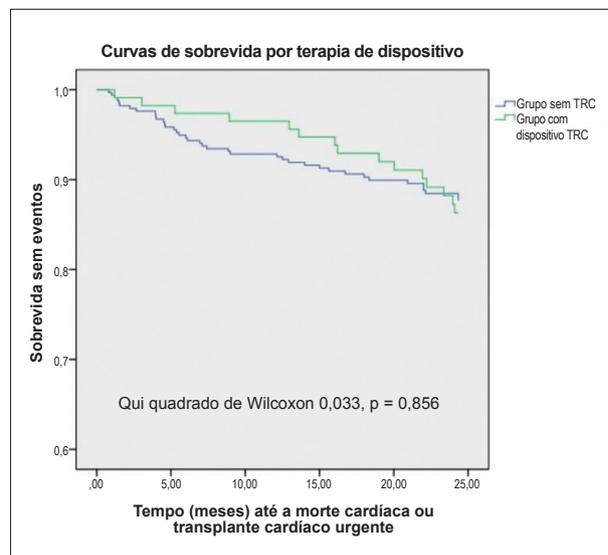


Figura 1 – Curvas de sobrevida pela terapia de ressincronização cardíaca.
TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

Relação entre os parâmetros prognósticos do TCPE e o resultado primário

Tanto em pacientes com TRC quanto na coorte total, pVO_2 , slope VE/VCO₂ e $P_{ET}CO_{2AT}$ foram preditores independentes do desfecho primário – Tabela 3.

No grupo TRC, $P_{ET}CO_{2AT}$ apresentou o maior valor de AUC seguido de $P_{ET}CO_{2DIF}$ e slope VE/VCO₂ – Tabela 4. O COP apresentou o menor poder preditivo neste grupo. O teste de Hanley & McNeil revelou que o $P_{ET}CO_{2AT}$ foi a única variável que apresentou poder preditivo significativamente maior que o do pVO_2 – Tabela 5.

No grupo sem TRC, OUES e $P_{ET}CO_{2DIF}$ apresentaram os maiores valores de AUC, ambos superiores ao de pVO_2 e slope VE/VCO₂, mas não foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

$P_{ET}CO_{2AR}$ e $P_{ET}CO_{2AT}$ foram os únicos parâmetros que revelaram um melhor desempenho em pacientes com TRC do que em pacientes sem dispositivo – Tabela 4.

Um $P_{ET}CO_{2AT}$ de 33mmHg teve sensibilidade de 90% e especificidade de 78% para o desfecho primário no grupo TRC e abaixo desse valor, os pacientes tiveram uma sobrevida de 24 meses livre de eventos significativamente menor, não apenas na coorte total, mas também nos dois grupos de estudo – Figura 2.

Valor de corte para seleção de TC

Na coorte geral, assim como em cada grupo, pacientes com $pVO_2 > 12\text{ml/kg/min}$ (ou $> 14\text{ml/kg/min}$ se sob BB)¹¹ tiveram melhor prognóstico em comparação com pacientes em estratos com $pVO_2 \leq 10\text{ml/kg/min}$ e $10 < pVO_2 \leq 12\text{ml/kg/min}$, enquanto um ponto de corte de 10ml/kg/min não forneceu uma estratificação de risco adequada – Figura 3. Um ponto de corte do slope VE/VCO₂ de 35 discriminou significativamente o risco para eventos de IC em todas as coortes – Figura 3.

Para o ponto de corte tradicional de pVO_2 para seleção de TC, VPP para o desfecho primário foi de 98,4% no grupo TRC e 93,3% no grupo sem TRC (Tabela 5), com VPN de 27,5% e 27,2%, respectivamente. Um ponto de corte de pVO_2 de 10 ml/kg/min revelou VPP menor em ambos os grupos, apesar de ter VPN semelhante, sem diferenças significativas entre os grupos – Tabela 6.

No grupo TRC, $P_{ET}CO_{2AT} \leq 33$ mmHg apresentou valores de VPP e VPN ligeiramente maiores do que o ponto de corte de pVO_2 recomendado.

Discussão

Ensaio anteriores mostraram que a adição de TRC à terapia médica ideal ou terapia com desfibrilador reduz significativamente a mortalidade entre os pacientes com ICFER^{4,7} e melhora a capacidade de exercício, levando a um aumento do pVO_2 e uma redução do slope VE/VCO₂, atrasando com segurança o TC.^{18,19} Reconheceu-se a necessidade de revisão dos pontos de corte de seleção de TC devido à melhora nas terapias de IC.^{9,10} Com base no benefício de sobrevida conferido pela TRC e seu efeito no pVO_2 , não está claro se esta ainda é uma ferramenta válida para a seleção de TC. Um trabalho de 2011 sugeriu que o HFSS superou o pVO_2 na estratificação de risco na presença de

Tabela 3 – TCPE Preditores de eventos adversos em 24 meses de acompanhamento

Coorte Total	Univariado, OR (95% IC)	valor p	Análise multivariada, OR (95% IC)	valor p
pVO ₂ (ml/kg/min)	0,851 (0,799-0,906)	<0,001	0,867 (0,812-0,921)	0,004
Slope VE/VCO ₂	1,092 (1,061-1,124)	0,005	1,104 (1,020-1,196)	0,015
Ponto ótimo cardiorrespiratório	1,128 (1,050-1,212)	0,010		0,250
OUES	0,357 (0,179-0,713)	<0,001		0,284
Potência Circulatória (mmHg.ml.kg-1 min-1)	0,996 (0,994-0,999)	0,040		0,540
Potência ventilatória (mmHg)	0,471(0,367-0,605)	0,017		0,287
Pico de pulso O ₂ (mL/kg/batimento)	0,769 (0,573-1,031)	0,079		0,357
P _{ET} CO ₂ em repouso (mmHg)	0,871 (0,814-0,931)	0,012		0,135
P _{ET} CO _{2AT} (mmHg)	0,814 (0,763-0,868)	<0,001	0,713 (0,577-0,880)	0,002
P _{ET} CO _{2DIF} (mmHg)	0,734 (0,660-0,815)	<0,001		0,110
Grupo TRC	Univariado, OR (95% IC)	valor p	Análise multivariada, OR (95% IC)	valor p
pVO ₂ (ml/kg/min)	0,794 (0,688-0,916)	0,002	0,821 (0,647-0,905)	0,005
Slope VE/VCO ₂	1,162 (1,077-1,253)	<0,001	1,109 (1,053-1,165)	0,008
Ponto ótimo cardiorrespiratório	1,101 (0,982-1,235)	0,090		0,319
OUES	0,974 (0,702-1,353)	0,470		0,657
Potência Circulatória (mmHg.ml.kg-1 min-1)	0,997 (0,998-0,999)	0,047		0,470
Potência ventilatória (mmHg)	0,313 (0,157-0,624)	0,001		0,314
Pico de pulso O ₂ (mL/kg/batimento)	0,751 (0,371-1,063)	0,097		0,490
P _{ET} CO ₂ em repouso (mmHg)	0,779 (0,668-0,910)	0,002		0,197
P _{ET} CO _{2AT} (mmHg)	0,564 (0,413-0,771)	<0,001	0,527 (0,309-0,898)	0,001
P _{ET} CO _{2DIF} (mmHg)	0,595 (0,451-0,786)	<0,001		0,097
Grupo Sem TRC				
pVO ₂ (ml/kg/min)	0,860 (0,801-0,924)	<0,001	0,819 (0,668-0,930)	0,007
Slope VE/VCO ₂	1,075 (1,040-1,110)	<0,001	1,109 (1,015-1,210)	0,012
Ponto ótimo cardiorrespiratório	1,143 (1,040-1,257)	0,005		0,154
OUES	0,088 (0,030-0,253)	<0,001		0,454
Potência Circulatória (mmHg.ml.kg-1 min-1)	0,095 (0,091-0,097)	0,039		0,564
Potência ventilatória (mmHg)	0,513 (0,391-0,674)	<0,001		0,309
Pico de pulso O ₂ (mL/kg/batimento)	0,783 (0,453-1,021)	0,070		0,410
P _{ET} CO ₂ em repouso (mmHg)	0,900 (0,834-0,972)	0,007		0,229
P _{ET} CO _{2AT} (mmHg)	0,849 (0,794-0,907)	0,001		0,080
P _{ET} CO _{2DIF} (mmHg)	0,765 (0,682-0,858)	<0,001	0,689 (0,532-0,893)	0,005

IC: intervalo de confiança; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; OR: Odds-ratio; NS: não significativo (> 0,05); OUES: slope da eficiência do consumo de oxigênio; P_{ET}CO₂: pressão parcial de dióxido de carbono expirado; P_{ET}CO_{2AT}: P_{ET}CO₂ no limiar anaeróbico; P_{ET}CO_{2DIF}: P_{ET}CO₂ aumenta até atingir o limiar anaeróbico; pVO₂: pico de consumo de oxigênio; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

Tabela 4 – Análise de AUC para o desfecho primário

Características	Grupo TRC		Grupo Sem TRC		Hanley e McNeil para comparação da curva ROC entre os grupos (valor p)
	AUC	95% IC	AUC	95% IC	
pVO ₂ (ml/kg/min)	0,778	0,683-0,873	0,723	0,643-0,804	0,531
Slope VE/VCO ₂	0,868	0,782-0,954	0,757	0,693-0,822	0,159
Ponto ótimo cardiopulmonar	0,668	0,355-0,980	0,739	0,487-0,991	0,699
OUES	0,775	0,591-0,960	0,800	0,710-0,890	0,808
Potência Circulatoria (mmHg.ml.kg-1 min-1)	0,777	0,679-0,876	0,743	0,668-0,819	0,697
Potência ventilatória (mmHg)	0,830	0,729-0,930	0,759	0,687-0,830	0,398
Pico de pulso O ₂ (mL/kg/batimento)	0,659	0,486-0,831	0,716	0,642-0,761	0,546
P _{ET} CO ₂ em repouso (mmHg)	0,797	0,518-0,713	0,615	0,518-0,713	0,042
P _{ET} CO _{2AT} (mmHg)	0,951	0,900-0,980	0,741	0,662-0,8220	0,002
P _{ET} CO _{2DIF} (mmHg)	0,889	0,819-0,960	0,776	0,712-0,841	0,121

AUC: Área sob a curva; IC: intervalo de confiança; OUES: slope da eficiência do consumo de oxigênio; P_{ET}CO₂: pressão parcial de dióxido de carbono expirado; P_{ET}CO_{2AT}: P_{ET}CO₂ no limiar anaeróbico; P_{ET}CO_{2DIF}: P_{ET}CO₂ aumenta até atingir o limiar anaeróbico; pVO₂: pico de consumo de oxigênio; ROC: curva de operação do receptor; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

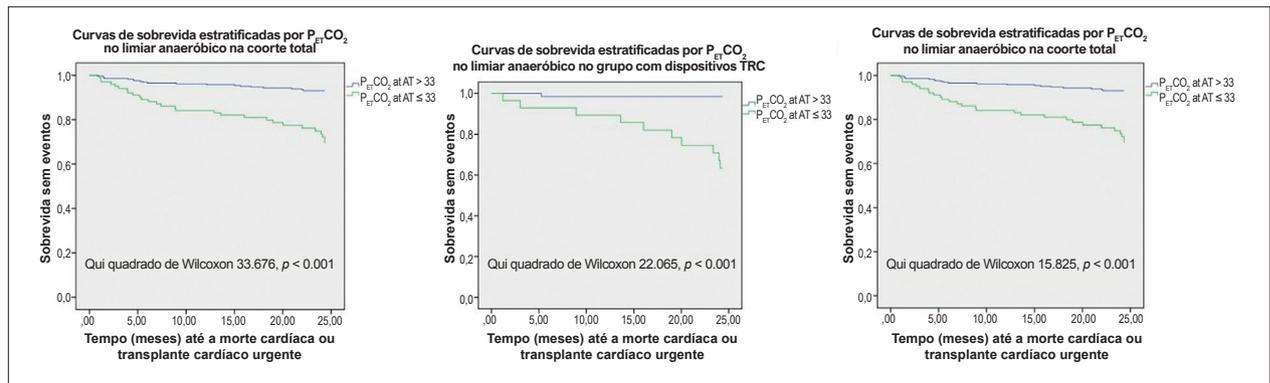


Figura 2 – Curvas de sobrevida segundo ponto de corte de P_{ET}CO_{2AT} de 33mmHg na coorte geral, grupo TRC e grupo sem TRC ; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

um CIED e que um ponto de corte de pVO₂ de 10 ml/kg/min seria mais adequado.¹⁴ Nossa análise procurou atender a essa necessidade não atendida na cardiologia contemporânea.

Houve diferenças cruciais na linha de base entre os grupos, pois os pacientes do grupo TRC eram significativamente mais velhos, mais sintomáticos, tinham FEVE mais baixa, níveis médios de peptídeos natriuréticos mais altos, maior prevalência de FA e DRC e pior desempenho no exercício – pVO₂ basal mais baixo e slope VE/VCO₂ mais alto. No entanto, isso não se traduziu em pior prognóstico, pois uma proporção semelhante de pacientes atingiu o desfecho primário em ambos os grupos (12,0% vs 13,2%, p = 0,660), sem diferença significativa na sobrevida livre de eventos (p = 0,856).

Como esperado, o pVO₂ apresentou um poder prognóstico aceitável, independente da presença de um aparelho de TRC

(p = 0,531). O slope VE/VCO₂ foi sugerido como mais preciso do que os critérios de listagem atuais para TC.²⁰ Não houve diferença entre os grupos quanto ao seu poder preditivo (p = 0,159); e quanto à sua capacidade preditiva, apesar de numericamente maior que a do pVO₂, essa diferença não atingiu significância estatística em nenhum grupo.

A P_{ET}CO₂ correlaciona-se com o débito cardíaco em pacientes com IC e pode refletir a gravidade da doença, tendo valor prognóstico independente do pVO₂.²¹⁻²⁴ Um P_{ET}CO_{2AR} < 33,0 mmHg ou um aumento < 3 mmHg durante o teste ergométrico foram associados a pior prognóstico.³ Nos pacientes com TRC, P_{ET}CO_{2AR}, P_{ET}CO_{2AT} e P_{ET}CO_{2DIF} apresentaram valores de AUC maiores que pVO₂, mas essa diferença só atingiu significância estatística para P_{ET}CO_{2AT} (p = 0,046). Pacientes com P_{ET}CO_{2AT} ≤ 33,0 mmHg

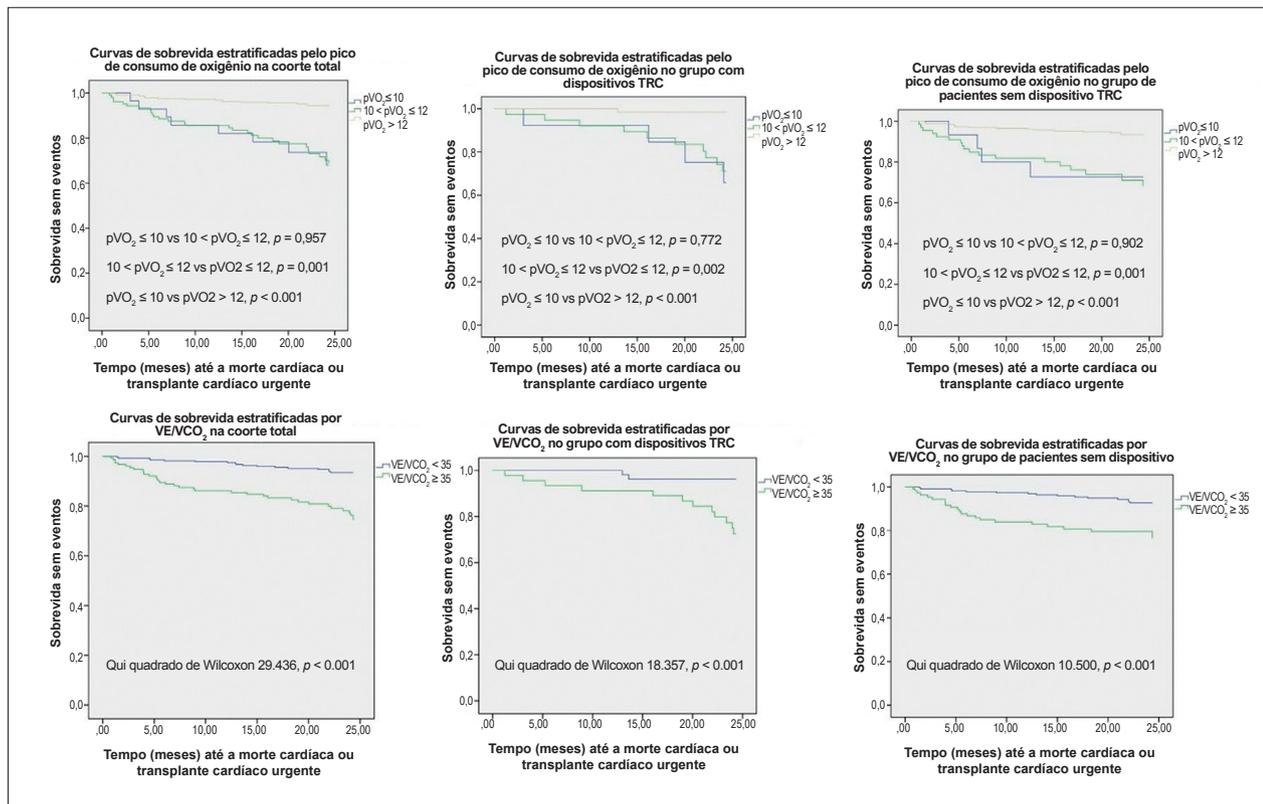


Figura 3 – Curvas de sobrevida estratificadas por pVO_2 e VE/VC_{02} para a coorte total, grupo TRC e grupo sem TRC. TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

Tabela 5 – Hanley e McNeil para comparação da curva ROC entre cada variável e pVO_2 (valor p)

Características	Grupo TRC	Grupo Sem TRC
Slope VE/VC_{02}	0,353	0,613
Ponto ótimo cardiorrespiratório	0,487	0,900
OUES	0,979	0,261
Potência circulatória (mmHg,ml,kg-1 min-1)	0,992	0,766
Potência ventilatória (mmHg)	0,607	0,592
Pico de pulso O_2 (mL/kg/batimento)	0,277	0,918
$P_{Et}CO_2$ em repouso (mmHg)	0,855	0,123
$P_{Et}CO_{2AT}$ (mmHg)	0,046	0,794
$P_{Et}CO_{2DIF}$ (mmHg)	0,213	0,431

AUC: Área sob a curva; OUES: slope da eficiência do consumo de oxigênio; $P_{Et}CO_2$: pressão parcial de dióxido de carbono expirado; $P_{Et}CO_{2AT}$: $P_{Et}CO_2$ no limiar anaeróbico; $P_{Et}CO_{2DIF}$: $P_{Et}CO_2$ aumenta até atingir o limiar anaeróbico; pVO_2 : pico de consumo de oxigênio; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

tiveram uma sobrevida de 24 meses livre de eventos significativamente menor, não apenas no braço de TRC, mas também na coorte geral e no grupo sem TRC ($p < 0,001$).

Um valor de corte de pVO_2 de 10 ml/kg/min não melhorou a estratificação de risco no grupo TRC, uma vez que tem VPN marcadamente menor do que os pontos de corte tradicionais.

Não houve discriminação entre os estratos de alto risco ($pVO_2 \leq 10$ ml/min/kg) e médio risco ($10 < pVO_2 \leq 12$ ml/min/kg) quanto à sobrevida livre de eventos durante os primeiros 24 meses de seguimento em nenhum dos grupos. Os estratos de baixo risco ($pVO_2 \geq 12$ ml/min/kg) tiveram prognóstico significativamente melhor do que os demais

Tabela 6 – VPP e VPN de pontos de corte de várias variáveis para o desfecho primário

Características	Grupo TRC		Grupo Sem TRC	
	VPN	VPP	VPN	VPP
$pVO_2 \leq 10$ ml/kg/min	89,0%	30,8%	89,1%	26,7%
$pVO_2 \leq 12$ ml/kg/min ¹	98,4%	27,5%	93,3%	27,2%
VE/VCO ₂ slope ≥ 35	96,4%	26,1%	93,1%	21,7%
$P_{ET}CO_{2AT} \leq 33$ mmHg	98,4%	35,7%	91,9%	27,4%

¹ $pVO_2 \leq 12$ ml/kg/min ou ≤ 14 ml/kg/min sem betabloqueador

VPN: valor preditivo negativo; $P_{ET}CO_{2AT}$: pressão parcial de dióxido de carbono expirado no limiar anaeróbico; pVO_2 : pico de consumo de oxigênio;

VPP: valor preditivo positivo; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

estratos, em ambos os grupos. O valor de corte recomendado para VE/VCO₂ forneceu discriminação de risco precisa de 2 anos no grupo TRC (72,6% vs 96,6%, $p = 0,001$).

Apesar dos pacientes com TRC apresentarem um perfil basal de risco mais alto em nosso estudo, isso não se traduziu em uma maior taxa de eventos durante o seguimento. O ponto de corte atual de pVO_2 para seleção de TC pode estratificar esses pacientes de alto risco com mais precisão do que o ponto de corte de pVO_2 sugerido de 10ml/kg/min,¹⁴ independentemente da presença de um dispositivo de TRC.

O baixo VPP e o alto VPN das variáveis analisadas sugerem que na população estudada todos esses parâmetros, quando utilizados individualmente, são mais adequados para identificar pacientes que não necessitam de TC.

Nossos resultados sugerem que terapias avançadas de IC podem ser suspensas com segurança em pacientes com IC, com $pVO_2 > 12$ ml/kg/min (ou 14 ml/kg/min na ausência de betabloqueador), independentemente da presença de dispositivo de TRC, pois a taxa de eventos nesta população é baixa. Pacientes abaixo desse ponto de corte devem ser tratados de acordo, e seu encaminhamento oportuno para TC ou MCS deve ser considerado. O baixo VPP dos pontos de corte recomendados sugere que o pVO_2 só é insuficiente para orientar o encaminhamento e outros fatores prognósticos devem ser levados em consideração, como classe funcional NYHA, perfil INTERMACS, FEVE, HFSS, internações recorrentes planejadas e não planejadas por IC ou arritmias ventriculares, congestão persistente/necessidade de doses crescentes de diuréticos ou combinação com outras variáveis do TCPE, como $P_{ET}CO_{2AT}$. O VPP surpreendentemente baixo pode ser explicado pelo fato de que uma proporção significativa de nossa coorte realizou um TCPE submáximo, uma configuração na qual o pVO_2 pode perder poder discriminativo.

O $P_{ET}CO_{2AT}$ pode aumentar o valor prognóstico do TCPE em ICFER, independentemente da presença de um dispositivo de TRC, e eventualmente refinar a capacidade preditiva dos parâmetros de TCPE atualmente usados para a decisão de encaminhamento para TC.

Limitações do estudo

Esta foi uma experiência de centro único e, portanto, os resultados podem refletir nossa prática local e podem não ser aplicáveis a outros Centros de IC.

Em segundo lugar, apesar de um grande número de pacientes estar recebendo terapias de bloqueio neurohormonal aprovadas pelas diretrizes, vários pacientes foram incluídos nesta análise antes do advento dos inibidores do receptor de angiotensina-nepililina – ARNI (<10% dos pacientes sob ARNI). Portanto, não está claro se nossos resultados podem ser extrapolados para a era sacubitril-valsartana, pois esse medicamento demonstrou ter impacto na capacidade de exercício.

A grande maioria dos pacientes na coorte TRC tinha um dispositivo TRC-D (98,4%), por isso não se sabe se $P_{ET}CO_{2AT}$ e outras variáveis TCPE manteriam sua capacidade preditiva em pacientes com dispositivos TRC-P. Como os pacientes do braço da TRC tinham um perfil clínico de base teórica de risco mais alto, seria esperado que, na ausência de um desfibrilador, uma proporção maior desses pacientes atendessem ao desfecho primário, devido a taxas mais altas de morte arritmica. Quarto, não há dados sobre a resposta de TRC e seria útil comparar o desempenho dessas variáveis entre aqueles que respondem e que não respondem clínica/ecocardiograficamente.

Além disso, o pVO_2 e outras variáveis do TCPE podem perder parte de seu valor prognóstico em um cenário submáximo.²⁵ No entanto, nossa coorte total apresentou um RER médio de 1,07 e o grupo TRC de 1,05, significando que uma proporção substancial de pacientes realizou exercício submáximo, o que pode influenciar no desempenho de cada parâmetro.

Conclusões

O desempenho das ferramentas de estratificação de risco em pacientes com IC encaminhados para TC foi definido antes da ampla utilização de dispositivos de TRC e há dados limitados sobre sua acurácia prognóstica nesses pacientes. Nossos achados sugerem que os valores de corte recomendados de pVO_2 e VE/VCO₂ mantêm sua capacidade discriminativa nesse cenário; no entanto, o

$P_{ET}CO_{2AT}$ pode fornecer uma maior capacidade preditiva de eventos adversos em um seguimento de 24 meses em pacientes com TRC. Esse parâmetro foi um preditor de prognóstico independente em pacientes com TRC e teve melhor desempenho nessa população do que em pacientes sem TRC. Mais estudos são necessários para avaliar a reprodutibilidade de nossos dados e para avaliar se $P_{ET}CO_{2AT}$ pode melhorar a estratificação de risco quando combinado com pVO_2 .

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Reis JF, Gonçalves AV, Moreira RI, Rio P, Soares RM; Obtenção de dados: Reis JF, Gonçalves AV, Brás PG; Análise e interpretação dos dados: Reis JF, Brás PG, Soares RM; Análise estatística: Reis JF, Brás PG; Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Reis JF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Reis JF, Gonçalves AV, Moreira RI, Rio P, Timóteo AT, Soares RM, Ferreira RC.

Referências

1. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016 Aug;4(8):607-16. doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.022
2. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 Jan;20(1):3-15. doi: 10.1002/ejhf.979. Epub 2017 Sep 18.
3. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep 26;70(13):1618-36. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.012.
4. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Apr 14;352(15):1539-49. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.012.
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al; MADIT-TRC Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1329-38. doi: 10.1056/NEJMoa0906431
6. Leyva F, Zegard A, Okafor O, de Bono J, McNulty D, Ahmed A, et al. Survival after cardiac resynchronization therapy: results from 50 084 implantations. *Europace.* 2019 May 1;21(5):754-62. doi: 10.1056/NEJMoa0906431doi:
7. Huang Y, Wu W, Cao Y, Qu N. All-cause mortality of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2010 Dec 3;145(3):413-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.05.016. doi: 10.1093/eurheartj/eh290. doi: 10.1093/eurheartj/eh290.
8. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013 Dec;34(46):3547-56. doi: 10.1093/eurheartj/eh290.
9. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 3;43(5):787-93. doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.058.

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 Centro Hospitalar Central de Lisboa sob o número de protocolo 1232. 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.

10. Paolillo S, Veglia F, Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, Lagioia R, et al. MECKI Score Research Group (see Appendix). Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years. *Eur J Heart Fail.* 2019 Feb;21(2):208-17. doi: 10.1002/ejhf.1364.
11. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Jan;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023
12. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2140-50. doi: 10.1056/NEJMoa032423.
13. De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, Lowes B, Higginbotham MB, Ghali JK, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *J Card Fail.* 2008 Feb;14(1):9-18. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.08.003
14. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Mar;30(3):315-25. doi: 10.1016/j.healun.2010.09.007.
15. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J.* 2018 Apr 7;39(14):1144-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehw180.
16. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011 May-Jun;17(3):115-9. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.007.
17. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982 Apr;143(1):29-36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747

18. Vanderheyden M, Wellens F, Bartunek J, Verstreken S, Walraevens M, Geelen P *et al.* Cardiac resynchronization therapy delays heart transplantation in patients with end-stage heart failure and mechanical dyssynchrony. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Apr;25(4):447-53. doi: 10.1016/j.healun.2005.11.454.
19. Greenberg JM, Leon AR, DeLurgio DB, Langberg JJ, Hott BJ, Book WM, *et al.* Cardiac resynchronization therapy markedly reduces the need for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002 Jan. 21(1): P125.
20. Ferreira AM, Tabet JY, Frankenstein L, Metra M, Mendes M, Zugck C, Beauvais F, *et al.* Ventilatory efficiency and the selection of patients for heart transplantation. *Circ Heart Fail.* 2010 May;3(3):378-86. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.847392.
21. Kleber FX, Waurick P, Winterhalter M. CPET in heart failure, *Eur Heart J Suppl.* 2004;6(D):D1
22. Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, Kobayashi T, Kato M, Omata M, *et al.* End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients: association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jul;36(1):242-9. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00702-6.
23. Myers J, Gujja P, Neelagaru S, Hsu L, Vittorio T, Jackson-Nelson T, *et al.* End-tidal CO₂ pressure and cardiac performance during exercise in heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jan;41(1):19-25. doi: 10.1249/MSS.0b013e318184e945
24. Arena R, Peberdy MA, Myers J, Guazzi M, Tevald M. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2006 May 24;109(3):351-8. doi: 10.1097/HCR.0b013e318259f153
25. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, *et al.* American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69



Medida do PETCO₂ no Limiar Anaeróbico: Melhor Marcador Prognóstico em Pacientes com Ressincronizador?

Measurement of PETCO₂ at Anaerobic Threshold: A Best Prognostic Marker in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy

Anderson Donelli da Silveira¹  e Maurício Pimentel¹ 

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Capacidade Preditiva dos Parâmetros do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca em Terapia de Ressincronização Cardíaca

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) é uma ferramenta consolidada na avaliação funcional e prognóstica do paciente com insuficiência cardíaca¹ com fração de ejeção reduzida (ICFER), tratando-se de uma pedra angular na avaliação para indicação de terapias avançadas na ICFER.^{1,2} A terapia de ressincronização cardíaca (TRC), além de redução da mortalidade, pode melhorar a aptidão cardiorrespiratória, levando a um aumento do consumo de oxigênio de pico (VO₂ pico) e uma redução da inclinação da relação do equivalente respiratório de CO₂ (VE/VCO₂ slope).³⁻⁵ Nos últimos anos, com a evolução dos tratamentos, a mortalidade geral e o risco de morte súbita dos pacientes com ICFER vem sendo reduzidas.^{6,7} Neste contexto, torna-se importante revisar o prognóstico e os valores associados a um maior risco dentre as variáveis do TCPE nos pacientes submetidos à TRC.

A medida da pressão de dióxido de carbono no final de expiração (P_{ET}CO₂) durante o TCPE, tanto em repouso,⁸ quanto no primeiro limiar ventilatório ou limiar anaeróbico (P_{ET}CO_{2LA})⁹ tem valor prognóstico já consolidado na insuficiência cardíaca.^{8,9} O aumento da ventilação de espaço morto, causada pelo prejuízo da relação ventilação/perfusão (V/Q) como, por exemplo, nos pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo, leva à uma redução do CO₂ alveolar e consequentemente do P_{ET}CO₂. É esperado que haja um aumento na sua medida até o limiar anaeróbico e este se correlaciona a um aumento do débito cardíaco.

Neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Reis et al.,¹⁰ apresentam interessante análise do papel prognósticos do TCPE em uma coorte de 450 pacientes, sendo 114 submetidos à TRC.¹⁰ Os pacientes foram seguidos por 2 anos e o desfecho avaliado foi mortalidade cardiovascular e necessidade de transplante urgente. Os estudos clássicos de

avaliação para transplante cardíaco^{9,11} envolvendo o TCPE não contemplam pacientes com TRC, o que torna importante o questionamento sobre como seria o comportamento das variáveis prognósticas nesse contexto.^{9,11} O conhecimento desse cenário é escasso, e algumas evidências sugerem um papel não tão importante do VO₂ pico nesses pacientes na seleção para transplante cardíaco.¹²

No estudo de Reis et al.,¹⁰ o VO₂ pico, o VE/VCO₂ slope, o P_{ET}CO₂ e o P_{ET}CO_{2LA} apresentaram capacidade de prever desfechos nos pacientes com IC e TRC, nas análises uni e multivariável.¹⁰ Todavia, na análise da curva ROC, o P_{ET}CO_{2LA} aparentemente apresentou acurácia superior para predição de eventos. De maneira interessante, o ponto de corte ótimo foi de 33 mmHg, mais baixo do que os 36 mmHg de estudos prévios que avaliaram essa variável.^{8,13} Já os pontos de corte do VO₂ pico (12 ml/kg/min) e do VE/VCO₂ slope (35), foram semelhantes a valores descritos previamente na literatura¹⁶, não havendo diferença nos pacientes com e sem TRC.¹⁴ É importante ressaltar que, nesse estudo observacional, não houve diferença na incidência de eventos cardiovasculares maiores entre os pacientes com e sem TRC. Outro achado importante foi o excelente valor preditivo negativo (VPN) de medidas de PETCO₂, VO₂pico e VE/VCO₂ slope nos seus pontos de corte, mais evidente ainda nos pacientes do grupo TRC.

Uma possível limitação do estudo, já mencionada pelos autores, é a presença de testes submáximos em uma quantidade razoável de pacientes, o que reduz o poder discriminatório do VO₂ pico para a predição de eventos. Entretanto, as evidências fornecidas, além de consolidar o papel prognóstico do TCPE nesses pacientes, chamam atenção para a importância da medida do P_{ET}CO_{2LA} rotineiramente nesses casos. O uso dessa variável apresenta excelente poder prognóstico e pode adicionar informações às medidas tradicionais do TCPE. A sua medida apresenta excelente relação com o aumento do débito cardíaco ao esforço, e uma resposta alterada (ausência de aumento até o LA) caracteriza maior prejuízo no aumento do débito no exercício.

Estudos com maior tamanho amostral, preferencialmente multicêntricos, avaliando o poder prognóstico do P_{ET}CO_{2LA} nos pacientes com IC e comparando-o às outras medidas prognósticas são bem-vindos. A replicação de resultados em populações distintas fortalece a evidência encontrada e amplia a validade externa dos achados encontrados.

Palavras-chave

Ergoespirometria/métodos; Volume Sistólico; Terapia de Ressincronização Cardíaca/métodos; Insuficiência Cardíaca; Débito Cardíaco Elevado; Prognóstico.

Correspondência: Anderson Donelli da Silveira •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90000-000, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: dededonelli@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220477>

Referências

1. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Soares de Araujo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Teste cardiopulmonar de exercício: fundamentos, aplicabilidade e interpretação. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5):467-81. doi: 10.5935/abc.20160171.
2. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
3. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Cardiac Resynchronization Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49. doi: 10.1056/NEJMoa050496.
4. Gazzoni GF, Fraga MB, Ferrari AL, Soliz PC, Borges AP, Bartholomay E, et al. Preditores de mortalidade total e de resposta ecocardiográfica à terapia de ressincronização cardíaca: um estudo de coorte. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(6):569-78. doi: 10.5935/abc.20170171.
5. Vanderheyden M, Wellens F, Bartunek J, Verstreken S, Walraevens M, Geelen P, et al. Cardiac resynchronization therapy delays heart transplantation in patients with end-stage heart failure and mechanical dyssynchrony. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(4):447-53. doi: 10.1016/j.healun.2005.11.454
6. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining risk of sudden cardiac death in heart failure. *N Engl J Med.* 2017;377(1):41-51. doi: 10.1056/NEJMoa1609758.
7. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
8. Arena R, Peberdy MA, Myers J, Guazzi M, Tevald M. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2006;109(3):351-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.06.032
9. Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, Kobayashi T, Kato M, Omata M, et al. End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients: association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):242-9. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00702-6.
10. Reis JF, Gonçalves AV, Brás PG, Moreira RI, Rio P, Timóteo AT, et al. Capacidade preditiva dos parâmetros do teste de esforço cardiopulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca em terapia de ressincronização Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(3):413-423.
11. Osada N, Chaitman BR, Miller LW, Dyp D, Cisek MB, Wolford TL, et al. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):577-82. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00533-0.
12. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(3):315-25. doi: 10.1016/j.healun.2010.09.007.
13. Myers J, Gujja P, Neelagaru S, Hsu L, Vittorio T, Jakson-Nelson T, et al. End-tidal CO₂ pressure and cardiac performance during exercise in heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(1):19-25. doi: 10.1249/MSS.0b013e318184c945.
14. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigram MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.



Aumento da Espessura Médio-intimal Aórtica e sua Relação com Estresse Oxidativo Elevado em Pacientes com Talassemia Menor

Aortic Intima Media Thickness is Increased and Closely Related to Elevated Oxidative Stress Increases in Beta Thalassemia Minor

Cansu Tumer,¹ Tayyibe Saler,¹ Muhammed Zubeyir Aslan,¹ Ayse Selcan Koc,¹ Mevlüt Koc,¹ Ozcan Erel,² Salim Neselioglu,² Erdinc Gulumsek,¹ Begum Seyda Avci,¹ Akkan Avci,¹ Hilmi Erdem Sumbul¹

Adana Health Practice and Research Center,¹ Adana – Turquia

Department of Medical Biochemistry, University of Yıldırım Beyazıt,² Ankara – Turquia

Resumo

Fundamento: A espessura médio-intimal (EMI) da artéria aorta abdominal (EMI-A) pode ser um marcador precoce de aterosclerose subclínica e um indicador objetivo de estresse oxidativo em pacientes com talassemia menor.

Objetivo: Avaliar se as EMIs da artéria aorta e da artéria carótida (EMI-C) se alteram com estresse oxidativo, e examinar a relação entre esses parâmetros em pacientes com talassemia menor.

Métodos: O estudo incluiu 80 pacientes diagnosticados com talassemia menor, e 50 indivíduos saudáveis com idade e sexo similares. Após procedimentos de rotina, as amostras de sangue foram coletadas dos grupos de estudo para a medida da homeostase tiol/dissulfeto e da albumina modificada pela isquemia (AMI). As medidas da EMI-C foram realizadas a partir de quatro regiões diferentes (artéria carótida externa direita e esquerda e artéria carótida interna direita e esquerda) por ultrassonografia, e a medida da EMI-A foi realizada por ultrassonografia abdominal. Um valor de $p < 0,05$ foi definido como estatisticamente significativo.

Resultados: Nos pacientes com talassemia menor, os níveis de tiol nativo e tiol total, e a razão tiol nativo/tiol total foram mais baixos, e os valores de AMI, razão dissulfeto/tiol nativo, e razão dissulfeto/tiol total foram mais altos que no grupo controle. A EMI-A foi significativamente maior no grupo de pacientes com talassemia menor que nos controles ($1,46 \pm 0,37$ vs $1,23 \pm 0,22$ e $p < 0,001$). Quando os parâmetros associados com EMI-A na análise univariada foram avaliados por regressão linear multivariada, EMI-A apresentou uma relação positiva, e os níveis de tiol nativo e tiol total apresentaram uma forte relação negativa com AMI ($p < 0,01$).

Conclusão: Nós demonstramos, pela primeira vez, um aumento no estresse oxidativo com a elevação da EMI-A, e valores inalterados da EMI-C em pacientes com talassemia menor.

Palavras-chave: Talassemia Beta; Espessura Intima-Media Carotídea; Estresse Oxidativo.

Abstract

Background: Abdominal aortic intima media thickness (A-IMT) may be an early marker of subclinical atherosclerosis and an objective indicator of increased oxidative stress in beta-thalassemia minor patients.

Objective: To evaluate whether aortic and carotid IMTs change with oxidative stress and to assess the relationship between these parameters in beta-thalassemia minor patients.

Methods: The study included 80 patients diagnosed with beta-thalassemia minor, and 50 healthy individuals with similar age and gender. After routine procedures, blood samples were collected from the study groups for thiol-disulfide hemostasis and ischemia-modified albumin (IMA). C-IMT measurements were performed in four different regions (right and left internal and external carotid artery) by ultrasonography. In addition, A-IMT measurement was performed by abdominal ultrasonography. Statistically significant p value was set as < 0.05 for all comparisons.

Results: In beta-thalassemia minor patients, native thiol, total thiol and native thiol / total thiol ratio were lower, and the IMA, disulfide / native thiol ratio and disulfide / total thiol ratios were higher than in healthy control group. A-IMT measurement was significantly higher in beta-thalassemia minor group than controls (1.46 ± 0.37 vs 1.23 ± 0.22 and $p < 0.001$). When the parameters associated with A-IMT in univariate analysis were evaluated by multivariate linear regression analysis, A-IMT was positively related, and native thiol and total thiol levels were negatively and closely related to IMA ($p < 0.01$).

Correspondência: Hilmi Erdem Sumbul •

Adana Health Practice and Research Center – Department of Internal Medicine – Adana City Training and Research Hospital Adana 01130 – Turquia

E-mail: erdemsumbul@gmail.com

Artigo recebido em 06/08/2021, revisado em 08/12/2021, aceito em 26/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210666>

Conclusion: We demonstrated, for the first time, that oxidative stress status increased with increased A-IMT, while C-IMT remained unchanged in beta-thalassemia minor patients.

Keywords: Beta-Thalassemia; Carotid Intima-Media Thickness; Oxidative Stress.

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

Introdução

A talassemia é uma doença genética que ocorre devido a uma diminuição ou ausência de uma ou mais cadeias de globinas que constituem a hemoglobina. A talassemia é herdada de maneira autossômica recessiva,¹ em que há ocorrência de defeitos na produção de várias cadeias polipeptídicas (alfa, beta, gama ou delta), que se diferem clinicamente e bioquimicamente. A talassemia menor é uma forma mais branda da talassemia beta, com um genótipo heterozigoto e anemia leve.¹ É uma doença comum nos países do Oriente Médio e Ásia central, e países do Mediterrâneo, como a Turquia.²

A lesão endotelial é um componente importante do processo aterosclerótico. Em pacientes com talassemia beta, sabe-se que um aumento no acúmulo de ferro decorrente de um aumento nos processos de hemólise, transfusão e absorção intestinal, leva a uma redução na disponibilidade do óxido nítrico (NO) endotelial, e conseqüentemente à disfunção endotelial.³ Os radicais livres formados se ligam e são neutralizados por tióis; ligações dissulfeto surgem como resultado dessa reação, e se tornam tiol novamente, conduzindo a uma homeostase tiol-dissulfeto. Um desequilíbrio na homeostase causa disfunção endotelial e o início da aterosclerose.

Estudos mostraram que a medida da espessura médio-intimal da artéria carótida (EMI-C), a qual é um indicador objetivo tanto de estresse oxidativo^{4,5} como de aterosclerose subclínica, está aumentada em pacientes com talassemia maior.⁶⁻⁸ A relação entre estresse oxidativo aumentado e EMI-C aumentada é clara em muitas doenças, incluindo a beta-talassemia maior.^{9,10}

Contudo, não existem muitos estudos avaliando EMI-C ou estresse oxidativo em pacientes com beta-talassemia menor. Somente um estudo relatou que tanto os níveis de EMI-C quanto os de estresse oxidativo estavam aumentados em um número limitado de pacientes com beta-talassemia menor.^{11,12} Estudos têm indicado que a medida da EMI pode ser preditiva de eventos cardiovasculares causados por aterosclerose e útil na detecção de aterosclerose subclínica.¹³⁻¹⁷ A aterosclerose é uma doença que se inicia da infância e causa o aumento da EMI da aorta abdominal (EMI-A). Muitas doenças causam um comprometimento precoce da EMI-A sem afetar a EMI-C.^{18,19} No presente estudo, nosso objetivo foi investigar a relação entre EMI-A, EMI-C e marcadores de estresse oxidativo, e se esses parâmetros estão alterados em pacientes com beta-talassemia menor. O estudo foi um estudo unicêntrico, caso-controle. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Çukurova (13 de abril de 2018, reunião 76, decisão 88). Consentimento foi obtido dos pacientes que aceitaram em participar no estudo.

População do estudo

Indivíduos encaminhados para o Departamento de Clínica Médica da Universidade de Ciências da Saúde e Centro de Pesquisa e Prática em Saúde, Adana, Turquia (*Department of Internal Medicine of Adana Health Practice and Research Center / University of Health Sciences*), entre 01 de janeiro de 2016 e 02 de março de 2018, por vários motivos, e submetidos à eletroforese de hemoglobina foram considerados elegíveis para o estudo. O estudo incluiu 80 pacientes com idade superior a 18 anos de idade, diagnosticados com talassemia menor por eletroforese de hemoglobina, que não apresentavam doença sistêmica e concederam consentimento oral e por escrito. Cinquenta indivíduos saudáveis, com idade e sexo similares, foram incluídos como controles. Não foram incluídos indivíduos com idade menor de 18 anos, grávidas, fumantes, etilistas, indivíduos com doenças sistêmicas (diabetes mellitus, hipertensão, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, síndrome metabólica, insuficiência renal, insuficiência hepática, câncer, doenças autoimunes), pacientes com infecções crônicas ou agudas, e aqueles que não deram consentimento verbal e escrito. Foram realizados anamnese e exame físico de todos os participantes. Foram registrados idade, sexo, altura, peso corporal, e níveis sanguíneos de nitrogênio ureico no sangue, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, proteína C reativa ultrasensível, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade, hormônio tireostimulante, e hemograma. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado utilizando-se a fórmula padrão [peso (Kg)/ altura (m)²]. Não foram solicitados outros testes dos pacientes. Os pacientes que foram submetidos à eletroforese de hemoglobina pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e apresentaram HbA₂ ≥ 3,5 e HbF entre 2-10% foram considerados portadores de beta-talassemia. O hemograma foi avaliado pelo aparelho SYSMEX XE-2100i (Japão), usando o método de citometria de fluxo fluorescente. A glicemia foi medida pelo método da hexoquinase, os níveis de colesterol pelo método colorimétrico enzimático, e a creatinina medida pelo método de Jaffé, todos pelo aparelho Roche C-501 (Japão).

Homeostase Tiol/Dissulfeto e albumina modificada pela isquemia

Para avaliação da homeostase tiol/dissulfeto, amostras de sangue foram coletadas em tubos de tampa amarela com gel, os quais foram centrifugados a 2000 rpm por 10 minutos. O soro foi separado e armazenado a -80 graus. Em seguida, as amostras foram enviadas para o Departamento de Bioquímica da Universidade de Ciências da Saúde e Centro de Pesquisa e Prática em Saúde, Adana, Turquia, e mantidas em baixa temperatura até serem analisadas pelo Prof. Dr. Özcan Erel. O índice 1 foi obtido dividindo-se

dissulfeto (D) por tiol nativo (TN) (D/TN); o índice 2 foi obtido dividindo-se D por tiol total (TT) (D/TT), o índice 3 foi obtido dividindo-se TN por TT (TN/TT). As medidas foram realizadas com um analisador automático Cobas C501 (Roche-Hitachi, Mannheim, Alemanha). A albumina modificada pela isquemia (AMI) no soro foi avaliada pelo teste de ligação cobalto-albumina, aplicando-se o método espectrofotométrico. Para o teste, 50 μ L de cloreto de cobalto 0.1% foi adicionado a 200 μ L de soro do paciente e, a amostra permaneceu incubada por 10 minutos para permitir a ligação da albumina ao cobalto. Em seguida, 50 μ L de ditioneitol (DTT) 1.5 mg / mL foi adicionado para medir o cobalto que não se ligou à albumina. Cobalto livre foi corado com DTT para formar um complexo colorido, e esse complexo foi medido por espectrofotometria em um comprimento de onda de 470 nm. O cobalto livre medido foi definido como o valor de AMI. Os custos dos kits foram cobertos pelo Prof. Dr. Özcan Erel, e não houve custo adicional para o nosso hospital ou para a Instituição de Segurança Social da Turquia.

Ultrassonografia modo B das artérias carótidas e aorta abdominal¹³

A aorta abdominal e as artérias carótidas direita e esquerda (comum e interna) foram examinadas por ultrassom com Doppler de alta resolução (Philips EPIQ 7), equipado

com transdutores convexo e linear de 12 e 5 MHz de alta resolução (Philips Health Care, Bothell, WA, EUA). Todas as artérias foram estudadas tanto no corte longitudinal como no corte transversal. Todas as artérias foram escaneadas longitudinalmente para visualizar a EMI na parede arterial posterior ou distal. Todas as medidas foram realizadas nas imagens estáticas. As duas imagens de melhor qualidade foram escolhidas de cada indivíduo para análise. EMI foi definida como a distância entre a borda principal da primeira linha ecogênica e a borda principal da segunda linha ecogênica. A primeira linha representa a interface lúmen-intima e a segunda linha representa a camada de colágeno da túnica adventícia. A EMI vascular foi medida por dois observadores independentes, cegos, utilizando-se pinças ultrassônicas. Os valores de EMI foram calculados como médias de seis medidas (Figura 1).

Os indivíduos foram avaliados na posição supina. Para o escaneamento da artéria carótida, a cabeça dos participantes foi inclinada 45 graus para a direita. As EMIs com medidas entre 10 e 20mm (para artérias carótidas comuns) e distal (para artérias carótidas internas) da bifurcação em duas imagens de ultrassom bidimensional foram aceitas como EMI-CC e EMI-CI, respectivamente. A EMI-A foi medida da bifurcação da artéria renal à bifurcação da artéria ilíaca. A EMI medida da parede posterior da artéria abdominal foi considerada a EMI-A (Figura 2).

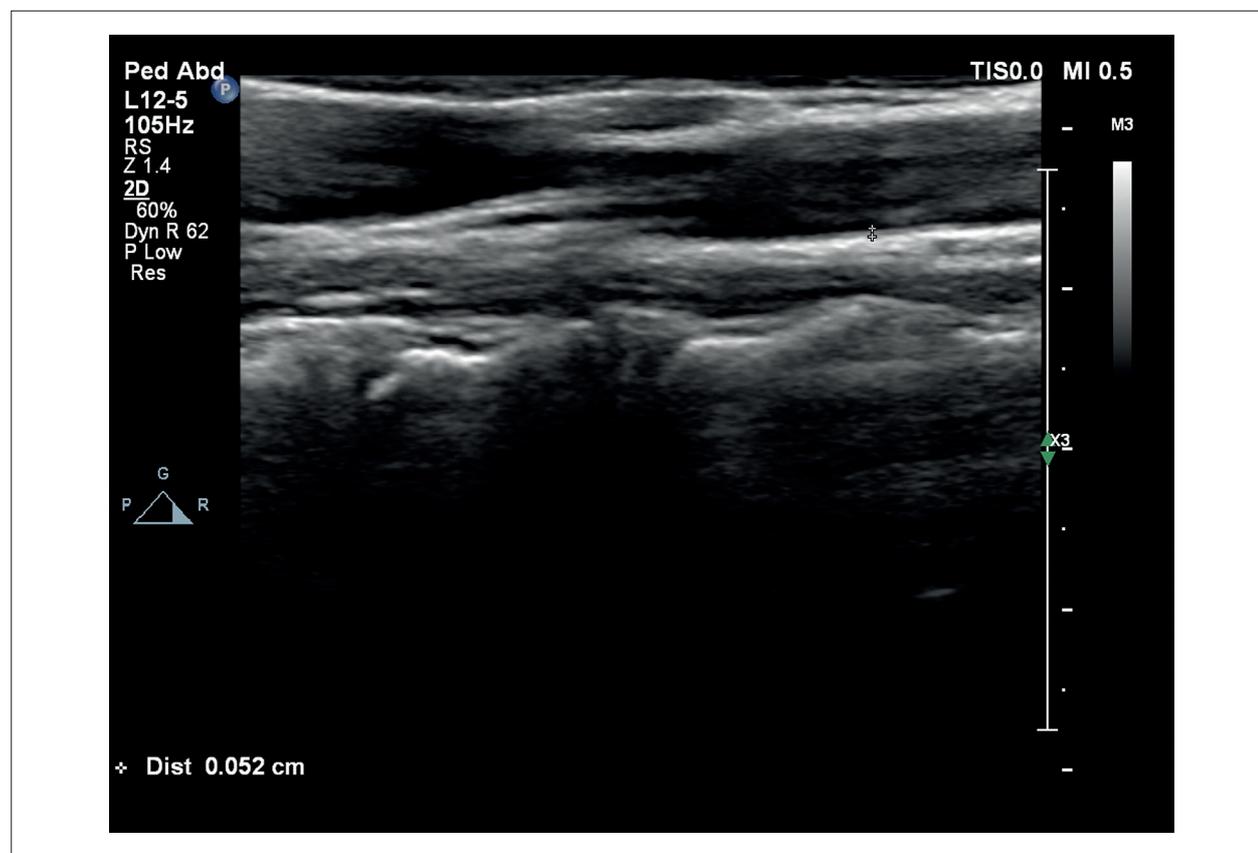


Figura 1 – Medida da espessura médio-intimal da artéria carótida comum por ultrassonografia modo B em um paciente com talassemia menor (valor normal: 0,57 mm).

Análise estatística

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa SPSS 22.0 (SPSS para Windows 22.0, Chicago, IL, EUA). Os dados categóricos foram apresentados como números e porcentagens, e comparados pelo teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme apropriado. A distribuição normal das variáveis contínuas foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas pelo teste t para amostras independentes, e as variáveis que não apresentaram distribuição normal foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. O coeficiente kappa foi usado para avaliar a variabilidade interobservador e a variabilidade intra-observador de todas as medidas eletrocardiográficas e ecocardiográficas. A correlação de Pearson foi usada para avaliar a relação entre as variáveis contínuas. Todas as variáveis associadas à EMI-A, identificadas na análise univariada, foram em seguida avaliadas por regressão linear. Os parâmetros com distribuição normal preencheram os critérios de normalidade necessários. As variáveis significativas ($p < 0,01$) na análise de correlação univariada foram incluídas na análise. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo em todas as comparações.

Resultados

Os dados do estudo foram comparados entre pacientes com talassemia menor e controles saudáveis. O coeficiente kappa foi maior que 90% para todas as medidas eletrocardiográficas e ecocardiográficas – variabilidade interobservador e intra-observador para eletrocardiografia (ECG): 96% e 98% e ecocardiografia: 97% e 98%, respectivamente. As medidas de EMI foram obtidas com sucesso de todos os pacientes incluídos no estudo. Todos os dados clínicos e demográficos foram similares entre os grupos, exceto frequência cardíaca, a qual foi maior nos pacientes com talassemia menor. Todos os parâmetros bioquímicos dos dois grupos foram similares, exceto hemograma. Contagem de hemácias, hemoglobina, hematócrito, e volume corpuscular médio foram menores, e a amplitude de distribuição das hemácias foi maior nos pacientes com talassemia menor (Tabela 1). Enquanto TN, TT e TN/TT foram mais baixos nos pacientes com talassemia menor, EMI, D/TN e D/TT foram mais altas que no grupo controle. Níveis séricos de D não foram diferentes entre os grupos (Tabela 2). Enquanto EMI-A foi significativamente mais alto nos pacientes com talassemia menor, todos os valores de EMI-C não foram diferentes em comparação aos controles. EMI-A correlacionou-se negativamente com o nível de TT. A análise de regressão linear foi conduzida com os parâmetros que apresentaram uma relação significativa com a medida de EMI-A (Tabela 3). A Tabela 4 mostra a

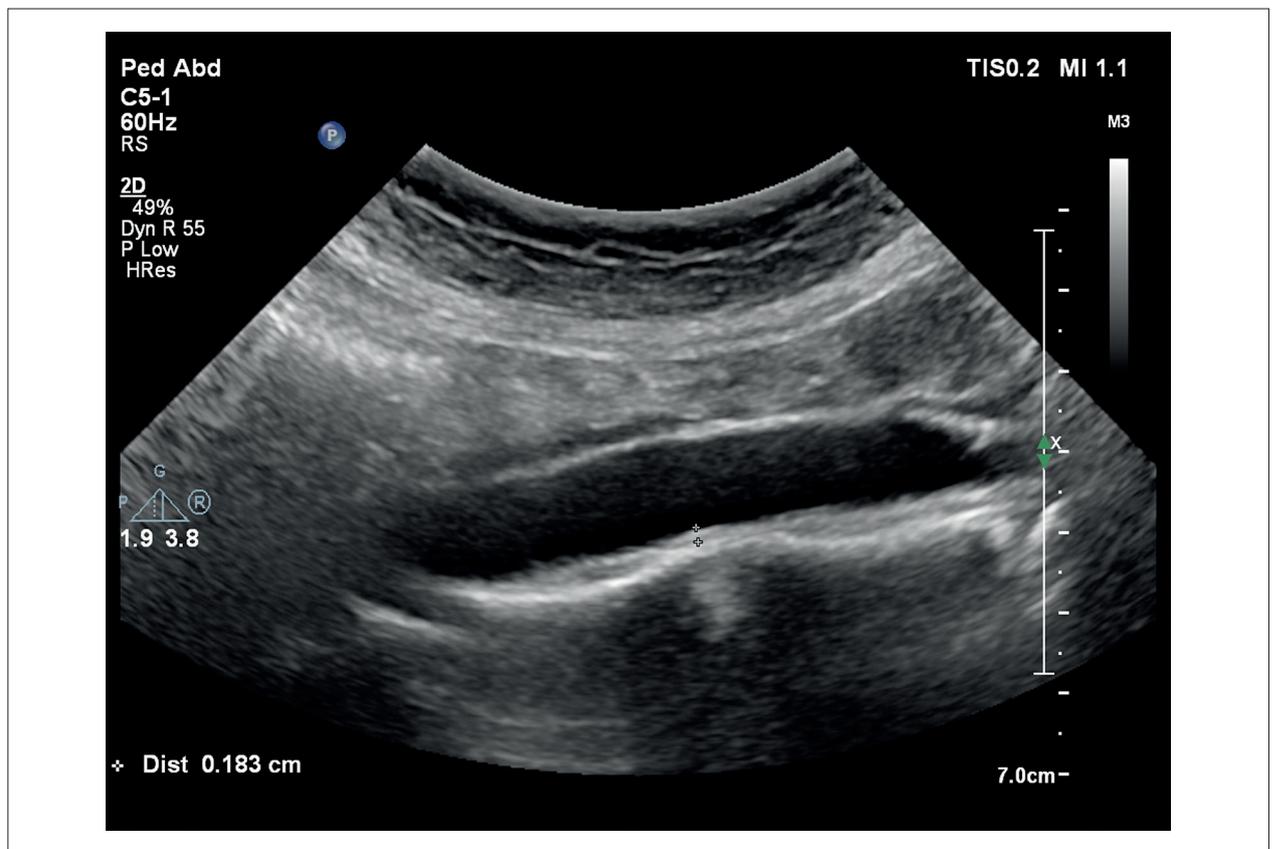


Figura 2 – Medida da espessura médio-intimal da artéria aorta abdominal por ultrassonografia modo B mostrando valor aumentado (1,83 mm) em um paciente com talassemia menor.

Tabela 1 – Comparação dos dados demográficos e laboratoriais entre indivíduos com talassemia menor e controles sadios

	Talassemia menor n=80	Indivíduos sadios n=50	p
Idade (anos)	38,5 ± 13,9	38,4 ± 13,9	0,957
Sexo feminino n (%)	53 (%66,2)	33 (%66)	0,977
Pressão arterial sistólica (mmHg)	116 ± 6,0	117 ± 6,8	0,399
Pressão arterial diastólica (mmHg)	73,2 ± 3,6	74,3 ± 5,4	0,182
Frequência cardíaca (pulse/minute)	81,4 ± 11,3	67,3 ± 3,6	<0,001
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28,0 ± 2,5	27,4 ± 1,6	0,154
Ureia (mg/dL)	23,4 ± 5,40	23,2 ± 5,3	0,800
Creatinina (mg/dL)	0,56 ± 0,16	0,55 ± 0,16	0,867
Glicose (mg/dL)	93,5 ± 9,86	92,8 ± 10,5	0,677
Aspartato aminotransferase (u/L)	19 (12,8 – 21,7)	19,5 (12,4 – 21,7)	0,961
Alanina aminotransferase (u/L)	16,6 (12,1 – 19,1)	16,6 (12,1 – 19,1)	0,940
Triglicerídeo (mg/dL)	94 (82 – 167)	102 (82 – 171)	0,858
Lipoproteína de baixa densidade (LDL) (mg/dL)	114 ± 27	115 ± 27	0,852
Hormônio tireoestimulante (uIU/dL)	1,74 ± 0,88	1,67 ± 0,92	0,679
Proteína C reativa ultrasensível (mg/dL)	0,60 (0,30 – 0,90)	0,55 (0,30 – 0,90)	0,799
Contagem de leucócitos (x10 ⁶ /μL)	7,54 ± 1,48	7,57 ± 1,51	0,903
Contagem de hemácias (x10 ⁶ /μL)	5,51 ± 0,86	4,55 ± 0,41	< 0,001
Hemoglobina (g/dL)	11,6 ± 1,45	12,8 ± 1,22	< 0,001
Hematócrito (%)	35,8 ± 4,82	38,6 ± 3,75	< 0,001
Volume corpuscular médio (fL)	65,2 ± 8,1	84,8 ± 7,1	< 0,001
Amplitude de distribuição das hemácias	16,8 ± 2,9	13,3 ± 1,5	< 0,001
Contagem de plaquetas (x10 ³ /μL)	249 ± 69	249 ± 71	0,990

Tabela 2 – Comparação de parâmetros de estresse oxidativo entre pacientes com talassemia menor e indivíduos sadios (controles)

	Talassemia menor n=80	Indivíduos sadios n=50	p
Tiol nativo (μmol)	337 ± 52	384 ± 38	<0,001
Tiol total (μmol)	350 ± 42	417 ± 35	<0,001
Dissulfeto (μmol)	18,2 ± 7,40	16,6 ± 3,72	0,106
Dissulfeto / Tiol nativo	6,08 ± 2,73	5,16 ± 1,23	0,010
Dissulfeto / Tiol total	5,32 ± 2,06	4,64 ± 1,21	0,020
Tiol nativo / Tiol total	89 ± 4,13	91 ± 2,25	0,026
Albumina modificada pela isquemia (unidade de absorvância)	0,70 ± 0,14	0,59 ± 0,06	<0,001

correlação das medidas de EMI-A com os parâmetros clínicos e laboratoriais. EMI-A correlacionou-se positivamente com a pressão arterial sistólica e diastólica, níveis de TN, D e EMI, e razões D/TN e D/TT. As análises de regressão linear revelaram que a EMI-A se associou independentemente com a EMI, e níveis de TN e TT. A relação mais forte foi observada entre EMI-A e EMI (Figura 3).

Discussão

Nosso estudo apresentou novas informações à literatura sobre a talassemia menor. O primeiro e o principal resultado foi que a EMI-A, mas não a EMI-C, estava aumentada em pacientes com talassemia menor. Esse é o primeiro estudo a avaliar e a demonstrar o aumento na EMI-A nesses pacientes. Também investigamos o equilíbrio tiol-dissulfeto

Tabela 3 – Comparação da espessura da médio-intimal da artéria carótida e da artéria abdominal em entre pacientes com talassemia menor e indivíduos saudáveis (controles)

	Talassemia menor n=80	Indivíduos saudáveis n=50	p
EMI da artéria aorta (mm)	1,46 ± 0,37	1,23 ± 0,22	<0,001
EMI da artéria carótida comum direita (mm)	0,57 ± 0,11	0,56 ± 0,11	0,943
EMI da artéria carótida interna direita (mm)	0,56 ± 0,13	0,56 ± 0,12	0,941
EMI da artéria carótida comum esquerda (mm)	0,59 ± 0,12	0,58 ± 0,12	0,948
EMI da artéria carótida interna esquerda (mm)	0,56 ± 0,11	0,56 ± 0,10	0,940

EMI: espessura médio-intimal.

Tabela 4 – Correlação entre valores de pressão arterial e parâmetros de estresse oxidativo com espessura médio-intimal em pacientes com talassemia menor

	Análise de correlação		Análise de regressão	
	p	R	p	β
Pressão arterial sistólica (mmHg)	<0,001	0,701	0,127	0,113
Pressão arterial diastólica (mmHg)	<0,001	0,720	0,127	0,089
Tiol nativo (μmol)	<0,001	-0,435	0,002	-0,173
Tiol total (μmol)	<0,001	-0,721	<0,001	-0,296
Dissulfeto (μmol)	<0,001	0,609	0,223	0,118
Dissulfeto / Tiol nativo	<0,001	0,621	0,455	0,021
Dissulfeto / Tiol total	<0,001	0,645	0,372	0,026
Tiol nativo / Tiol total	<0,001	-0,670	0,787	-0,270
Albumina modificada pela isquemia (unidade de absorvância)	<0,001	0,784	<0,001	0,491

$R^2_{ajustado} = 0,666$.

e os níveis de AMI para avaliar o estresse oxidativo, o qual estava aumentado nesses indivíduos. Além disso, EMI-A aumentada estava positivamente correlacionada com EMI, um dos parâmetros de estresse oxidativo, e fortemente e negativamente correlacionada com TT e TN. Embora a relação entre estresse oxidativo aumentado e EMI aumentada já é conhecida em outras doenças, esta é a primeira vez em que essa relação foi demonstrada nessa população.

O estresse oxidativo é causado por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e o sistema antioxidante. Um dos mecanismos antioxidantes é o equilíbrio tiol/dissulfeto. A avaliação desse equilíbrio é crítica para elucidar os efeitos do estresse oxidativo sobre a patogênese das doenças e avaliar as respostas a tratamentos antioxidantes.²⁰ Estudos demonstraram que um equilíbrio anormal do equilíbrio tiol/dissulfeto está envolvido na patogênese de várias doenças tais como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, câncer, artrite reumatoide, doença de Parkinson, doença celíaca e outras doenças inflamatórias intestinais, doença de Alzheimer e esclerose múltipla.²¹⁻²⁴ Em nosso estudo, o equilíbrio dinâmico tiol/dissulfeto foi comparado entre indivíduos com beta-talassemia menor e

indivíduos saudáveis controles. Ainda, avaliamos a relação entre EMI e EMI-C, já previamente avaliada em pacientes com talassemia maior. Ainda, este é o primeiro e único estudo a avaliar tanto os níveis de AMI como a homeostase tiol/dissulfeto em indivíduos com talassemia menor. Enquanto os níveis de EMI, D/TN e D/TT foram significativamente mais altas nos pacientes com talassemia menor que no grupo controle, TN, TT e TN/TT foram significativamente mais baixos. Tal fato pode ser explicado pela presença de excesso de cadeias de globina alfa livres causado pela deficiência de cadeia de globina beta, levando à formação de radicais superóxido e hidroxil e início de reações oxidativas em cadeia.²⁵ Estudos epidemiológicos e ensaios clínicos mostraram que a EMI-C, determinada por ultrassonografia modo B de alta resolução, correlaciona-se positivamente com fatores de risco cardiovasculares tradicionais, e pode fornecer informação sobre risco aumentado. A ultrassonografia para avaliação de EMI-C é recomendada por diretrizes tradicionais sobre classificação de risco cardiovascular como um método de rastreamento não invasivo para aterosclerose subclínica.¹⁴⁻¹⁷ Estudos de autópsia mostraram que a primeira lesão aterosclerótica inicia-se na superfície dorsal da aorta abdominal distal.²⁶ Embora a aorta abdominal seja uma

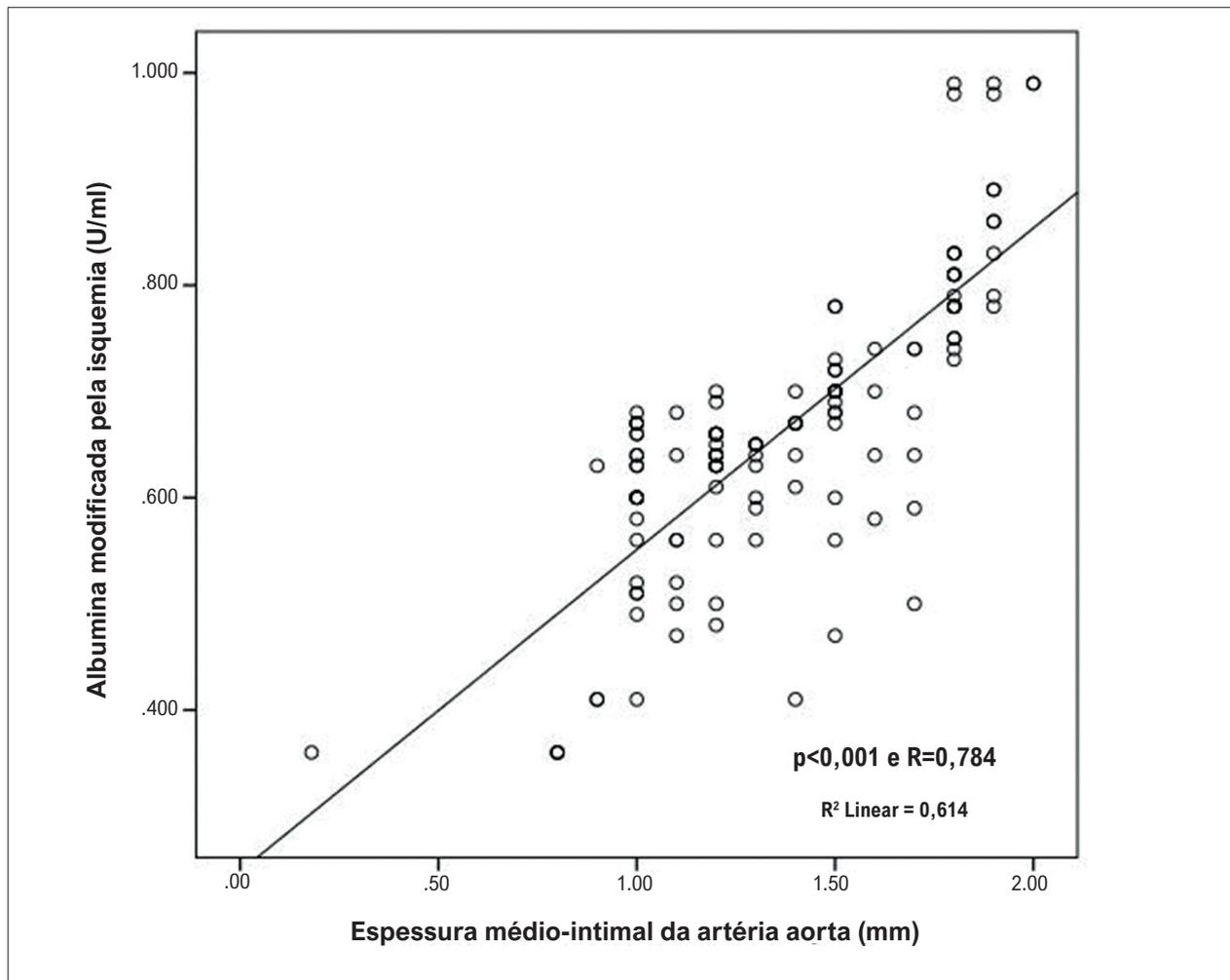


Figura 3 – Correlação significativa entre espessura médio-intimal da artéria aorta e níveis de albumina modificada pela isquemia.

artéria propensa à aterosclerose, a EMI-A não foi tão estudada como a EMI-C. Estudos mostraram uma correlação positiva da EMI-A com pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, e níveis de creatinina, hormônio tireoestimulante, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 e hormônio do crescimento. A investigação da aterosclerose da aorta abdominal tem o potencial de fornecer informações importantes para a avaliação do risco cardiovascular. Os aparelhos atuais de ultrassonografia e as sondas de alta resolução permitem a clara visualização da aorta abdominal e a medida da EMI-A.^{18,19,27-29} Foi demonstrado claramente que a medida da EMI-C está aumentada em pacientes com beta-talassemia maior.⁶⁻⁸ Contudo, em nosso conhecimento, a avaliação da EMI em pacientes com talassemia beta foi realizada somente em um estudo, com um número limitado de pacientes, que relatou que esses pacientes apresentaram EMI-C aumentada.¹¹ A principal razão para esse fato pode ser que, em pacientes com talassemia menor, o risco de se iniciar um processo de aterosclerose subclínica em pacientes com beta-talassemia menor é menor que em pacientes

com talassemia maior, e o quadro clínico atual não causaria aumento a EMI. Em nosso estudo, as medidas da C-EMI foram realizadas a partir de quatro segmentos diferentes da artéria carótida, e não foram encontradas diferenças nos valores de EMI entre os pacientes com talassemia menor e o grupo controle. No estudo de Gullu et al.,¹¹ a medida da EMI foi realizada somente da artéria carótida comum, e o número de pacientes com talassemia menor incluídos no estudo foi a metade que em nosso estudo. Assim, nossos resultados podem ser mais significativos que os obtidos por esses autores.¹¹ No entanto, para elucidar a relação entre a fisiopatologia da talassemia menor e EMI-C, mais estudos são necessários. Sabe-se que a EMI-A é um indicador mais precoce de doenças ateroscleróticas e fatores de risco para muitas doenças em comparação à EMI-C.^{18,19,27-29} Na literatura, não existem estudos avaliando EMI-A em pacientes com beta-talassemia. Em nosso estudo, observamos que a EMI-A foi significativamente maior nos pacientes com beta-talassemia menor que em controles sadios. Em estudos recentes sobre EMI-A como um indicador precoce

de aterosclerose, um aumento na EMI-A sem aumento na EMI-C foi observado em pacientes com infarto do miocárdio, hiperparatireoidismo, e diabetes mellitus, dados que estão de acordo com os de nosso estudo.^{18,19,30}

Estudos mostraram que a paraoxonase-1 e o estresse oxidativo estão elevados em pacientes com talassemia maior, contribuindo para o desenvolvimento da doença arterial coronariana e formação de placa aterosclerótica.³¹

Em outro estudo, os autores mostraram que o estresse oxidativo aumentou com a diminuição da atividade da paraoxonase-1 em pacientes com talassemia menor.¹² Ainda, a prevalência da síndrome metabólica é relativamente alta em indivíduos com talassemia menor, o que também está de acordo com nosso estudo ao considerar a contribuição da síndrome no desenvolvimento da aterosclerose.³² Outro estudo também mostrou que indivíduos com talassemia menor têm um risco duas vezes maior de desenvolverem diabetes e resistência à insulina em comparação à população sem a doença.³³

Em nosso estudo, os pacientes com talassemia menor apresentaram estresse oxidativo aumentado, com disfunção na homeostase tiol/dissulfeto e aumento na AMI; e todos esses parâmetros de estresse oxidativo apresentaram uma íntima relação com a EMI-A. Esse achado comprovou que o estresse oxidativo associou-se com EMI aumentada em pacientes com talassemia menor bem como em pacientes com talassemia maior.¹⁰

Limitações

A principal limitação deste estudo foi ser um estudo unicêntrico, transversal, com um número limitado de pacientes. Outra limitação foi o fato de não havermos incluído pacientes com talassemia maior e pacientes com talassemia intermediária como grupos de estudo, uma vez que tanto a EMI-C como o estresse oxidativo estavam claramente aumentados nesses indivíduos. Se incluídos, esses parâmetros poderiam ser comparados com o grupo com talassemia menor. Outra limitação importante foi o fato de não termos realizado análise da mutação genética ou do fenótipo bioquímico proaterogênico dos pacientes com talassemia menor. A frequência de fenótipo bioquímico proaterogênico parece estar aumentada em pacientes com talassemia menor em comparação à população geral.³⁴ Em nosso estudo, a análise do fenótipo bioquímico proaterogênico e da mutação genética forneceria resultados mais significativos. Ainda, a medida da EMI foi realizada por um radiologista com experiência prévia em EMI, que possui muitas publicações e tem 10 anos de experiência em ultrassonografia. No entanto, uma vez que todas as medidas foram conduzidas pelo mesmo especialista, a variabilidade interobservador não foi avaliada.

Conclusão

Neste estudo, encontramos que a EMI-A, que pode ser avaliada de maneira não invasiva e confiável por ultrassonografia abdominal, está aumentada em pacientes com beta-talassemia menor. Além disso, os níveis de TN e TT estavam diminuídos, e os de AMI aumentados; o mecanismo antioxidante e o equilíbrio pró-oxidante/antioxidante estavam deteriorados em favor dos pró-oxidantes. Similar à relação entre o aumento no estresse oxidativo e nos valores de EMI-C, a EMI-A mostrou-se intimamente relacionada com estresse oxidativo aumentado em nosso estudo. Ainda, a avaliação da EMI-A pode ser uma ferramenta promissora na detecção de aterosclerose subclínica e na avaliação de estresse oxidativo em pacientes com beta-talassemia menor. Mais estudos com acompanhamento em longo prazo desses pacientes são necessários.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cansu Tumer, Hilmi Erdem Sumbul; Obtenção de dados: Muhammed Zubeyir Aslan, Ayse Selcan Koc, Ozcan Erel, Salim Neselioglu, Erdinc Gulumsek, Begum Seyda Avci; Análise e interpretação dos dados: Akkan Avci; Análise estatística: Erdinc Gulumsek, Begum Seyda Avci; Redação do manuscrito: Cansu Tumer, Akkan Avci, Hilmi Erdem Sumbul; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tayyibe Saler, Mevlüt Koc.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Cukurova University sob o número de protocolo 88. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Bunn HF, Forget BC. Hemoglobin. In: Molecular Genetic and Clinical Aspects. Philadelphia: WB Saunders Company; 1986. p. 60-90.
2. Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2001. p. 597-629.
3. Hashemi M, Shirzadi E, Talaei Z, Moghadas L, Shaygannia I, Yavari M, et al. Effect of Heterozygous Beta-Thalassaemia Trait on Coronary Atherosclerosis via Coronary Artery Disease Risk Factors: A Preliminary Study. *Cardiovasc J Afr*. 2007;18(3):165-8.
4. Odaman AI I, Ayçiçek A, Ersoy G, Bayram C, Neşelioğlu S, Erel Ö. Thiol Disulfide Homeostasis and Ischemia-modified Albumin Level in Children with Beta-Thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(7):463-6. doi: 10.1097/MPH.0000000000001535.
5. Hirsch RE, Sibmooh N, Fucharoen S, Friedman JM. HbE/ β -Thalassemia and Oxidative Stress: The Key to Pathophysiological Mechanisms and Novel Therapeutics. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(14):794-813. doi: 10.1089/ars.2016.6806.
6. Hahalis G, Kremastinos DT, Terzis G, Kalogeropoulos AP, Chrysanthopoulou A, Karakantza M, et al. Global Vasomotor Dysfunction and Accelerated Vascular Aging in Beta-Thalassemia Major. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):448-57. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.030.
7. Gursel O, Kurekci AE, Tascilar E, Ileri T, Altun D, Tapan S, et al. Premature Atherosclerosis in Children with β -Thalassemia Major. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(8):630-4. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182707f4d.
8. Cheung YF, Chow PC, Chan GC, Ha SY. Carotid Intima-Media Thickness is Increased and Related to Arterial Stiffening in Patients with Beta-Thalassaemia Major. *Br J Haematol*. 2006;135(5):732-4. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06349.x.
9. Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, Oxidative Stress and Renin Angiotensin System in Atherosclerosis. *World J Biol Chem*. 2015;6(3):209-17. doi: 10.4331/wjbc.v6.i3.209.
10. Adly AAM, ElSherif NHK, Ismail EAR, Ibrahim YA, Niazi G, Elmetwally SH. Ischemia-Modified Albumin as a Marker of Vascular Dysfunction and Subclinical Atherosclerosis in β -Thalassemia Major. *Redox Rep*. 2017;22(6):430-8. doi: 10.1080/13510002.2017.1301624.
11. Gullu H, Caliskan M, Caliskan Z, Unler GK, Ermisler E, Ciftci O, et al. Coronary Microvascular Function, Peripheral Endothelial Function and Carotid IMT in Beta-Thalassemia Minor. *Thromb Res*. 2013;131(6):247-52. doi: 10.1016/j.thromres.2013.03.013.
12. Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative Status and Serum PON1 Activity in Beta-Thalassemia Minor. *Clin Biochem*. 2007;40(5-6):287-91. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.028.
13. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(1):18-31. doi: 10.5551/jat.31989.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
15. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD: the Task Force on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and Developed in Collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehy108.
16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited Experts) Developed with the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
17. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
18. Koc AS, Sumbul HE. Increased Aortic Intima-Media Thickness May be Used to Detect Macrovascular Complications in Adult Type II Diabetes Mellitus Patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018;16(1):8. doi: 10.1186/s12947-018-0127-x.
19. Icen YK, Koc AS, Sumbul HE. Coronary Artery Disease Severity Is Associated with Abdominal Aortic Intima-Media Thickness in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*. 2019;70(6):561-6. doi: 10.1177/0003319718794833.
20. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. High Ischemia-Modified Albumin Concentration Reflects Oxidative Stress but not Myocardial Involvement in Systemic Sclerosis. *Clin Chem*. 2004;50(11):2190-3. doi: 10.1373/clinchem.2004.034371.
21. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
22. Circo ML, Aw TY. Reactive Oxygen Species, Cellular Redox Systems, and Apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(6):749-62. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022.
23. Adams GG, Kök MS, Imran S, Harding SE, Ilyas M, Tatham AS. The Interaction of Dietary Fibres with Disulphide Bonds (S-S) and a Potential Strategy to Reduce the Toxicity of the Gluten Proteins in Coeliac Disease. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 2012;28:115-30. doi: 10.5661/bger-28-115.
24. Yuksel M, Ates I, Kaplan M, Alişık M, Erel Ö, Saygılı F, et al. The Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis in Inflammatory Bowel Disease and its Relation with Disease Activity and Pathogenesis. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(6):1229-31. doi: 10.1007/s00384-015-2439-8.
25. Vural G, Gumusyayla S, Bektas H, Deniz O, Alisik M, Erel O. Impairment of Dynamic Thiol-Disulphide Homeostasis in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease and its Relationship with Clinical Stage of Disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;153:50-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.12.009.
26. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of Coronary Heart Disease Risk Factors with the Intermediate Lesion of Atherosclerosis in Youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(8):1998-2004. doi: 10.1161/01.atv.20.8.1998.
27. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, et al. Distribution and Predictors of Carotid Intima-media Thickness in Young Adults. *Prev Cardiol*. 2007;10(4):181-9. doi: 10.1111/j.1520-037x.2007.06450.x.
28. Sumbul HE, Koc AS, Gülümsek E. Renal Cortical Stiffness is Markedly Increased in Pre-Diabetes Mellitus and Associated with Albuminuria. *Singapore Med J*. 2020;61(8):435-42. doi: 10.11622/smedj.2019052.
29. Koc AS, Gorgulu FF, Donmez Y, Icen YK. There is a Significant Relationship Between Morning Blood Pressure Surge and Increased Abdominal Aortic Intima-Media Thickness in Hypertensive Patients. *J Med Ultrason*. 2018;45(4):597-603. doi: 10.1007/s10396-018-0877-y.
30. Sumbul HE, Koc AS. The Abdominal Aortic Intima-Media Thickness Increases in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(6):387-95. doi: 10.1055/a-0664-7820.
31. Labib HA, Etewa RL, Gaber OA, Atfy M, Mostafa TM, Barsoum I. Paraoxonase-1 and Oxidative Status in Common Mediterranean

- β -Thalassaemia Mutations Trait, and Their Relations to Atherosclerosis. *J Clin Pathol.* 2011;64(5):437-42. doi: 10.1136/jcp.2011.090209.
32. Kırım S, Keşkek ŞÖ, Turhan A, Saler T. Is β -Thalassaemia Minor Associated with Metabolic Disorder? *Med Princ Pract.* 2014;23(5):421-5. doi: 10.1159/000363603.
33. Bahar A, Kashi Z, Sohrab M, Kosaryan M, Janbabai G. Relationship Between Beta-Globin Gene Carrier State and Insulin Resistance. *J Diabetes Metab Disord.* 2012;11(1):22. doi: 10.1186/2251-6581-11-22.
34. Lai ME, Vacquer S, Carta MP, Spiga A, Cocco P, Abete C, et al. Evidence for a Proatherogenic Biochemical Phenotype in Beta Thalassaemia Minor and Intermedia. *Acta Haematol.* 2011;126(2):87-94. doi: 10.1159/000327252.



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

A Associação de TWEAK com Calcificação da Artéria Coronária em Pacientes com Doença Renal Crônica

The Association of TWEAK with Coronary Artery Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease

Mustafa Adem Tatlisu,¹ Adem Atici,¹ Fatma Betul Ozcan,¹ Mehmet Çelik,¹ Eray Kirac,¹ Omer Faruk Baycan,¹ Mustafa Caliskan¹

Istanbul Medeniyet University,¹ Istanbul – Turquia

Resumo

Fundamento: O receptor fraco indutor de apoptose semelhante a fator de necrose tumoral solúvel (sTWEAK) é um membro da superfamília de TNF que tem um papel crítico na proliferação e inflamação na circulação arterial.

Objetivos: Este estudo prospectivo tem o objetivo de mostrar a relação entre os níveis de sTWEAK e calcificação da artéria coronária (CAC) em pacientes com doença renal crônica (DRC).

Métodos: Este estudo prospectivo incluiu 139 pacientes consecutivos que passaram por angiografia coronariana por tomografia computadorizada, por qualquer motivo, para síndromes coronarianas agudas, de agosto de 2020 a fevereiro de 2021. Um total de 12 pacientes foi excluído do estudo devido aos critérios de exclusão. Os pacientes foram divididos em dois grupos com base em terem um escore CAC menor que 400 (n=84) ou um escore de 400 ou mais (n=43). A significância foi presumida em p-valor bilateral <0,05.

Resultados: À medida que o escore CAC aumentou, os níveis de sTWEAK diminuíram de forma estatisticamente significativa e detectou-se uma relação forte entre níveis de sTWEAK e escore CAC (r: -0,779, p<0,001). A análise ROC revelou que o nível de corte ideal de sTWEAK para prever o escore CAC de 400 era 761 pg/mL com uma sensibilidade de 71% e especificidade de 73% (AUC: 0,78; IC 95%: 0,70-0,85; p <0,001).

Conclusões: Embora os estudos em larga escala tenham demonstrado uma correlação positiva entre os níveis de TFG e sTWEAK, alguns estudos detectaram que o aumento nos níveis de sTWEAK estão associados a mortalidade e gravidade do sistema da artéria coronária em pacientes com DRC. Nossos resultados comprovam nossa hipótese de que os níveis de sTWEAK mostram calcificação coronária em vez de outros tipos de placas ateroscleróticas.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Insuficiência Renal Crônica; Rigidez Vascular; Aterosclerose; Doença da Artéria Coronariana.

Abstract

Background: The soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) is a member of the TNF superfamily that plays a critical role in proliferation and inflammation in the arterial circulation.

Objectives: This prospective study aimed to show the relationship between the sTWEAK levels and coronary artery calcification (CAC) in patients with chronic kidney disease (CKD).

Methods: This prospective study included 139 consecutive patients undergoing computed coronary angiography for any reason except for acute coronary syndromes from August 2020 to February 2021. A total of 12 patients were excluded from the study due to exclusion criteria. Patients were divided into two groups with regard to having a CAC score of less than 400 (n=84) and 400 or more (n=43). Significance was assumed at a 2-sided p<0.05.

Results: As the CAC score increased, sTWEAK levels presented a statistically significant decrease, and a strong relationship between sTWEAK levels and the CAC score (r: -0.779, p<0.001) was observed. The ROC analysis revealed that the optimal cut-off level of sTWEAK for predicting the CAC score of 400 was 761 pg/mL with a sensitivity of 71% and a specificity of 73% (AUC: 0.78; 95% CI:0.70-0.85; p < 0.001)

Conclusions: Even though the large-scale studies showed a positive correlation between eGFR and the sTWEAK levels, some studies found the increased sTWEAK levels to be associated with mortality and the severity of the coronary artery system in patients with CKD. Our results support our hypothesis that the sTWEAK level shows coronary calcification rather than other types of atherosclerotic plaques.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Renal Insufficiency, Chronic; Vascular Stiffness; Atherosclerosis; Coronary Artery Disease.

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

Correspondência: Mustafa Adem Tatlisu

Istanbul Medeniyet University Faculty of Medicine, Cardiology, Istanbul Goztepe Prof Suleyman Yalcin City Hospital Istanbul Istanbul 34722 – Turquia
E-mail: ademtatlisu@gmail.com

Artigo recebido em 13/07/2021, revisado em 28/11/2021, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210599>

Introdução

A associação entre aterosclerose e doença renal crônica (DRC) é bem estabelecida, e pacientes com DRC estão associados a um índice de mortalidade relacionada a aterosclerose 8 vezes mais alto do que o da população geral.^{1,2} A fisiopatologia da aterosclerose inclui anormalidades lipídicas, disfunção endotelial, envelhecimento e inflamação.³ O papel da inflamação e da imunidade na fisiopatologia da aterosclerose foi demonstrado nas últimas décadas.³⁻⁵ O receptor fraco indutor de apoptose semelhante a fator de necrose tumoral solúvel (sTWEAK) é um membro da superfamília de TNF que tem um papel crítico na proliferação e na inflamação.⁶⁻⁸ O sTWEAK foi estudado em pacientes com DRC e já se demonstrou que seu nível diminui à medida que a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) diminui.^{9, 10} Embora o nível reduzido de sTWEAK tenha sido encontrado na aterosclerose, outro estudo detectou o aumento do nível de sTWEAK com a gravidade das artérias coronárias.¹¹

Na DRC, o metabolismo anormal de minerais e ossos resulta no acúmulo de calcificação arterial.¹² Devido aos resultados controversos, neste estudo prospectivo, temos o objetivo de demonstrar a relação entre o nível de sTWEAK e a calcificação da artéria coronária (CAC) em pacientes com DRC em tratamento conservador.

Métodos

Participantes do estudo

Este estudo prospectivo incluiu 139 pacientes consecutivos passando por angiografia coronariana por tomografia

computadorizada (ACTC), por qualquer motivo, de agosto de 2020 a fevereiro de 2021. Todos os pacientes cadastrados neste estudo foram diagnosticados com DRC, e tinham uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) abaixo de 60 por ≥ 3 meses ou uma TFGe acima de 60 com albuminúria (razão creatinina/albumina na urina ≥ 30 mg/g).¹³ A TFGe foi calculada usando-se a fórmula do estudo Modificação da dieta na doença renal (MDRD).¹⁴ Um total de 57 pacientes (41%) tinha DRC categoria 2; 45 (32%), DRC categoria 3a; 33 (24%), DRC categoria 3b; e 4 (0,2%), categoria 4. A população estudada não tinha histórico de aterosclerose (doença arterial coronariana, acidente vascular isquêmico, doença arterial periférica, e aneurisma torácico/abdominal). Os critérios de exclusão incluíam: (i) qualquer doença cardiovascular anterior, (ii) transplante de órgão anterior, (iii) presença de mais de uma doença valvar leve, (iv) presença de insuficiência cardíaca ou sistólica, (v) presença de disfunção diastólica diferente da disfunção diastólica grau 1, e hipertrofia do ventrículo esquerdo, (vi) presença de estenose da artéria coronária epicárdica, (vii) pacientes em hemodiálise, (viii) pacientes com síndromes coronarianas agudas. Um total de 12 pacientes foi excluído do estudo antes da ACTC por apresentarem doença arterial periférica (n=4), estenose aórtica grave (n=1), e por fazerem uso de medicamento para a síndrome coronariana crônica (n=7) (Figura 1). Um total de 127 pacientes foi dividido em dois grupos com base em terem um escore CAC menor que 400 (n=84) ou um escore de 400 ou mais (n=43). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em estudos clínicos (Nº 2021/0005). O termo de consentimento informado foi obtido de todos os pacientes cadastrados neste estudo.

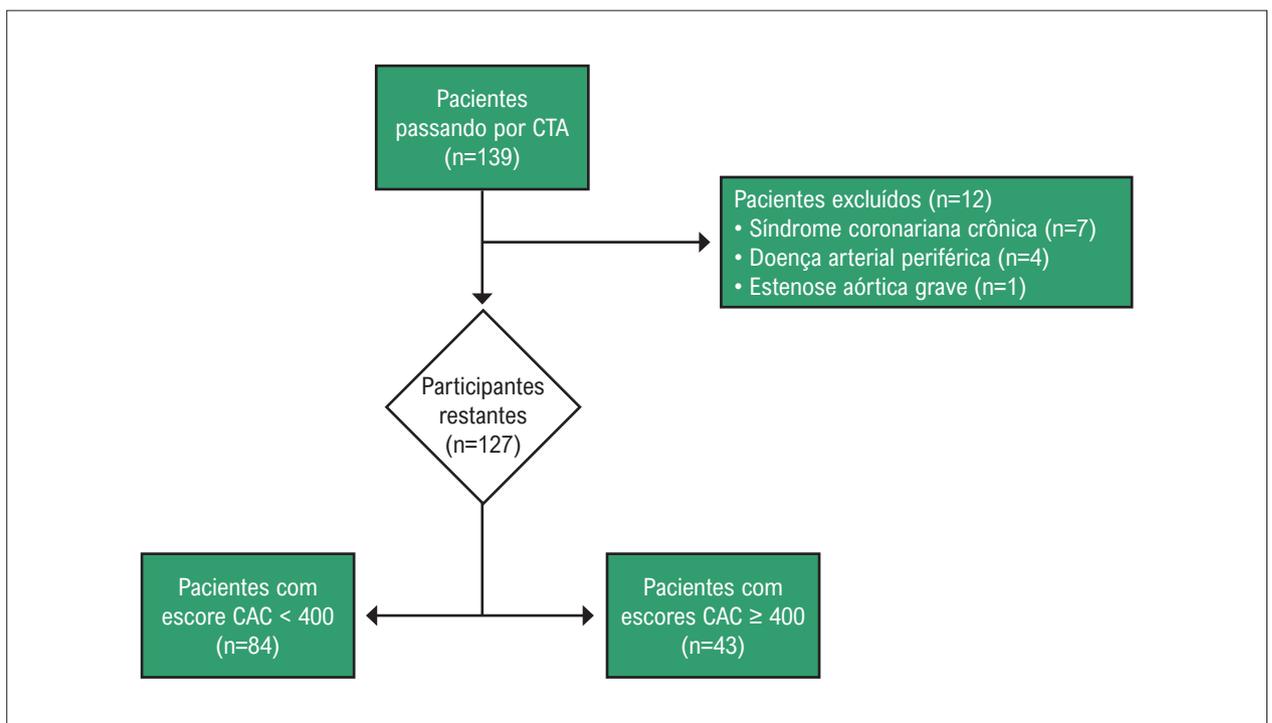


Figura 1 – Fluxograma ilustrando a exclusão de participantes para a amostra final do estudo.

Dados clínicos e demográficos

Todos os pacientes preencheram os questionários de histórico de saúde e de medicamentos, incluindo o histórico clínico de doença arterial coronariana (DAC), doença arterial periférica (DAP), diabetes mellitus (DM), hipertensão (HTN), e uso de medicamentos. Antes da CTA, todos os pacientes passaram por ecocardiograma transtorácico, ultrassom duplex da carótida, e ultrassom Doppler arterial de membro inferior para excluir a aterosclerose subclínica. Foi realizado um ecocardiograma usando-se o sistema Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Noruega), e a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) foi calculada usando-se o método de Simpson modificado.¹⁵

Os valores do hemograma foram obtidos de amostras de sangue venoso coletadas na internação. O hemograma completo foi realizado usando-se um Coulter LH 780 Hematology Analyzer (Beckman Coulter Ireland, Inc., Galway, Irlanda). As medições bioquímicas foram realizadas usando-se kits e calibradores da Siemens Healthcare Diagnostic Products (Marburg, Alemanha). As amostras sanguíneas para níveis de sTWEAK plasmático foram obtidas antes da CTA e foram determinados usando-se kits ELISA (Bender MedSystems, Viena, Áustria).

Definições

O escore Agatston é um dos sistemas de pontuação usados mais frequentemente para avaliar a calcificação da artéria coronária. Em geral, o score CAC é dividido em cinco grupos da seguinte maneira; 0, sem calcificação coronária; 1 a 100, calcificação coronária leve; >100 a 399, calcificação coronária moderada; 400 a 999, calcificação coronária grave; e ≥ 1.000 , calcificação coronária extensa.^{16,17} Dividimos a população do estudo em dois grupos de pacientes com CAC de grave a extensa (n=43) e pacientes sem CAC ou com CAC leve a moderada (n=84).

Análises estatísticas

Todos os testes estatísticos foram realizados usando-se o Statistical Package for the Social Sciences 19.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste Kolmogorov-Smirnov foi usado para analisar a normalidade dos dados. Variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas usando-se médias \pm desvio padrão (DP) e variáveis contínuas sem distribuição normal foram descritas usando-se mediana e faixa interquartil. Dados categóricos são expressos como frequência (%). Diferenças nas variáveis categóricas entre os grupos foram avaliadas com o teste qui-quadrado. As relações entre parâmetros sem distribuição normal foram avaliadas usando-se a análise de correlação de Spearman. O teste t de Student ou o teste U de Mann Whitney foram usados para comparar amostras não pareadas conforme necessário. Análises de regressão logística univariadas e multivariadas foram usadas para identificar variáveis independentes de DAC e CAC. Após realizar a análise univariada, variáveis significativas obtidas foram selecionadas nas análises de regressão logística multivariadas com o método stepwise. Os resultados das análises de regressão univariada e multivariada foram apresentados como razão de chance com 95%. Para o parâmetro laboratorial do

sTWEAK, foram obtidas curvas de característica de operação do receptor (ROC), e foram selecionados os valores ideais com a sensibilidade e a especificidade mais altas na previsão do escore de cálcio coronário (400). A significância foi presumida em p-valor bilateral $<0,05$.

Resultados

Um total de 127 pacientes (média de idade $59,9 \pm 9,4$ anos; homens 39%) passando por CTA cadastrados no estudo, e as características de linha de base, bem como os parâmetros laboratoriais são apresentados na Tabela 1. Os pacientes cadastrados no estudo foram diagnosticados com DRC em estágios 3-5, e os níveis médios de TFGe, creatinina, e nitrogênio ureico sanguíneo foram de $39,9 \pm 13,1$ mL/dk/1,73 m², $1,8 \pm 0,2$ mg/dL, e $43,5 \pm 8,4$ mg/dL, respectivamente. O escore CAC por Agatston médio foi de 90 (0-1605), e 43 pacientes apresentaram um escore de >400 , o que representa CAC grave a extensa (Tabela 1).

A relação entre níveis de sTWEAK e o escore CAC foi avaliada pela análise de correlação de Spearman. À medida que o escore CAC aumentou, os níveis de sTWEAK diminuíram significativamente e detectou-se uma relação forte entre níveis de sTWEAK e escore CAC, que é mostrada na Figura 2 (r: $-0,615$, $p < 0,001$).

Os participantes foram divididos em dois grupos, pacientes com um escore CAC <400 (n=84) pacientes com um escore CAC ≥ 400 (n=43). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação a idade, sexo, IMC, HTN, DM, ou tabagismo, conforme mostrado na Tabela 2. Os parâmetros laboratoriais, tais como glicemia em jejum, Hgb, WBC de plaqueta, creatinina, TFGe, ácido úrico, sódio, potássio, CT, LDL, HDL, Tg, não representaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2).

O nível de sTWEAK foi significativamente menor no grupo com um escore CAC ≥ 400 que no grupo com um escore CAC <400 (Tabela 2). A relação entre níveis de sTWEAK e o escore CAC em pacientes com escores CAD mais baixos (<400) foi avaliada pela análise de correlação de Spearman. À medida que o escore CAC aumentou, os níveis de sTWEAK diminuíram de maneira estatisticamente significativa, e detectou-se uma relação moderada entre níveis de sTWEAK e escore CAC, que é mostrada na Figura 3 (r: $-0,385$, $p < 0,001$). A relação entre níveis de sTWEAK e o escore CAC em pacientes com escores CAD mais altos (≥ 400) foi avaliada pela análise de correlação de Spearman. À medida que o escore CAC aumentou, os níveis de sTWEAK diminuíram de maneira estatisticamente significativa, e detectou-se uma relação forte entre níveis de sTWEAK e escore CAC, que é mostrada na Figura 4 (r: $-0,779$, $p < 0,001$). Avaliamos a especificidade e a sensibilidade dos níveis de sTWEAK pela análise da característica de operação do receptor (ROC) para prever a presença do escore CAC de 400. A análise ROC revelou que o nível de corte ideal de sTWEAK para prever o escore CAC de 400 era 761 pg/mL com uma sensibilidade de 71% e especificidade de 73% (AUC: 0,78; IC 95%: 0,70-0,85; $p < 0,001$) (Figura 5).

Os parâmetros que afetam o desenvolvimento da CAC foram avaliados por análise univariada e multivariada.

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais de pacientes com doença renal crônica

	n=127
Idade, anos	59,9 ± 9,4
Sexo (masculino, %)	49 (39%)
IMC kg/m ²	29,0 ± 3,7
HTN, n(%)	87 (68%)
DM, n(%)	53 (42%)
Tabagismo, n(%)	35 (27%)
Pressão arterial sistólica, mmHg	134,2±22,7
Pressão arterial diastólica, mmHg	77,4±11,8
Glicemia em jejum, mg/dL	119,4±47,1
Hemoglobina, g/dL	13,8±1,6
PLT, células/μL	237,7±65,2
WBC, células/μL	7,5±1,8
Creatinina, mg/dL	1,8±0,2
TFGe, mL/dk/1,73 m ²	39,9±13,1
BUN, mg/dL	43,5±8,4
Ácido úrico, mg/dL	7,4±1,2
Sódio, mmol/L	139,6±2,3
Potássio, mmol/L	4,3±0,4
Cálcio, mmol/L	9,4±0,4
AST, U/L	22,4±9,3
ALT, U/L	23,8±11,2
PCR, mg/dL	0,3 (0,1-9,2)
Albumina, g/dL	4,3±0,4
CT, mg/dL	207,3±45,8
LDL, mg/dL	126,7±42,5
HDL, mg/dL	48,7±12,0
Tg, (mg/dL)	161,3±77,5
sTWEAK, pg/mL	845,0±418,0
Escore CAC	90 (0-1605)
Escore CAC <400, n (%)	84 (66%)
Escore CAC ≥400, n (%)	43 (34%)

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; IMC: índice de massa corporal; CAC: calcificação da artéria coronária; PCR: proteína C reativa; DM: diabetes mellitus; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HDL: lipoproteína de alta densidade; HTN: hipertensão; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PLT: plaqueta; sTWEAK: receptor fraco indutor de apoptose semelhante a fator de necrose tumoral solúvel; CT: colesterol total; TG: triglicérides; WBC: leucócito. ^aVariáveis contínuas são apresentadas como média (DP); variáveis categóricas são apresentadas como frequência (%).

Os prováveis preditores de DAC, tais como idade, sexo, HTN, DM, DRC, tabagismo, IMC, PCR, LDL, e sTWEAK foram avaliados na análise univariada. Na análise multivariada, idade, tabagismo, LDL e sTWEAK foram associados ao escore CAC de 400 (RC da idade: 1,033, p: 0,003; RC tabagismo: 4,638, p: 0,003; RC LDL: 1,016, p: 0,005; RC sTWEAK: 0,345, p<0,001) (Tabela 3).

Discussão

Os pacientes com o escore CAC de 400 têm um risco alto de eventos cardíacos adversos (>2% por ano), e um terço desses pacientes têm imagens de perfusão miocárdica anormais.^{18,19} Neste estudo, a população do estudo foi dividida em dois grupos com base em seu escore CAC. À medida que o escore CAC aumentou, o sTWEAK diminuiu de forma estatisticamente significativa, especialmente em pacientes com um escore de 400 (r: -779, p<0,001, correlação forte) (Figura 2-4). Os níveis de sTWEAK mais baixos continuaram a ser um preditor de escore alto de CAC na análise multivariada (Tabela 2).

A placa aterosclerótica consiste em mediadores pró-inflamatórios, citocinas e quimiocinas.^{20,21} As citocinas podem desestabilizar a placa e aumentar o risco de eventos trombóticos.²²⁻²⁴ O sTWEAK é um dos mensageiros inflamatórios que contribui para a formação da placa aterosclerótica, e detectou-se que o nível alto de sTWEAK está associado à gravidade das artérias coronárias em pacientes com síndrome coronariana crônica.¹¹ Vários estudos em animais corroboraram esses achados que demonstraram a relação entre o sTWEAK e as atividades pró-trombóticas.^{6,7,25} Além disso, identificou-se que o tratamento anti-TWEAK reduz o avanço das placas ateroscleróticas e a inflamação em modelos animais.^{6,25}

A relação inversa foi demonstrada na aterosclerose nas artérias carótidas em pacientes em hemodiálise.²⁶ A associação também foi encontrada na aterosclerose carótida em pacientes com infecção por HIV.²⁷ Em vários estudos, a redução gradual no nível de sTWEAK foi observada com a redução da TFGe.^{9,28,29} Embora tenha-se levantado a hipótese de que o nível aumentado de sTWEAK pudesse refletir vasos saudáveis, detectou-se que o nível de sTWEAK aumentado em pacientes em hemodiálise é um preditor de mortalidade.³⁰ Ainda há uma controvérsia sobre se o nível alto ou baixo de sTWEAK está associado a aterosclerose. Vários estudos demonstraram que o nível de sTWEAK era mais baixo em pacientes com DRC com aterosclerose e observaram uma diminuição contínua no nível de sTWEAK após o acompanhamento por 2 anos.^{10,28,31} Resultados opostos foram identificados em outro estudo, que demonstrou que um aumento no nível de sTWEAK estava associado a um escore de Gensini alto.¹¹

Placas ateroscleróticas geralmente desenvolvem calcificações. Sabe-se que membros da família TNF, tais como o ligante do receptor ativador de NF- κ B (RANKL), promovem a formação de cálcio em placas ateroscleróticas.³ Pacientes com DRC têm placas coronárias calcificadas mais graves do que aqueles sem DRC.³¹⁻³³ À medida que a TFGe diminui, especialmente para menos de 60 mL/min/1,73 m², a capacidade da eliminação das quedas de fósforo.

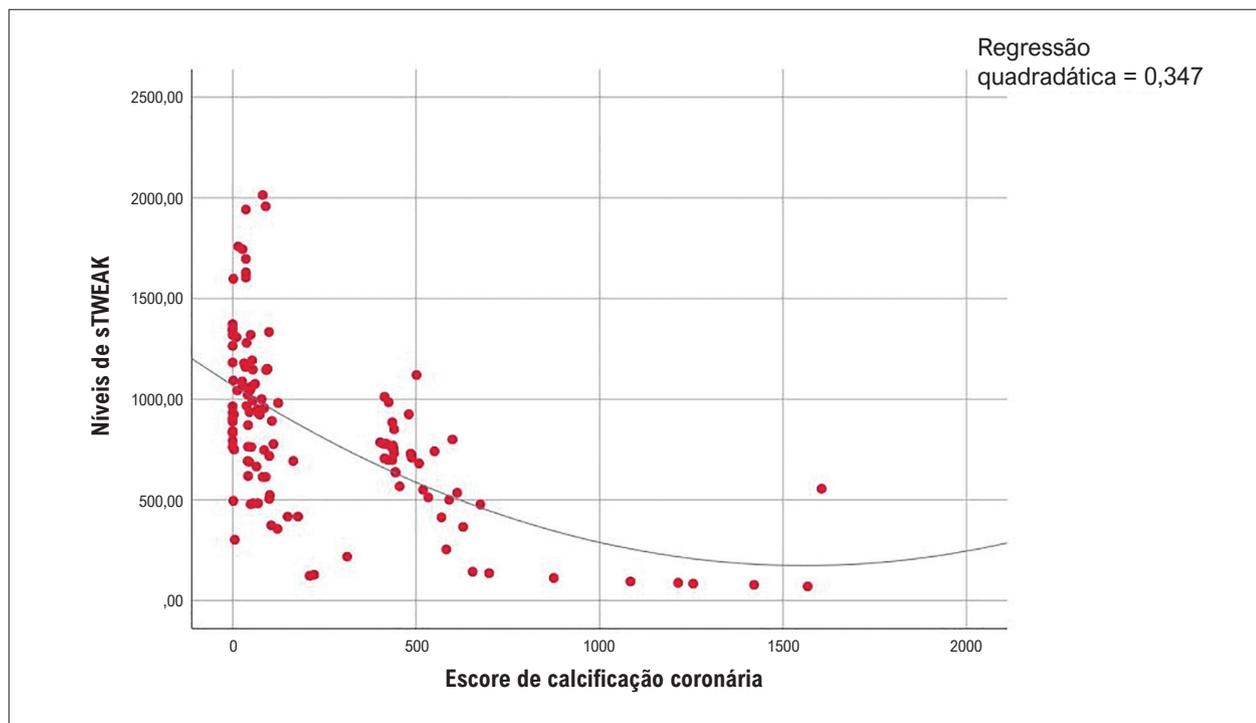


Figura 2 – Análise de correlação do sTWEAK e escore de calcificação da artéria coronária ($r:-0,615$, $p<0,001$, boa correlação).

Ele acaba reduzindo os níveis de 1,25-dihidroxicolecalciferol, que causa hipocalcemia relativa. Essa hipocalcemia pode desencadear a liberação do hormônio paratormônio, causando o acúmulo de cálcio no sistema vascular.¹² Sastre C et al.⁶ identificaram que o sTWEAK pode diminuir a carga da calcificação da placa, e isso pode explicar a inconsistência dos estudos em termos dos níveis de sTWEAK em pacientes com aterosclerose. O estudo encontrou uma correlação positiva com a gravidade das artérias coronárias, incluindo pacientes com DRC de leves a moderadas, e os pesquisadores avaliaram angiografias coronárias invasivas convencionais.¹¹ Eles não utilizaram a CTA, que é uma ferramenta excelente para mostrar calcificações das artérias coronárias. Neste estudo, analisamos um grupo homogêneo de pacientes com DRC com e sem calcificações coronárias. Nossos resultados comprovam nossa hipótese de que os níveis de sTWEAK mostram calcificação coronária em vez de aterosclerose.

Limitações

Este estudo tem possíveis limitações. Primeiramente, nossa população se limitava a pacientes com DRC. Portanto, nossos resultados não podem ser generalizados para todos os pacientes com aterosclerose. Em segundo lugar, o número de pacientes do estudo era relativamente pequeno, e, portanto, estudos posteriores em grande escala são necessários para confirmar esses achados. Terceiro, o estudo foi realizado em um único hospital terciário universitário. Portanto, havia a possibilidade de viés de seleção, embora tenha-se prestado muita atenção para garantir que todos os pacientes consecutivos que estavam

passando por CTA fossem incluídos para evitar tal viés de seleção. Além disso, o viés interobservador pode ser alto no escore Agatston, que foi usado para calcular a carga de calcificação.

Conclusões

Embora os estudos em larga escala tenham demonstrado uma correlação positiva entre os níveis de TFGe e sTWEAK, alguns estudos detectaram que o aumento nos níveis de sTWEAK estão associados a mortalidade e gravidade do sistema da artéria coronária em pacientes com DRC. Nossos resultados comprovam nossa hipótese de que os níveis de sTWEAK mostram calcificação coronária em vez de outros tipos de placas ateroscleróticas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados: Tatlisu MA, Atici A, Ozcan FB, Çelik M, Kirac E, Baycan OF; Análise e interpretação dos dados: Tatlisu MA, Atici A, Ozcan FB, Çelik M, Kirac E, Baycan OF, Caliskan M; Análise estatística: Atici A, Caliskan M; Obtenção de financiamento: Tatlisu MA, Caliskan M; Redação do manuscrito: Tatlisu MA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tatlisu MA.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes divididos em dois grupos com base no escore de calcificação da artéria coronária^a

	SCC ≥ 400 (n=43)	SCC < 400 (n=84)	P
Idade, anos	61,7 ± 8,8	59,0 ± 9,6	0,126
Sexo (masculino%)	19(44%)	30(35%)	0,353
IMC kg/m ²	29,8 ± 3,8	28,6 ± 3,6	0,098
HT, n(%)	33(78%)	54(65%)	0,121
DM, n(%)	22(52%)	31(37%)	0,108
Tabagismo, n(%)	15(36%)	20(25%)	0,198
Pressão arterial sistólica, mmHg	137,5±20,7	132,4±23,6	0,241
Pressão arterial diastólica, mmHg	80,0±11,5	76,0±11,7	0,073
Glicemia em jejum, mg/dL	122,8±62,9	117,5±24,5	0,601
Hemoglobina, g/dL	13,6±1,4	13,9±1,7	0,336
PLT, células/μL	235,5±68,1	239,0±63,9	0,797
WBC, células/μL	7,4±1,8	7,5±1,9	0,687
Creatinina, mg/dL	1,8±0,2	1,9±0,1	0,887
Estágios da DRC			
Estágio 2	18	36	0,914
Estágio 3a	15	27	0,756
Estágio 3b	10	18	0,814
Estágio 4	1	2	0,984
TFGe, ml/dk/1,73 m ²	39,8±13,6	40,2±12,9	0,890
BUN, mg/dL	36,4±9,3	32,0±7,4	0,009
Ácido úrico, mg/dL	7,5±1,1	7,3±1,3	0,274
Sódio, mmol/L	139,5±2,2	139,6±2,3	0,825
Potássio, mmol/L	4,2±0,5	4,3±0,3	0,115
Cálcio, mmol/L	9,3±0,3	9,4±0,4	0,066
AST, U/L	22,2±8,1	22,6±11,3	0,875
ALT, U/L	23,5±11,1	24,0±10,0	0,898
PCR, mg/dL	0,3 (0,1-9,2)	0,2 (0,1-2,0)	0,009
Albumina, g/dL	4,1±0,5	4,4±0,2	0,005
CT, mg/dL	215,8±41,6	202,9±47,5	0,132
LDL, mg/dL	135,2±40,0	122,4±43,4	0,108
HDL, mg/dL	49,6±13,3	48,3±11,3	0,550
Tg, (mg/dL)	158,4±59,1	162,8±85,7	0,758
sTWEAK, pg/mL	586,2±286,6	977,5±413,8	<0,001
Escore CAC	488 (402-1605)	45 (0-312)	<0,001

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; IMC: índice de massa corporal; CAC: calcificação da artéria coronária; PCR: proteína C reativa; DM: diabetes mellitus; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HDL: lipoproteína de alta densidade; HTN: hipertensão; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PLT: plaqueta; CT: colesterol total; Tg: triglicérides; sTWEAK: receptor fraco indutor de apoptose semelhante a fator de necrose tumoral solúvel; WBC: leucócito. ^aVariáveis contínuas são apresentadas como média (DP); variáveis categóricas são apresentadas como frequência (%).

Artigo Original

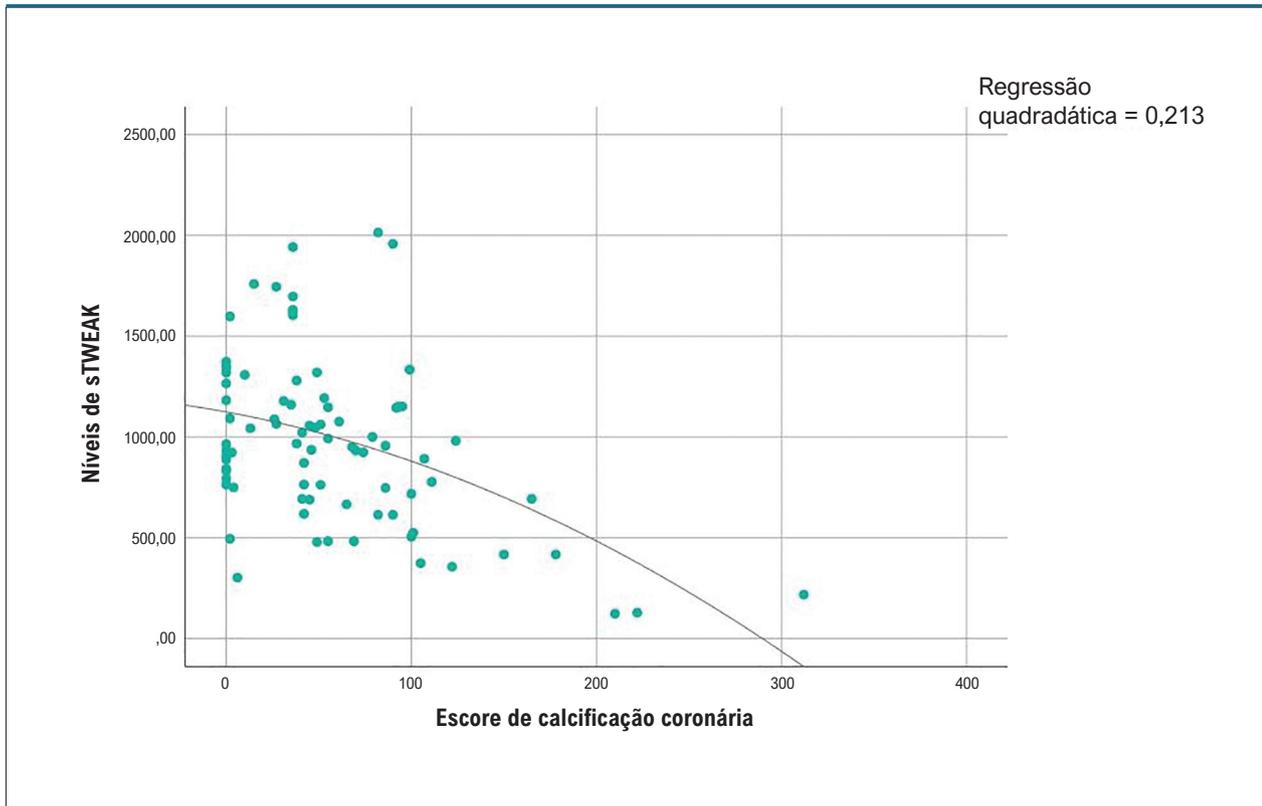


Figura 3 – Análise de correlação do sTWEAK e escore de calcificação da artéria coronária de menos de 400 ($r=-0,385$, $p<0,001$, correlação moderada).

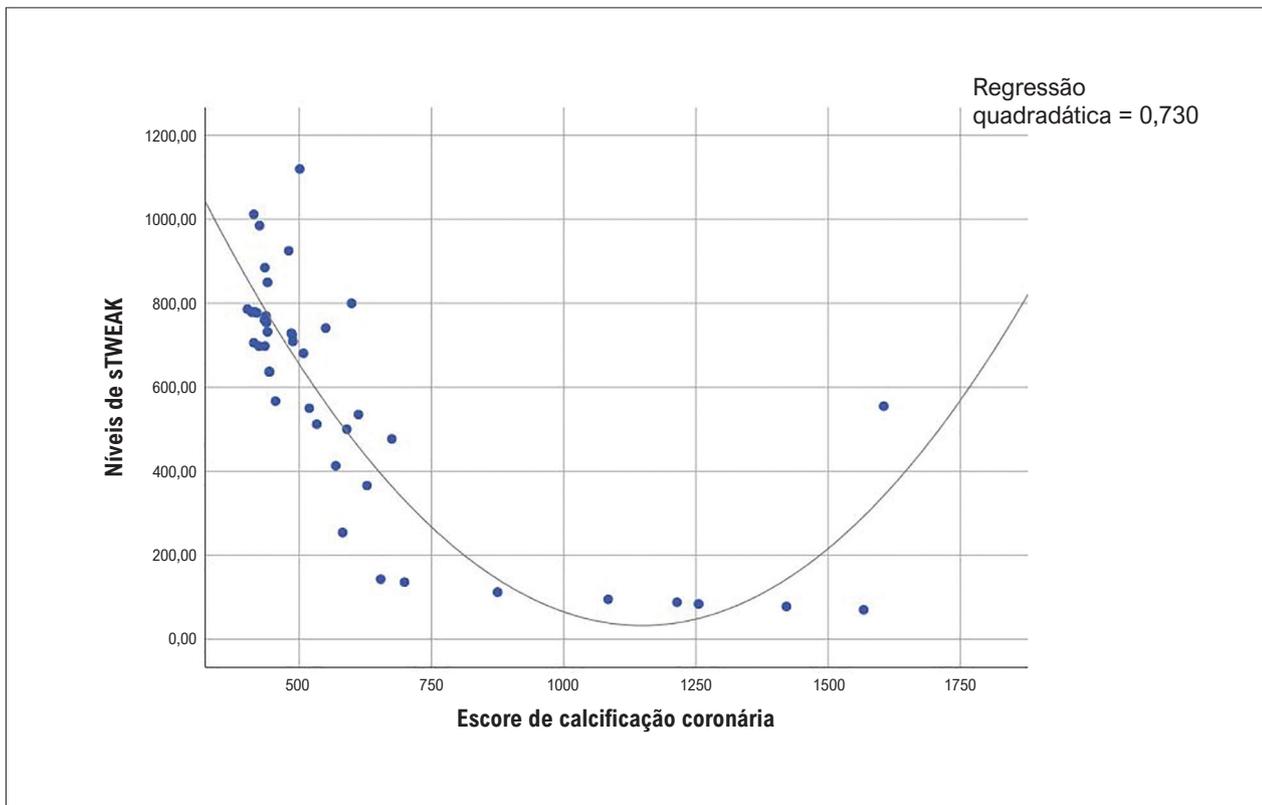


Figura 4 – Análise de correlação do sTWEAK e escore de calcificação da artéria coronária de 400 ou mais ($r=-0,779$, $p<0,001$, correlação forte).

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Istanbul Medeniyet University Research Grant n° 1462/T-GAP-2019-1462.

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(a) Goztepe Research and Training Hospital sob o número de protocolo 2021/0005. 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.

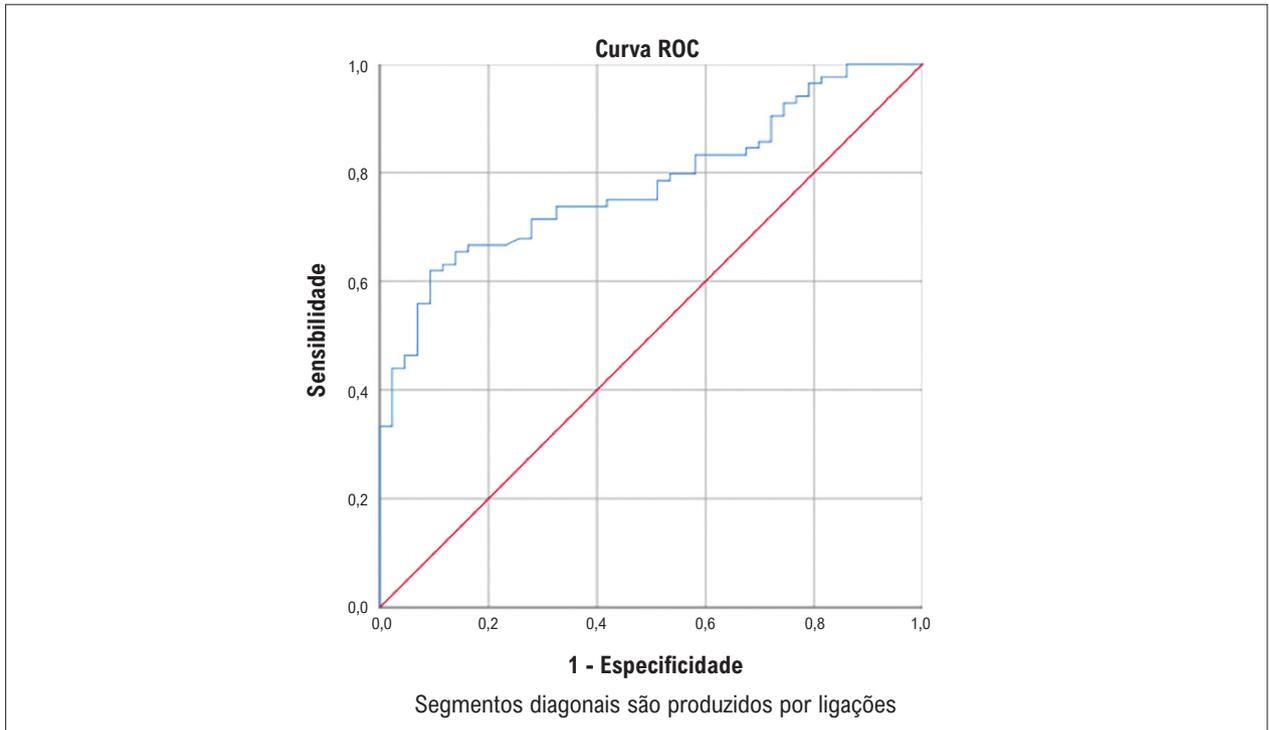


Figura 5 – A análise ROC revelou que o valor de corte ideal de sTWEAK para prever o escore CAC de ≥ 400 era 761 pg/mL com uma sensibilidade de 71% e especificidade de 73% (AUC= 0,78; IC 95%: 0,70-0,85; $p < 0,001$).

Tabela 3 – Preditores univariados e modelo multivariado para o escore de calcificação da artéria coronária de 400

Variável	Univariada			Multivariada		
	RC	IC95%	p	RC	IC95%	p
Idade	1,049	1,009-1,091	0,016	1,033	1,016-1,058	0,003
Sexo	0,567	0,276-1,166	0,123			
HTN	1,093	0,492-2,265	0,877			
DM	0,591	0,289-1,209	0,150			
DRC	1,105	0,151-8,105	0,922			
Tabagismo	4,552	1,898-10,915	0,001	4,638	1,965-11,236	0,003
IMC	0,969	0,881-1,066	0,513			
PCR	2,490	0,802-7,731	0,314			
LDL	1,017	1,007-1,027	0,001	1,016	1,005-1,028	0,005
sTWEAK	0,314	0,172-0,507	<0,001	0,345	0,201-0,581	<0,001

IMC: índice de massa corporal; DRC: doença renal crônica; PCR: proteína C reativa; DM: diabetes mellitus; HTN: hipertensão; LDL: lipoproteína de baixa densidade; sTWEAK: receptor fraco indutor de apoptose semelhante a fator de necrose tumoral solúvel.

Referências

1. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int.* 2002;62(4):1402–7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid571.x.
2. Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño MD, et al. Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: More, Less, or Just Different? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(10):1938–66. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312705.
3. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In Zipes D.P. & Libby P. & Bonow R.O. & Mann D.L. & Tomaselli G.F., editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 11th ed Philadelphia: Elsevier; 2019. V.1.1, p:867-9.
4. Silverman MG, Harkness JR, Blankstein R, Budoff MJ, Agatston AS, Carr JA, et al. Baseline subclinical atherosclerosis burden and distribution are associated with frequency and mode of future coronary revascularization: Multi-ethnic study of atherosclerosis, *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014;7(5):476–86. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.005.
5. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26:673–85. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
6. Sastre C, Fernández-Laso V, Madrigal-Matute J, Muñoz-García B, Moreno JA, Pastor-Vargas C, et al. Genetic deletion or TWEAK blocking antibody administration reduce atherosclerosis and enhance plaque stability in mice. *J Cell Mol Med.* 2014;4(6):721–34. doi: 10.1111/jcmm.12221.
7. Muñoz-García B, Moreno JA, López-Franco O, Sanz AB, Martín-Ventura JL, Blanco J, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances vascular and renal damage induced by hyperlipidemic diet in ApoE-knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29(12):2061–8. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.194852.
8. Blanco-Colio LM. TWEAK/Fn14 axis: a promising target for the treatment of cardiovascular disease. *Front Immunol.* 2014 Jan;5:3. doi: 10.3389/fimmu.2014.00003.
9. Yilmaz MI, Carrero JJ, Ortiz A, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, et al. Soluble TWEAK plasma levels as a novel biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1716–23. doi: 10.2215/CJN.02760409.
10. Fernández-Laso V, Méndez-Barbero N, Valdivielso JM, Betriu A, Fernández E, Egido J, et al. Soluble TWEAK and atheromatosis progression in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2017;260:130–7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.043.
11. Azak A, Akdoğan MF, Denizli N, Huddam B, Kocak G, Gucun M, et al. Soluble TWEAK levels are independently associated with coronary artery disease severity in patients with stage 2–3 kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(2):411–5. doi: 10.1007/s11255-013-0562-4.
12. McCullough PA. Interface Between Renal Disease and Cardiovascular Illness. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DJ, Tomaselli GF, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 20'9. p.1916.
13. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825–30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
15. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(5):358–67. doi: 10.1016/s0894-7317(89)80014-8.
16. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee endorsed by the North American Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(6):435–49. doi: 10.1016/j.jcct.2016.10.002.
17. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, Budoff MJ, Kazerooni EA, Narula J, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2017;11(1):74–84. doi: 10.1016/j.jcct.2016.11.003.
18. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Peats RM, Dahlbeck, Hayes SW, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):923–30. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.042.
19. Hacker M, Becker C. The incremental value of coronary artery calcium scores to myocardial single photon emission computer tomography in risk assessment. *J Nucl Cardiol.* 2011;18(4):700–11. doi: 10.1007/s12350-011-9384.
20. Libby P, Hansson GK, Lichtman AH. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity.* 2013;38(6):1092–104. doi: 10.1016/j.immuni.2013.06.009.
21. Libby P. History of discovery: inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb.* 2012;32(9):2045–51. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
22. Keteluth DFJ, Hansson GK. Adaptive response of T and B cells in atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):668–78. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306427.
23. Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res.* 2014;114(11):1743–56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301145.
24. Nus M, Mallat Z. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(11):1217–37. doi: 10.1080/1744666X.2016.1195686.
25. Schapira K, Burkly LC, Zheng T, Wu P, Groeneweg M, Rousch M, et al. Fn14-Fc fusion protein regulates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice and inhibits macrophage lipid uptake in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(12):2021–7. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.195040.
26. Shi X, Qiu B, Shen H, Feng S, Fu J. Inverse Relationship between Plasma Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis and Carotid Intima-Media Thickness among Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Cardiorenal Med.* 2020;10 (3):137–44. doi: 10.1159/000503811.
27. Dirajlal-Fargo S, Sattar A, Kulkarni M, Funderburg N, McComsey GA. Soluble TWEAK may predict carotid atherosclerosis in treated HIV infection. *HIV Clin Trials.* 2017;18(4):156–63. doi: 10.1080/15284336.2017.1366001.
28. Bozic M, Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, Betriu A, Egido J, Fernández E, et al. Combination of biomarkers of vascular calcification and sTWEAK to predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2018;270:13–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.011.
29. Akdoğan MF, Azak A, Denizli N, Huddam B, Koçak G, Gucun M, et al. MCP-1 and soluble TWEAK levels are independently

- associated with coronary artery disease severity in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2015;37(8):1297-302. doi: 10.3109/0886022X.2015.1065428.
30. Carrero JJ, Ortiz A, Qureshi AR, Martín-Ventura JL, Barany P, Heimbürger O, et al. Additive effects of soluble TWEAK and inflammation on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):110–8. doi: 10.2215/CJN.02790608.
 31. Fernandez-Laso V, Sastre C, Valdivielso JM, Fernandez E, Martín-Ventura JL, Egido J, et al. Soluble TWEAK levels predict the presence of carotid atherosclerotic plaques in subjects free from clinical cardiovascular diseases. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):358-63. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.019.
 32. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(2):218–23. doi: 10.1093/ndt/15.2.218.
 33. Gross ML, Meyer HP, Ziebart H, Rieger P, Wenzel U, Amann K, et al. Calcification of coronary intima and media: immunohistochemistry, backscatter imaging, and x-ray analysis in renal and nonrenal patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):121-34. doi: 10.2215/CJN.01760506.



Devemos “Ajustar” Nossa Abordagem à Doença Arterial Coronariana?

Should We “Tweak” Our Approach to Coronary Artery Disease?

Andres Felipe Valencia Rendón¹ 

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

Minieditorial referente ao artigo: A Associação de TWEAK com Calcificação da Artéria Coronária em Pacientes com Doença Renal Crônica

Apesar de nossos grandes avanços na tecnologia médica, as Doenças Cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morte em todo o mundo. A Doença Arterial Coronariana (DAC) é um dos destaques.¹

Acredita-se que a primeira correlação entre fluxo coronário e angina pectoris tenha sido feita por William Heberden em 1768, mas suas observações anatômicas só foram descritas em 1829, quando Jean Lobstein introduziu o termo Arteriosclerose, relatando uma formação anormal nas paredes arteriais.² Mais tarde, em 1856, Rudolph Virchow sugeriu um mecanismo de lesão da parede arterial que poderia explicar esses achados de um composto de patologia celular.³ No entanto, foi apenas até o século 20, no final dos anos 70, que a associação de dano endotelial-estresse de cisalhamento da parede-proliferação de músculo liso-trombogênese foi elucidada pela primeira vez na “Resposta à Hipótese de Lesão” de Ross et al.⁴

A cardiologia moderna evoluiu exponencialmente desde essas primeiras descobertas, oferecendo tecnologia de ponta para tratar toda a gama de Síndromes Coronarianas Agudas.^{5,6} Nossa melhor compreensão da complexa dinâmica molecular desta doença é fundamental para melhorar ainda mais o diagnóstico precoce e prevenir seus resultados desastrosos.⁷

A medicina do século 21 oferece um grande arsenal de diagnósticos moleculares para várias doenças, mas a DAC está um pouco atrás.⁸

É amplamente conhecido que a inflamação desempenha um papel importante na aterogênese;⁹ assim, vários biomarcadores têm sido estudados nesse contexto, como a Proteína C-reativa, Interleucina (IL)6, Fator de Necrose Tumoral (TNF) alfa, entre outros.^{10–12} Um dos principais problemas dessas ferramentas é a falta de especificidade ou sua correta associação com a taxa de mortalidade.

Nesta edição, Tatlisu et al.,¹³ contemplam o uso de indutor fraco de apoptose semelhante ao fator de necrose tumoral solúvel (sTWEAK), um ator conhecido na proliferação e inflamação.¹⁴ para elucidar a calcificação da artéria coronária.

Em um estudo prospectivo, 139 pacientes consecutivos com Doença Renal Crônica (DRC) foram incluídos com mais angiografia coronária computadorizada (ACC) para análise do escore de cálcio da artéria coronária (CAC). Amostras de sangue foram coletadas para análise do sTWEAK, onde se buscou a relação com o escore CAC. Eles descobriram que, à medida que a pontuação CAC aumentava, os níveis de sTWEAK diminuía significativamente. Além disso, eles concluíram que baixos níveis de sTWEAK foram um preditor de altos escores de CAC em sua população estudada.

É muito cedo para começar a adotar esses novos biomarcadores como padrão para o diagnóstico de DAC em nossa prática clínica; no entanto, esses tipos de esforços nos levam a uma visão aprimorada da dinâmica complexa do DAC, levando-nos ao futuro próximo da medicina de precisão, quando finalmente poderemos ter um ajuste na própria doença.

Referências

1. Abreu SLL de, Abreu JDMF de, Branco M dos RFC, Santos AM dos. Óbitos intra e extra-hospitalares por infarto agudo do miocárdio nas capitais brasileiras. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(2):319-26. doi:10.36660/abc.20200043
2. Furie MB, Mitchell RN. Plaque attack. *Am J Pathol.* 2012;180(6):2184-7. doi:10.1016/j.ajpath.2012.04.003
3. Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, Niederegger H, Seiler R, Wick G. Atherosclerosis research from past to present—on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitsky and Rudolf Virchow. *Virchows Arch.* 2006;449(1):96-103. doi:10.1007/s00428-006-0176-7
4. Ross RR, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol.* 1977;86(3):10. PMID:842616

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana; Aterosclerose; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Biomarcadores; Tecnologia Médica/tendências

Correspondência: Andres Felipe Valencia Rendón •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rodovia BR, 465 Km07.

CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: andresvalenree@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220572>

5. Cedro AV, Mota DM, Ohe LN, Timerman A, Costa JR, Castro L de S. Associação entre Escores de risco clínico (HEART, GRACE e TIMI) e complexidade angiográfica na síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(2):281-7. doi:10.36660/abc.20190417
6. Correia L, Lopes D, Porto JV, Lacerda Y, Correia V, Correia L, et al. Validação de um Algoritmo de Inteligência Artificial para a Predição Diagnóstica de Doença Coronariana: Comparação com um Modelo Estatístico Tradicional. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(6):1061-70. doi:10.36660/abc.20200302
7. Souza VF, Santos AASMD dos, Mesquita CT, Martins WA, Pelandre GL, Mesquita C, et al. Quantificação das placas coronarianas calcificadas pela tomografia computadorizada do tórax: correlação com a técnica do escore de cálcio. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(3):493-500. doi:10.36660/abc.20190235
8. Wang R, Nascimento BR, Neuenschwander FC. Aterosclerose e Inflamação: ainda muito caminho a percorrer. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(4):699-700. doi:10.36660/abc.20200219
9. Rocha B, Aguiar C. Síndrome Coronária Aguda em Mulheres Idosas: a inflamação ataca novamente. *Arq Bras Cardiol.* 114(3):515-7. doi:10.36660/abc.20200092
10. Scherr C, Albuquerque DC de, Pozzan R, Ataíde K, Ludmila T, Blanco F, et al. Papel da Interleucina 18 e da Proteína precursora do trombo na doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2020;020;114(4):692-8. doi:10.36660/abc.20190176
11. Ilgın BU, Kızıltunç E, Gök M, Ornek E, Topcuoglu C, Çetin N, et al. Associação entre os níveis séricos de serglicina e o infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(4):756-62. doi:10.36660/abc.20190554
12. May BM, Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE. GDF-15 como biomarcador em doenças cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):494-500. doi:10.36660/abc.20200426
13. Tatlısu MA, Atıcı A, Özcan FB, Çelik M, Kırac E, Baycan OF, et al. A Associação de TWEAK com calcificação da artéria coronária em pacientes com doença renal crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(3):436-445.
14. Carrero JJ, Ortiz A, Qureshi AR, Martín-Ventura J, Barany P, Heimbürger O, et al. Additive Effects of Soluble TWEAK and Inflammation on Mortality in Hemodialysis Patients. *CJASN.* 2009;4(1):110-8. doi:10.2215/CJN.02790608



Preditores de Mortalidade Hospitalar nos Pacientes Tratados por Angioplastia Primária: Um Estudo de Caso-Controlé Multicêntrico

Predictors of Hospital Mortality Based on Primary Angioplasty Treatment: A Multicenter Case-Control Study

Pedro Paulo Neves de Castro,^{1,2,3} Marco Antonio Nazaré Castro,^{1,3} Guilherme Abreu Nascimento,^{1,3}
Isabel Moura,² José Luiz Barros Pena^{2,4}

Hospital Marcio Cunha – Hemodinâmica,¹ Ipatinga, MG – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Ciências da Saúde,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Unimed Vale do Aço,³ Ipatinga, MG – Brasil

Hospital Felício Rocho – Ecocardiografia,⁴ Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A estratificação do risco de morte dos pacientes no contexto da angioplastia primária (ATC) é fundamental.

Objetivo: Identificar os fatores relacionados ao desfecho morte em pacientes submetidos a ATC.

Métodos: Estudo de caso-controlé, utilizando como fonte de dados um registro brasileiro. A associação entre cada variável e o desfecho óbito foi avaliada via modelo de regressão logística binária. Consideramos significativo $p < 0,05$.

Resultados: Foram analisados 26.990 registros, sendo 18.834 (69,8%) do sexo masculino, com idade mediana de 61 (17) anos. Na análise multivariada, as principais variáveis relacionadas ao desfecho óbito com seus respectivos *odds ratio* e intervalos de confiança (IC) com nível de significância de 95% foram a idade avançada 70 - 79 anos (2,46; 1,64 - 3,79) e ≥ 80 anos (3,68; 2,38 - 5,81), $p < 0,001$, classificação de Killip II (2,71; 1,92 - 3,83), Killip III (8,14; 5,67 - 11,64), Killip IV (19,83; 14,85 - 26,69), $p < 0,001$, disfunção global acentuada do ventrículo esquerdo (VE) (3,63; 2,39 - 5,68), $p < 0,001$ e ocorrência de infarto após a intervenção (5,01; 2,57 - 9,46), $p < 0,001$. O principal fator protetor foi o fluxo TIMI III pós-intervenção (0,18; 0,13 - 0,24), $p < 0,001$, seguido do TIMI II (0,59; 0,41 - 0,86), $p = 0,005$, sexo masculino (0,79; 0,64 - 0,98), $p = 0,032$, dislipidemia (0,69; 0,59 - 0,85), $p < 0,001$ e número de lesões tratadas (0,86; 0,9 - 0,94), $p < 0,001$.

Conclusão: Os preditores de mortalidade nos pacientes submetidos a ATC foram: classificação de Killip, reinfarto, idade, disfunção global acentuada do VE, sexo feminino e fluxo TIMI 0/I pós-intervenção.

Palavras-chave: Infarto Agudo do Miocárdio; Banco de Dados; Reperfusão Miocárdica; Angioplastia Primária; Mortalidade.

Abstract

Background: Identification of high-risk patients undergoing primary angioplasty (PCI) is essential.

Objective: Identify factors related to the causes of death in PCI patients.

Methods: This work consisted of a multicenter case-control study using a Brazilian registry of cardiovascular interventions as the data source. The association between each variable and death was assessed using a binary logistic regression model, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: A total of 26,990 records were analyzed, of which 18,834 (69.8%) were male patients, with a median age of 61 (± 17) years. In the multivariate analysis, the main variables related to the causes of death with their respective odds ratios and 95% confidence intervals (CI) were advanced age, 70-79 years (2.46; 1.64-3.79) and ≥ 80 years (3.69; 2.38-5.81), $p < 0.001$; the classification of Killip II (2.71; 1.92-3.83), Killip III (8.14; 5.67-11.64), and Killip IV (19.83; 14.85-26.69), $p < 0.001$; accentuated global dysfunction (3.63; 2.39-5.68), $p < 0.001$; and the occurrence of infarction after intervention (5.01; 2.57-9.46), $p < 0.001$. The main protective factor was the post-intervention thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) III flow (0.18; 0.13-0.24), $p < 0.001$, followed by TIMI II (0.59; 0.41 - 0.86), $p = 0.005$, and male (0.79; 0.64-0.98), $p = 0.032$; dyslipidemia (0.69; 0.59-0.85), $p < 0.001$; and number of lesions treated (0.86; 0.9-0.94), $p < 0.001$.

Conclusion: The predictors of mortality in patients undergoing PCI were Killip's classification, reinfarction, advanced age, severe left ventricular dysfunction, female gender, and post-intervention TIMI 0 / I flow.

Keywords: Acute Myocardial Infarction; Database; Myocardial Reperfusion; Percutaneous Coronary Intervention; Mortality.

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

Correspondência: Pedro Paulo Neves de Castro •

Hospital Marcio Cunha – Hemodinâmica – Avenida Kiyoshi Tsunawaki, 41. CEP 35160-158, Ipatinga, MG – Brasil

E-mail: ppncastro@gmail.com

Artigo recebido em 10/01/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 19/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210015>

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morbimortalidade no Brasil. Em termos relativos, as condições cardíacas representaram 8,3% de todas as internações e 18,6% de todo o reembolso de despesas hospitalares do sistema único de saúde (SUS). A doença isquêmica do coração é a que causa o maior número de mortes dentre as DCV.¹

O acesso ao tratamento visando ao restabelecimento do fluxo coronariano é fundamental na redução da mortalidade por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). Estudos com uso de aspirina, associada a medicações fibrinolíticas, mostraram significativa redução na mortalidade precoce.²⁻⁴

Outro método de tratamento, a angioplastia primária (ATC) consiste na desobstrução mecânica da artéria relacionada ao IAMCSST, sendo esta a estratégia de tratamento preferencial, desde que possa ser realizada em tempo hábil, ou seja, até noventa minutos, por equipe experiente.⁵⁻⁷ A ATC, quando comparada a fibrinólise química, é considerada o tratamento mais efetivo, podendo reduzir as taxas de mortalidade, recorrência do infarto não fatal e acidente vascular cerebral.⁸

A identificação dos pacientes de maior risco é fundamental para informações prognósticas, auxiliando no processo de decisão médica. O conhecimento dessas variáveis, marcadoras de pior prognóstico, pode ajudar na seleção de grupos de pacientes com maior taxa de eventos para futuros estudos, ajustar as características basais da população em estudos epidemiológicos e gerar hipóteses para outros estudos.^{9,10}

Existem várias publicações com modelos para estratificação de risco, porém são poucos os dados na população brasileira.¹¹⁻¹⁶ Em 1991, foi criada a Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC), um banco de dados oficial da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI). Esse banco de dados traz informações que são provenientes da contribuição espontânea dos seus associados. O registro já foi caracterizado previamente e utilizado em outras publicações.¹⁷⁻¹⁹

O objetivo do presente estudo é identificar os fatores de risco para morte nos pacientes submetidos a ATC.

Métodos

Estudo de caso-controle, multicêntrico. Utilizamos uma fonte de dados secundária (CENIC). Os pacientes foram divididos em dois grupos, no primeiro (casos) foram alocados os dados dos pacientes que evoluíram a óbito (por qualquer causa) e no segundo grupo (controle), os pacientes submetidos ao procedimento e que sobreviveram. Os dados foram coletados durante o período de hospitalização.

População

Foram selecionados registros de pacientes submetidos a ATC primária, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2018. Foram excluídas as informações de pacientes com idade inferior a 18 anos ou não informada, com falta de dados sobre óbito hospitalar e relato de uso prévio de trombolíticos ou ausência dessa informação.

Exluímos também registros de procedimentos que não são aprovados para angioplastia primária de acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁷ sendo excluídos casos que utilizaram dispositivos de aterectomia rotacional, direcional, *cutting balloon* e *excimer laser*. Ao todo, 109 registros relataram pelo menos uma dessas técnicas.

De um total de 29.003 registros originais, foram incluídos na análise 26.990. O fluxograma com a população do estudo, os critérios de exclusão e a distribuição de casos e controles é apresentado na Figura 1.

Definições

Foram incluídos pacientes com critérios clínicos e eletrocardiográficos compatíveis com o diagnóstico de IAMCSST, selecionados para uma estratégia de angioplastia primária. O diagnóstico foi confirmado pela angiografia em todos os casos. A decisão de inclusão dos pacientes no registro foi a critério do cardiologista intervencionista.

A análise referente às variáveis angiográficas, incluindo a função ventricular foi realizada pela estimativa visual dos operadores, e as definições utilizadas seguiram a Diretriz de Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista da SBHCI.²⁰

A escolha do acesso vascular, uso de medicações adjuvantes e das técnicas do procedimento foi de livre escolha dos operadores.

O registro CENIC é gerido pela empresa Coreware (www.coreware.com.br), que realizou a extração dos dados para a pesquisa, sem identificação dos participantes e respectivos hospitais de origem, visando à preservação do sigilo.

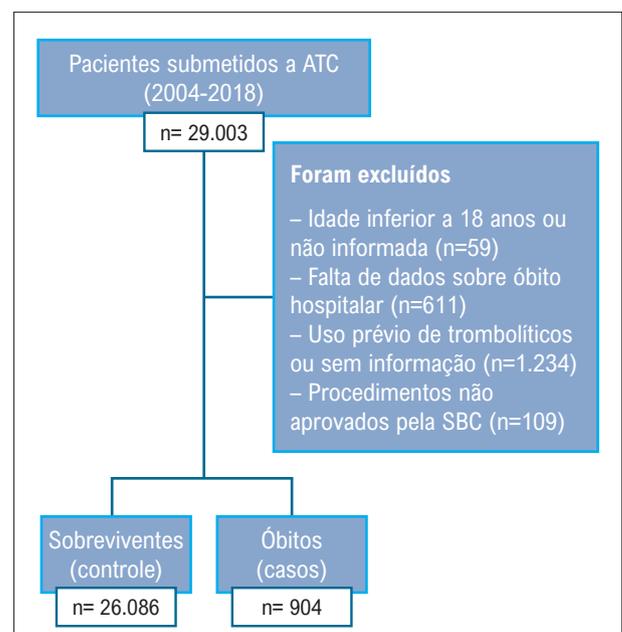


Figura 1 – População, critérios de exclusão e distribuição de casos e controles. ATC: angioplastia primária; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

As variáveis foram selecionadas baseando-se em publicações prévias.¹⁰⁻¹⁶

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências, e as quantitativas, como mediana (distância interquartilica). As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. A comparação das taxas de mortalidade entre sexos foi avaliada via teste Qui-Quadrado. A associação entre cada uma das variáveis preditoras e o desfecho óbito foi avaliada via modelo de regressão logística simples. A análise univariada foi feita com todas as variáveis apresentadas na Tabela 1. Essas variáveis foram selecionadas com base em estudos prévios. As variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão logística binária multivariado. A partir da estratégia *stepwise* chegou-se ao modelo final, e a qualidade do ajuste foi avaliada utilizando-se o teste de Hosmer-Lemeshow. Todos os dados faltantes foram excluídos da análise estatística.

Os resultados foram apresentados como *odds ratio* (OR) com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). As análises foram realizadas no programa gratuito R versão 4.0.0, e foi considerado significativo $p < 0,05$.

Aspectos éticos

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, protocolo número 3.502.883. Houve dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Todos os procedimentos realizados neste estudo estão em conformidade com o descrito na resolução 466/2012.

Resultados

Foram analisados 26990 registros provenientes de todas as regiões brasileiras, a distribuição de casos é apresentada na Figura 2. A maioria dos registros, 1883 (69,8%) foram do sexo masculino, a idade mediana encontrada foi 61 (DI 17) anos e o fator de risco mais frequente foi a hipertensão arterial sistêmica, sendo relatada por 19045 (70,6%) dos participantes.

A maioria dos pacientes, 20560 (76,2%) apresentava classificação de Killip classe I com predomínio de doença acometendo um único vaso, 12699 (47,5%) e apresentando disfunção ventricular leve, 6167 (36,5%).

O número total de óbitos foi de 904 pacientes e a taxa de mortalidade geral foi 3,3%. A taxa de mortalidade foi menor nos homens em relação às mulheres (2,7% e 4,8% respectivamente, $p < 0,001$, teste Qui-Quadrado).

A Tabela 1 mostra as características da amostra, a associação com o desfecho óbito e os resultados do teste de associação e as estimativas do *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%, com seus respectivos valores *p*, obtidos por meio do ajuste de modelos logísticos univariados. Nesta análise, as variáveis com $p < 0,20$ utilizadas na modelo múltiplo foram gênero, idade, classificação de Killip, localização da lesões, extensão da doença coronariana, tempo porta-balão, histórico de cirurgia de revascularização do miocárdio,

relato de infarto prévio, diabetes, tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, histórico familiar de doença coronariana precoce, classificação do fluxo TIMI antes e após a intervenção, diâmetro do vaso, desenvolvimento de complicações vasculares maiores, insuficiência renal, acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico, novo infarto pós intervenção, acesso vascular, número de lesões tratadas e presença de calcificação e trombo.

A Tabela 2 apresenta os fatores relacionados ao desfecho óbito, com respectivos resultados das estimativas da OR, intervalos de 95% de confiança e valores *p*, obtidos por meio do ajuste pelo modelo de regressão logística binária multivariado.

Discussão

Os principais indicadores de mortalidade nos pacientes submetidos a ATC primária encontrados no nosso estudo, além da idade e sexo feminino, foram relacionados ao impacto do infarto na função ventricular, como a classificação de Killip e a presença de disfunção global acentuada do VE analisada pela angiografia. Por outro lado, a presença de fluxo TIMI II/III após a intervenção, refletiu o sucesso do tratamento, que visa justamente à manutenção da função ventricular e a prevenção de outras complicações cardiovasculares. A ocorrência de reinfarcto foi infrequente, mas mostrou-se como um indicador independente de mortalidade nesses pacientes.

As taxas de mortalidade nos pacientes submetidos a ATC variam de 2,3% a 11,9% de acordo com diferentes fontes.^{15,21-24} No registro CENIC, encontramos uma taxa de óbitos de 3,4%. Esse achado pode ser relativo à subnotificação e ao menor risco da amostra. Na Tabela 3, demonstramos comparação entre as variáveis correlacionadas ao desfecho morte, estabelecidas no nosso estudo, em relação a outros já publicados na literatura.^{11-14,25,26}

Observa-se que o único indicador do estudo CENIC divergente dos demais modelos de risco apresentados na Tabela 3 foi o sexo feminino, porém, esse achado já foi relatado por outras publicações.^{27,28}

Alguns autores relacionam a maior presença de sintomas atípicos nas mulheres com atrasos no tratamento, a chamada síndrome de Yentl. A angioplastia também pode ser mais desafiadora, levando a uma menor taxa de sucesso.²⁹ Dados ausentes no nosso banco de dados, como o tempo total de isquemia, a ocorrência de sangramento fora do sítio de acesso e peso poderiam explicar em parte a pior evolução no sexo feminino.

A classificação de Killip e Kimball, foi a variável que se mostrou como melhor indicador de prognóstico, fato corroborado por outros estudos.^{10,12,13} No registro Grace, a chance óbito aumentava cerca de 3 vezes a cada incremento na classificação de Killip 3,30 (3,00-3,60) $p < 0,001$. Na nossa casuística tivemos 1790 casos (6,6% do total) com choque cardiogênico (classe IV de Killip), semelhante à incidência descrita na literatura (5 a 10%).³⁰

A falência ventricular é a principal causa de morte nesses pacientes e o único tratamento que tem mostrado efetividade é a reperfusão precoce. O uso de dispositivos de assistência

Tabela 1 – Características da amostra e associação com o desfecho óbito

Características	Toda a amostra (n=26.990)	Não (n=26.086)	Sim (n=904)	p-valor	OR (IC 95%)
Gênero					
F	8.156 (30,2%)	7.764 (29,8%)	392 (43,4%)	-	-
M	18.834 (69,8%)	18.322 (70,2%)	512 (56,6%)	<0,001	0,55 (0,48; 0,63)
Idade					
19 a 49 anos	4.472 (16,6%)	4.400 (16,9%)	72 (8,0%)	-	-
50 a 59 anos	7.886 (29,2%)	7.734 (29,6%)	152 (16,8%)	0,204	1,20 (0,91; 1,60)
60 a 69 anos	7.395 (27,4%)	7.166 (27,5%)	229 (25,3%)	<0,001	1,95 (1,50; 2,57)
70 a 79 anos	4.968 (18,4%)	4.714 (18,1%)	254 (28,1%)	<0,001	3,29 (2,54; 4,32)
≥ 80 anos	2.269 (8,4%)	2.072 (7,9%)	197 (21,8%)	<0,001	5,81 (4,44; 7,69)
Killip* (n=26.989)					
I	20.560 (76,2%)	20.359 (78,0%)	201 (22,2%)	-	-
II	3.560 (13,2%)	3.452 (13,2%)	108 (11,9%)	<0,001	3,17 (2,49; 4,01)
III	1.079 (4,0%)	969 (3,7%)	110 (12,2%)	<0,001	11,50 (9,01; 14,60)
IV	1.790 (6,6%)	1.305 (5,0%)	485 (53,7%)	<0,001	37,64 (31,69; 44,86)
Localização das lesões* (n=27.179)					
DA proximal	7.266 (26,9%)	6.951 (26,6%)	315 (34,8%)	-	-
Coronária direita médio/distal e ramos	6.451 (23,9%)	6.326 (24,3%)	125 (13,8%)	<0,001	0,44 (0,35; 0,54)
DA médio/distal e ramos	5.515 (20,4%)	5.379 (20,6%)	136 (15,0%)	<0,001	0,56 (0,45; 0,68)
Coronária direita proximal	3.696 (13,7%)	3.561 (13,7%)	135 (14,9%)	0,089	0,84 (0,68; 1,03)
Circunflexa distal/ramos	1.989 (7,4%)	1.949 (7,5%)	40 (4,4%)	<0,001	0,45 (0,32; 0,62)
Circunflexa proximal	1.486 (5,5%)	1.423 (5,5%)	63 (7,0%)	0,869	0,98 (0,73; 1,28)
Enxertos	370 (1,4%)	345 (1,3%)	25 (2,8%)	0,029	1,60 (1,02; 2,39)
Tronco	217 (0,8%)	152 (0,6%)	65 (7,2%)	<0,001	9,44 (6,87; 12,83)
Extensão da doença* (n=26.751)					
Uniarterial	12.699 (47,5%)	12.484 (48,3%)	215 (24,0%)	-	-
Biarterial	7.889 (29,5%)	7.610 (29,4%)	279 (31,1%)	<0,001	2,13 (1,78; 2,55)
Multiarterial + TCE	36 (0,1%)	29 (0,1%)	7 (0,8%)	<0,001	14,02 (5,60; 30,59)
TCE	44 (0,2%)	29 (0,1%)	15 (1,7%)	<0,001	30,03 (15,48; 55,99)
Triarterial	6.083 (22,7%)	5.702 (22,1%)	381 (42,5%)	<0,001	3,88 (3,28; 4,61)
Tempo porta-balão* (minutos) (n=25.837)	70,00 (75,00)	70,00 (75,00)	80,00 (66,80)	0,010	1,0006 (1,0001; 1,001)
Cirurgia prévia CRVM	803 (3,0%)	759 (2,9%)	44 (4,9%)	<0,001	1,71 (1,23; 2,30)
Angioplastia prévia	3.143 (11,6%)	3.044 (11,7%)	99 (11,0%)	0,508	0,93 (0,75; 1,14)
IAM prévio* (n=26.957)	2.948 (10,9%)	2.808 (10,8%)	140 (15,5%)	<0,001	1,52 (1,26; 1,82)
Diabetes Mellitus	5.270 (19,5%)	5.021 (19,2%)	249 (27,5%)	<0,001	1,59 (1,37; 1,85)
Insulino-dependentes	753 (2,8%)	697 (2,7%)	56 (6,2%)	<0,001	2,41 (1,80; 3,16)
HAS	19.045 (70,6%)	18.406 (70,6%)	639 (70,7%)	0,934	1,006 (0,87; 1,17)

Artigo Original

IRA	43 (0,2%)	25 (0,1%)	18 (2,0%)	<0,001	21,18 (11,35; 38,75)
Tabagismo	9.521 (35,3%)	9.273 (35,5%)	248 (27,4%)	<0,001	0,69 (0,59; 0,79)
Dislipidemia	13.221 (49,0%)	12.825 (49,2%)	396 (43,8%)	0,002	0,81 (0,70; 0,92)
História familiar	6.364 (23,6%)	6.208 (23,8%)	156 (17,3%)	<0,001	0,67 (0,56; 0,79)
TIMI Pré					
0	18.160 (67,3%)	17.472 (67,0%)	688 (76,1%)	-	-
1	1.576 (5,8%)	1.513 (5,8%)	63 (7,0%)	0,678	1,06 (0,81; 1,36)
2	2.435 (9,0%)	2.371 (9,1%)	64 (7,1%)	0,004	0,69 (0,52; 0,88)
3	4.819 (17,9%)	4.730 (18,1%)	89 (9,8%)	<0,001	0,48 (0,38; 0,59)
TIMI Pós* (n=26.975)					
0	1.175 (4,4%)	955 (3,7%)	220 (24,4%)	-	-
1	322 (1,2%)	257 (1,0%)	65 (7,2%)	0,554	1,10 (0,80; 1,49)
2	1.289 (4,8%)	1.146 (4,4%)	143 (15,9%)	<0,001	0,54 (0,43; 0,68)
3	24.189 (89,7%)	23.715 (91,0%)	474 (52,5%)	<0,001	0,09 (0,07; 0,10)
Diâmetro do vaso ¹ * (n=19.931)	3,00 (0,75)	3,00 (0,75)	3,00 (0,75)	<0,001	0,63 (0,52; 0,76)
Função VE* (n=16.880)					
Normal	3.169 (18,8%)	3.139 (19,2%)	30 (6,0%)	-	-
Disfunção global leve	6.167 (36,5%)	6.123 (37,4%)	44 (8,8%)	0,230	0,75 (0,47; 1,21)
Disfunção global moderada	5.230 (31,0%)	5.130 (31,3%)	100 (20,0%)	<0,001	2,04 (1,37; 3,13)
Disfunção global acentuada	2.314 (13,7%)	1.989 (12,1%)	325 (65,1%)	<0,001	17,10 (11,92; 25,47)
Complicação vascular menor	87 (0,3%)	82 (0,3%)	5 (0,6%)	0,219	1,76 (0,62; 3,94)
Complicação vascular maior	31 (0,1%)	25 (0,1%)	6 (0,7%)	<0,001	6,97 (2,58; 15,94)
AVC hemorrágico	16 (0,1%)	12 (<0,1%)	4 (0,4%)	<0,001	9,66 (2,70; 27,78)
AVC isquêmico	17 (0,1%)	11 (<0,1%)	6 (0,7%)	<0,001	15,84 (5,45; 41,72)
Via de acesso* (n=25.032)					
Femoral	19.278 (77,0%)	18.690 (76,7%)	588 (86,6%)	-	-
Braquial – dissecação	299 (1,2%)	291 (1,2%)	8 (1,2%)	0,709	0,87 (0,39; 1,66)
Braquial – punção	165 (0,7%)	162 (0,7%)	3 (0,4%)	0,364	0,59 (0,15; 1,55)
Radial	5.290 (21,1%)	5.210 (21,4%)	80 (11,8%)	<0,001	0,49 (0,38; 0,61)
Abciximab* (n=25.107)	830 (3,3%)	800 (3,3%)	30 (4,4%)	0,103	1,36 (0,92; 1,94)
Tirofiban* (n=25.107)	3.199 (12,7%)	3.067 (12,6%)	132 (19,4%)	<0,001	1,68 (1,38; 2,03)
AAS* (n=25.107)	22.475 (89,5%)	21.873 (89,5%)	602 (88,5%)	0,394	0,90 (0,71; 1,15)
Calcificação	5.448 (20,2%)	5.176 (19,8%)	272 (30,1%)	<0,001	1,74 (1,50; 2,01)
Trombo intracoronariano	16.812 (62,3%)	16.197 (62,1%)	615 (68,0%)	<0,001	1,30 (1,13; 1,50)
Infarto após intervenção	130 (0,5%)	98 (0,4%)	32 (3,5%)	<0,001	9,73 (6,40; 14,42)
Lesões tratadas ¹	1,00 (1,00)	1,00 (1,00)	1,00 (0,00)	<0,001	0,84 (0,79; 0,89)

*variáveis que apresentaram missings, n válido entre parênteses. ¹Dados apresentados como mediana (distância interquartilica). Os p-valores referem-se ao modelo logístico binário simples. Da: artéria descendente anterior; TCE: tronco da coronária esquerda; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IRA: insuficiência renal aguda; VE: ventrículo esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral; AAS: ácido acetilsalicílico. Fonte: elaboração do autor, 2021.

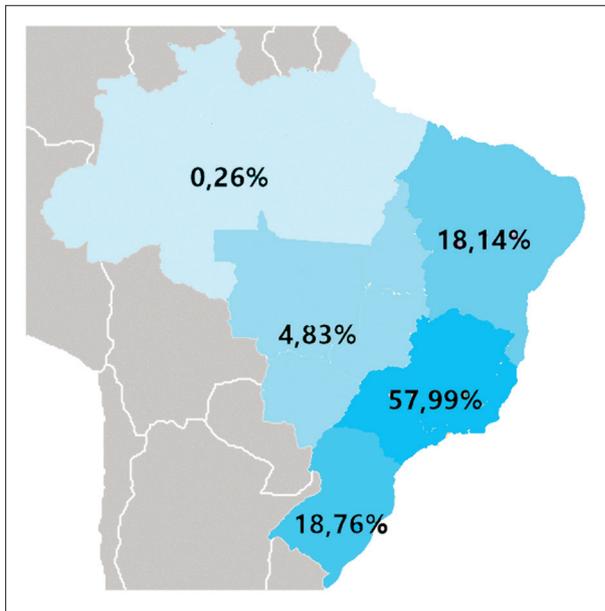


Figura 2 – Distribuição de casos por região.

ventricular, como o balão intra-aórtico, apresenta resultados conflitantes.³¹ Outros dispositivos têm sido testados e até utilizados na prática clínica, porém ainda sem estudos conclusivos publicados.³²

O objetivo da intervenção é a obtenção do fluxo final TIMI III. Esse resultado relacionou-se fortemente com a redução nas chances de óbito OR 0,18 (IC 0,13-0,23 p<0,001). Esse achado é corroborado por outros estudos.³³ Outros indicadores que refletem a lesão da microcirculação, como, por exemplo, a resolução da elevação do segmento ST e quantificação do *blush* miocárdico, poderiam melhorar o nosso modelo.³⁴

De acordo com dados publicados na literatura, a taxa de reinfarto nos pacientes tratados com ATC é menor do que nos pacientes tratados por fibrinólise.^{8,35} Na nossa casuística a taxa foi de 0,5%. Esse achado é compatível com estudos randomizados, comparando a ATC com fibrinólise.⁸ Apesar da incidência de reinfarto ter sido relativamente baixa, a chance de óbito foi cerca de cinco vezes maior nos pacientes que tiveram este evento.

Em nosso estudo, encontramos correlação inversa entre o número de lesões tratadas e a chance de morte. Estudos prévios sugerem que a revascularização de outros vasos além daquele diretamente relacionado ao IAM não parece interferir de forma significativa nas chances de morte e reinfarto.³⁶ Portanto, especulamos que o motivo mais provável, seria um viés de seleção, em que pacientes de menor risco teriam sido selecionados para o tratamento intervencionista adicional. Entretanto, não podemos excluir a hipótese de que a intervenção seletiva em obstruções de alto risco possa ter melhorado o prognóstico.

Outro achado inesperado foi o potencial efeito protetor da dislipidemia. No estudo TIMI, o uso de drogas hipolipemiantes também foi associado a melhor evolução.¹⁰ A explicação

Tabela 2 – Variáveis que se correlacionaram de forma significativa e independente com óbito intra-hospitalar

Característica	OR	IC 95% OR	p-valor
Intercepto	0,021	(0,011; 0,039)	<0,001
Gênero M	0,789	(0,635; 0,981)	0,032
Idade (ref. <50)			
50 a 59	1,625	(1,059; 2,540)	0,029
60 a 69	2,004	(1,336; 3,076)	0,001
70 a 79	2,462	(1,635; 3,789)	<0,001
≥ 80	3,688	(2,384; 5,812)	<0,001
Killip (ref. I)			
II	2,718	(1,919; 3,827)	<0,001
III	8,139	(5,672; 11,637)	<0,001
IV	19,833	(14,851; 26,688)	<0,001
Dislipidemia	0,689	(0,558; 0,850)	<0,001
TIMI Pós (ref. 0)			
1	1,303	(0,774; 2,162)	0,313
2	0,593	(0,409; 0,857)	0,005
3	0,176	(0,133; 0,235)	<0,001
Função VE (ref. Normal)			
Disfunção global leve	0,799	(0,491; 1,322)	0,373
Disfunção global moderada	1,206	(0,782; 1,914)	0,410
Disfunção global acentuada	3,625	(2,393; 5,675)	<0,001
Infarto após intervenção	5,006	(2,568; 9,460)	<0,001
Nº de lesões tratadas	0,859	(0,785; 0,938)	<0,001

P-valor Hosmer-Lemeshow 0,683. VE: ventrículo esquerdo.
 Fonte: elaboração do autor, 2021.

para esta descoberta conhecida como “paradoxo lipídico” não é completamente conhecida. Supõe-se que pacientes que referem dislipidemia, tem maior probabilidade de usar medicações, bem como ter mais cuidado com a própria saúde. Por outro lado, o achado de baixos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pode levar a uma menor prescrição de estatinas.^{37,38}

Outros trabalhos, incluindo uma meta-análise de estudos randomizados³⁹ e um modelo de risco,²⁵ demonstraram o impacto do acesso radial na redução da mortalidade. Nosso modelo não corroborou esses achados. Uma possível explicação é a característica da nossa amostra. Nós excluimos pacientes tratados previamente com fibrinolíticos e tivemos uma baixa utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. Além disso, nossos operadores selecionaram o acesso baseado nas características clínicas do paciente e na sua própria expertise, levando a melhores resultados.

Tabela 3 – Comparativo de variáveis relacionadas ao desfecho óbito

	CENIC (n=26.990)	DynTIMI (n=20.506)	PAMI (n=3.252)	CADILLAC (n=2.082)	GRACE (n=11.389)	Zwolle (n=1.791)	ALPHA (n=1.255)
Tempo	Hospitalar	1 ano	6 meses	1 ano	6 meses	30 dias	30 dias
Idade	+	+	+	+	+	+	+
Gênero feminino	+						
Hipotensão Arterial		+			+		+
Frequência Cardíaca		+	+		+		+
Classificação de Killip	+	+	+	+	+		
Diabetes mellitus			+				
HAS							
Angina pectoris							
IAM Anterior ou BRE		+	+			+	
Peso		+				+	
Tempo de isquemia		+					
Fluxo (TIMI final de 0 a 2)	+			+		+	
FEVE				+			
Disfunção acentuada VE	+						
Anemia				+			
Doença nos três vasos				+		+	
Desvio do segmento ST					+		
Creatinina/IR		+		+	+		
Parada cardíaca					+		+
Marcadores de lesão miocárdica					+		
Recorrência de infarto	+	+					
AVC		+					
Arritmia		+					
IC/Choque		+				+	
Sangramento maior		+					
Acesso femoral							+

CENIC: Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares; dynTIMI: dynamic Thrombolysis In Myocardial Infarction; PAMI: Primary Angioplasty in Myocardial Infarction; CADILLAC: Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; ALPHA: (Age, Life support, Pressure, Heart rate, Access site); HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; BRE, bloqueio do Ramo Esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; IR: insuficiência renal; AVC: acidente vascular cerebral; IC: insuficiência cardíaca. Fonte: elaboração do autor, 2021.

Dentre os modelos de risco apresentados na Tabela 3, nosso trabalho foi um dos poucos a mencionar o sexo feminino como fator de risco ao óbito em pacientes tratados por ATC. Esse achado reforça a necessidade de um diagnóstico mais rápido e preciso e a adoção de estratégias de tratamento diferenciadas para as mulheres. Outro achado interessante, foi o pseudoefeito “protetor” da dislipidemia, como discutido, este achado sugere fortemente que os pacientes

sem dislipidemia devem receber estatinas, nas mesmas doses preconizadas, independentemente do nível de colesterol, conforme indicado nas diretrizes.

Medidas com o objetivo de atenuar a lesão de reperfusão, podem diminuir ainda mais a taxa de mortalidade, pois, como demonstrado, além do fluxo TIMI III a função ventricular foi um importante marcador de bom prognóstico. Finalmente, o uso dos novos antiagregantes, associado a novos materiais e

técnicas de intervenção podem reduzir a trombose do *stent* e consequentemente diminuir a letalidade.

Limitações do estudo

Nosso estudo apresenta algumas limitações: trata-se de um estudo observacional, não randomizado, portanto avaliamos a associação entre o óbito e variáveis clínicas, angiográficas e complicações e não causalidade. Além disso, as variáveis foram coletadas de uma fonte secundária, fruto de contribuição espontânea, portanto, não foi possível a adjudicação dos dados. Finalmente o estudo apresenta falta de uniformidade em algumas definições e ausência de variáveis importantes relacionadas ao IAM, observa-se que o registro CENIC é rico em variáveis angiográficas e relativamente pobre em variáveis clínicas, justamente por ter sido concebido por intervencionistas.

Encontramos ainda uma baixa taxa de mortalidade hospitalar, o que sugere subnotificação, situação comumente encontrada em registros não mandatórios e não ligados a reembolso o que pode ter gerado viés de inclusão.

Outra limitação foi a presença de dados faltantes. Na tabela 1 variáveis com n diferente da amostra são assinaladas com asterisco. Observamos baixa perda de dados na maioria das variáveis. A variável função ventricular pela angiografia, apresentou elevado *missing*, porém a ventriculografia tem sido cada vez menos empregada na prática clínica e nosso estudo é reflexo do “mundo real”. Outra variável com perda significativa foi o diâmetro do vaso, que, talvez, tenha ocorrido por dificuldade de medida relacionada ao fato de o vaso estar ocluído na grande maioria dos casos.

Referências

1. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
2. Maggioni AP, Franzosi MG, Fresco C, Turazza F, Tognoni G. GISSI Trials in Acute Myocardial Infarction. Rationale, Design, and Results. *Chest*. 1990;97(4 Suppl):146-150.
3. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither Among 17 187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: Isis-2. *Lancet*. 1988 13;332(8607):349-60.
4. Van de Werf F. The History of Coronary Reperfusion. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2510-5. doi: 10.1093/eurheartj/ehu268.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation: The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
6. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016;133(11):1135-47. doi: 10.1161/CIR.0000000000000336.
7. Avezum Á Jr, Feldman A, Carvalho AC, Sousa AC, Mansur AP, Bozza AE, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2 Suppl 1):1-105. doi: 10.5935/abc.20150107.
8. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary Angioplasty Versus Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction: A Quantitative Review of 23 Randomised Trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
9. Shah PP, Gupta N, Sharma A, Bhargava RK, Bajaj S, Mittal V, et al. Chest Pain Unit using Thrombolysis in Myocardial Infarction Score Risk Stratification: An Impact on the Length of Stay and Cost Savings. *Crit Pathw Cardiol*. 2012;11(4):206-10. doi: 10.1097/HPC.0b013e31826cc254.
10. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, Lemos JA, et al. TIMI Risk Score for ST-elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7. doi: 10.1161/01.cir.102.17.2031.
11. Amin ST, Morrow DA, Braunwald E, Sloan S, Contant C, Murphy S, et al. Dynamic TIMI Risk Score for STEMI. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e003269. doi: 10.1161/JAHA.112.003269.

Conclusão

Os preditores de mortalidade nos pacientes submetidos a ATC primária catalogados no registro CENIC foram: classificação de Killip, reinfarto, idade avançada, disfunção global acentuada do VE, sexo feminino e fluxo TIMI 0/1 pós-intervenção. Essa identificação dos elementos associados ao pior prognóstico, pode ser útil na estratificação e cuidados ao paciente coronariopata.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Castro PPN, Moura I, Pena JLB; Obtenção de dados: Castro PPN, Castro MAN, Nascimento GA; Análise estatística: Moura I; Redação do manuscrito: Castro PPN; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Moura I, Pena JLB.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Pedro Paulo Neves de Castro pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

12. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-53. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
13. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, et al. Prediction of Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: The CADILLAC Risk Score. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1397-405. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.041.
14. Addala S, Grines CL, Dixon SR, Stone GW, Boura JA, Ochoa AB, et al. Predicting Mortality in Patients with ST-elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention (PAMI Risk Score). *Am J Cardiol.* 2004;93(5):629-32. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.11.036.
15. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV, et al. Contemporary Mortality Risk Prediction for Percutaneous Coronary Intervention: Results from 588,398 Procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(18):1923-32. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.005.
16. McNamara RL, Kennedy KF, Cohen DJ, Diercks DB, Moscucci M, Ramee S, et al. Predicting In-Hospital Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(6):626-35. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.049.
17. Nascimento G, Castro M, Castro P. Time profile of percutaneous coronary interventions in calcified lesions. *J Transcatheter Interv.* 2019;27:1-7. doi: 10.31160/JOTCI2019;27A0002.
18. Andrade PB, Tebet MA, Andrade MV, Labrunie A, Mattos LA. Radial Approach in Percutaneous Coronary Interventions: Current Status in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):312-6. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000026.
19. Osugue RK, Esteves V, Pipolo A, Ramos DS, Massih CA, Solorzono UA, et al. Resultados hospitalares das intervenções coronárias percutâneas em lesões tipo C: registro CENIC. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2012;20(1):53-7.
20. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Ribamar Costa J, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia e da sociedade brasileira de hemodinâmica e cardiologia intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1):2541-619. doi: 10.5935/abc.20170111.
21. Oliveira JC, Almeida-Santos MA, Cunha-Oliveira J, Oliveira LCS, Barreto IDC, Lima TCRM, et al. Disparities in Access and Mortality of Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Using the Brazilian Public Healthcare System: VICTIM Register. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(20):e013057. doi: 10.1161/JAHA.119.013057.
22. Barreto R, Cantarelli MJ de C, Castello HJ, Gonçalves R, Gioppato S, Guimarães JB de F, et al. Resultados da intervenção coronária percutânea primária em pacientes do sistema único de saúde e da saúde suplementar. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2011;19(3):279-85.
23. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion Therapy for ST Elevation Acute Myocardial Infarction in Europe: Description of the Current Situation in 30 Countries. *Eur Heart J.* 2010;31(8):943-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehp492.
24. Brasil. Ministério da Saúde. TabNet Win32 3.0: Procedimentos hospitalares do SUS - por local de residência - Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 Jun 14]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/gruf.def>.
25. Hizoh I, Gulyas Z, Domokos D, Banhegyi G, Majoros Z, Major L, et al. A Novel Risk Model Including Vascular Access Site for Predicting 30-day Mortality After Primary PCI: The ALPHA Score. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017;18(1):33-9. doi: 10.1016/j.carrev.2016.10.002.
26. Kul S, Uyarel H, Turfan M, Ertas G, Vatankulu MA, Kucukdagli OT, et al. A New Prognostic Evaluation of Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty: Combined Zwolle and Syntax Score. *Kardiol Pol.* 2014;72(2):146-54. doi: 10.5603/KPa.2013.0183.
27. Pancholy SB, Shantha GP, Patel T, Cheskin LJ. Sex Differences in Short-term and Long-term All-cause Mortality Among Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Intervention: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(11):1822-30. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4762.
28. D'Ascenzo F, Gonella A, Quadri G, Longo G, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. Comparison of Mortality Rates in Women Versus Men Presenting with ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2011;107(5):651-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.038.
29. Barbash IM, Ben-Dor I, Torguson R, Maluenda G, Xue Z, Gaglia MA Jr, Sardi G, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Clinical predictors for failure of percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2012 Apr;25(2):111-7. doi: 10.1111/j.1540-8183.2011.00707.x.
30. Kolte D, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S, et al. Trends in Incidence, Management, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating ST-elevation Myocardial Infarction in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000590. doi: 10.1161/JAHA.113.000590.
31. Sjauw KD, Engström AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J Jr, Koch KT, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Intra-aortic Balloon Pump Therapy in ST-elevation Myocardial Infarction: Should We Change the Guidelines? *Eur Heart J.* 2009;30(4):459-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehn602.
32. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, et al. Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Circulation.* 2019;139(10):1249-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614.
33. Caixeta A, Lansky AJ, Mehran R, Brener SJ, Claessen B, Généreux P, Palmerini T, et al. Predictors of Suboptimal TIMI Flow After Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Results from the HORIZONS-AMI Trial. *EuroIntervention.* 2013;9(2):220-7. doi: 10.4244/EIJV9I2A37.
34. Kampinga MA, Nijsten MW, Gu YL, Dijk WA, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Is the Myocardial Blush Grade Scored by the Operator During Primary Percutaneous Coronary Intervention of Prognostic Value in Patients with ST-elevation Myocardial Infarction in Routine Clinical Practice? *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(3):216-23. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.916247.
35. Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, Pieper KS, Armstrong PW, Barbash GI, et al. Early Reinfarction After Fibrinolysis: Experience from the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator (alteplase) for Occluded Coronary Arteries (GUSTO I) and Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Trials. *Circulation.* 2001;104(11):1229-35. doi: 10.1161/hc3601.095717.
36. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, Bhatt DL, Bavry AA. Complete or Culprit-Only Revascularization for Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(4):315-24. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.047.
37. Sia CH, Zheng H, Ho AF, Bulluck H, Chong J, Foo D, et al. The Lipid Paradox is Present in ST-elevation but not in non-ST-elevation Myocardial Infarction Patients: Insights from the Singapore Myocardial Infarction Registry. *Sci Rep.* 2020;10(1):6799. doi: 10.1038/s41598-020-63825-8.
38. Cho KH, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, Hong TJ, et al. Low-density Lipoprotein Cholesterol Level in Patients with Acute Myocardial Infarction having Percutaneous Coronary Intervention (the cholesterol paradox). *Am J Cardiol.* 2010;106(8):1061-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.06.009.

39. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease:

A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(14):1419-34. doi: 10.1016/j.jcin.2016.04.014.

***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

Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST Tratado com Intervenção Coronária Percutânea Primária: A Importância de Dados Locais

ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Importance of Local Data

José C. Nicolau¹ 

Instituto do Coração (InCor), Unidade de Coronariopatia Aguda, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Preditores de Mortalidade Hospitalar nos Pacientes Tratados por Angioplastia Primária: Um Estudo de Caso-Controlé Multicêntrico

Castro et al.,¹ devem ser elogiados por fornecerem à comunidade científica uma publicação útil que analisa os preditores de mortalidade por todas as causas em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) submetidos à intervenção coronária percutânea primária (ICPP).

A ICPP é o método preferido de reperfusão para pacientes com IAMCSST que se apresentam dentro de 12 horas de evolução do início dos sintomas.² Do que seja do meu conhecimento, a metanálise mais recente que comparou terapia fibrinolítica com ICPP encontrou *odds ratios* de 0,73 ($p = 0,002$), 0,38 ($p < 0,001$), 0,38 ($p < 0,001$) e 1,03 ($p = 0,86$), respectivamente para morte por todas as causas, reinfarto, acidente vascular cerebral e sangramento maior. Porém, a ausência de ampla disponibilidade de laboratórios de cateterismo e problemas logísticos, principalmente relacionados ao transporte, limitam o acesso dos pacientes com IAMCSST a essa forma de tratamento.³ Isso é destacado na presente publicação, onde apenas 0,26% da população analisada era da vasta região Norte do Brasil, enquanto a maioria (58%) era da região Sudeste. Talvez mais importante seja o fato de que a utilização de terapias de reperfusão (fibrinolíticas ou ICPP) em geral está longe do ideal no Brasil, e importantes diferenças regionais têm sido observadas.^{4,5} É importante ressaltar que a metanálise anteriormente citada de Fazel et al.,³ encontrou *odds ratios* de 0,79, 0,53, 0,70 e 1,19 para morte por todas as causas, reinfarto, acidente vascular cerebral e sangramento grave, respectivamente, ao comparar o tratamento farmacoinvasivo e a abordagem com tratamento fibrinolítico, que pode ser uma opção para problemas relacionados ao acesso à ICPP.

Palavras-chave

Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST; Intervenção Coronária Percutânea; Reperfusion Miocárdica; Terapia Fibrinolítica; Epidemiologia; Mortalidade.

Correspondência: José C. Nicolau •

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: jose.nicolau@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220557>

A comparação entre o artigo de Castro et al.¹ e a literatura resumida na Tabela 3 deve ser interpretada com cautela. Primeiro, o artigo brasileiro analisou apenas a fase intra-hospitalar, enquanto os demais analisaram períodos de seguimento que variaram de 30 dias a 1 ano. Segundo, nem todos os estudos estavam relacionados a pacientes submetidos à ICPP. Por exemplo, o “DynTIMI”⁶ foi derivado do estudo ExTRACT, que testou o papel da enoxaparina versus heparina não fracionada em pacientes com IAMCSST, e o GRACE⁷ foi um registro internacional com uma ampla população de pacientes com síndromes coronárias agudas (com ou sem supradesnível do segmento ST). Vale ressaltar que todos os estudos incluídos na Tabela 3 desenvolveram escores de risco para facilitar a compreensão e facilitar a utilização dos resultados na prática diária, o que não foi o caso da publicação de Castro et al.¹ Os autores perderam uma excelente oportunidade para desenvolver um escore de risco baseado em uma população brasileira, assim como fizeram algumas publicações anteriores do Brasil.⁸

De maneira um tanto simplificada, Castro et al.,¹ afirmaram que o único fator de risco da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC) que não estava de acordo com as demais publicações era o sexo feminino. O papel do sexo feminino como fator de risco prognóstico no IAMCSST é motivo de discussão há décadas, com alguns estudos, como o presente, concluindo que o sexo feminino é um fator de risco independente para pior prognóstico, e outros concluindo o contrário.⁹ Talvez a melhor explicação seja aquela fornecida na publicação clássica de Vaccarino et al.,¹⁰ há muitos anos, a saber, que existe uma interação entre sexo, idade e mortalidade por infarto do miocárdio, onde mulheres mais jovens, mas não mulheres mais velhas, apresentam maiores taxas de óbito hospitalar do que homens da mesma idade;¹⁰ no entanto, publicação recente sugeriu que outras interações também podem ser importantes.¹¹ Em uma análise mais detalhada, podemos notar que existem muitas outras diferenças entre o estudo brasileiro e os demais. Por exemplo, o escore de risco CADILLAC incluiu 7 variáveis, incluindo anemia e insuficiência renal,¹² e o escore ALPHA teve apenas 5 variáveis, incluindo frequência cardíaca, necessidade de suporte de vida e acesso arterial, atingindo uma estatística c impressionante de 0,88 para mortalidade por todas as causas em 30 dias.¹³

Em resumo, o estudo de Castro et al.,¹ contribui para uma melhor compreensão da epidemiologia do IAMCSST no Brasil, com um número robusto de aproximadamente 27.000 pacientes analisados. Sua principal limitação é provavelmente

um potencial viés de inclusão, uma vez que a contribuição dos pesquisadores foi espontânea e, talvez mais importante, foi perdida a oportunidade de se desenvolver e validar um escore brasileiro para pacientes com IAMCSST submetidos à ICPP.

Referências

1. Castro PPN, Castro MAN, Nascimento GA, Moura I, Pena JLB. Predictors of Hospital Mortality Based on Primary Angioplasty Treatment: A Multicenter Case-Control Study. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(3):448-457.
2. Avezum Jr A, Feldman A, Carvalho ACC, Sousa ACS, Mansur AP, Bozz AAZ, et al. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS et al. [V Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Acute Myocardial Infarction Treatment with ST Segment Elevation]. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2Suppl 1):1-105. DOI: 10.5935/abc.20150107
3. Fazel R, Joseph TI, Sankaradas MA, et al. Comparison of Reperfusion Strategies for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Multivariate Network Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e015186. DOI: 10.5935/abc.20150107
4. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, Carvalho AC, Marin Neto JÁ, Lima FG, et al. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):282-9. DOI: 10.1590/s0066-782x2012000400001
5. Oliveira JC, Ferreira CJDS, Oliveira JC, Lima TM, Barreto IC, Oliveira LC, et al. Influence of Geographical Location on Access to Reperfusion Therapies and Mortality of Patients with IAMCSST in Sergipe: VICTIM Register. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):120-9. DOI: 10.36660/abc.20200015
6. Amin ST, Morrow DA, Braunwald E, Sloan S, Contant C, Murphy S, et al. Dynamic TIMI risk score for IAMCSST. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e003269. DOI: 10.1161/JAHA.112.003269
7. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-53. DOI: 10.1001/archinte.163.19.2345
8. Franken M, Giugliano RP, Goodman SG et al. Performance of acute coronary syndrome approaches in Brazil. A report from the BRACE (Brazilian Registry in Acute Coronary syndromEs). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020;6(4):284-92. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcz045
9. Nicolau JC, Auxiliadora FM, Nogueira PR, Coimbra Garzon SA, Serrano CV, Jr., Ramires JA. The role of gender in the long-term prognosis of patients with myocardial infarction submitted to fibrinolytic treatment. *AnnEpidemiol.* 2004;14(1):17-23. DOI: 10.1016/s1047-2797(03)00076-0
10. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med.* 1999;341(4):217-25. DOI: 10.1056/NEJM199907223410401
11. van Loo HM, van den Heuvel ER, Schoevers RA, Anselmino M, Carney R, Denollet J, et al. Sex dependent risk factors for mortality after myocardial infarction: individual patient data meta-analysis. *BMC Med.* 2014;12:242. DOI: 10.1186/s12916-014-0242-y
12. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1397-405. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.041
13. Hizoh I, Gulyas Z, Domokos D, Banhegyi G, Majoros Z, Major L, et al. A novel risk model including vascular access site for predicting 30-day mortality after primary PCI: The ALPHA score. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017;18(1):33-9. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.10.002



Fechamento Percutâneo do Canal Arterial em Pacientes Prematuros Abaixo de 2 Kg: Experiência Inicial Brasileira

Percutaneous Closure of Ductus Arteriosus in Preterm Babies: The Initial Brazilian Experience

João Luiz Langer Manica,¹  Juliana Rodrigues Neves,² Raul Arrieta,³ Pedro Abujamra,^{4,5}  Raul Ivo Rossi Filho,¹ Luiz Carlos Giuliano,^{6,7} Germana Coimbra,³ Pablo Tomé Teixeira,⁸ João Henrique Aramayo Rossi,^{1,9}  Rodrigo Nieckel da Costa,^{10,11} Salvador André Bavaresco Cristóvão,^{11,12} Carlos Pedra^{10,13}

Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco,² Recife, PE – Brasil

Hospital Sepaco,³ São Paulo, SP – Brasil

Santa Casa de São José dos Campos,⁴ São José dos Campos, SP – Brasil

Hospital de Clínicas da UNICAMP,⁵ Campinas, SP – Brasil

Universidade Federal de Santa Catarina,⁶ Florianópolis, SC – Brasil

Hospital SOS Córdio,⁷ Florianópolis, SC – Brasil

Hospital Unimed de Piracicaba,⁸ Piracicaba, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,⁹ Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹⁰ São Paulo, SP – Brasil

Hospital e Maternidade Santa Joana,¹¹ São Paulo, SP – Brasil

Beneficência Portuguesa de São Paulo,¹² São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração,¹³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A incidência de *ductus arteriosus* patente (PCA) pode chegar a 50% em pacientes prematuros. Quando hemodinamicamente significativo, pode ser responsável por tempo de ventilação mecânica prolongado, além de importante fator de risco para o aparecimento de enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular e displasia broncopulmonar nessa população.

Objetivo: O objetivo deste estudo é descrever a experiência inicial do fechamento percutâneo de canal arterial em prematuros pesando menos de 2 kg.

Métodos: Trata-se de estudo prospectivo que compreendeu 14 pacientes consecutivos submetidos a fechamento percutâneo de canal arterial de março de 2020 a fevereiro de 2021 em 6 instituições no Brasil.

Resultados: A idade gestacional média ao nascimento foi de 28,45 ± 3,14 semanas, a idade média no momento do procedimento foi de 38,85 ± 17,35 dias e o peso médio de 1,41 ± 0,41 kg. Dentre os prematuros, 79% necessitavam de ventilação mecânica e 79% tinham feito uso de, em média, 1,5 ciclos de anti-inflamatórios não esteroides. A maioria dos pacientes teve melhora dos parâmetros ventilatórios e o tempo médio de extubação foi de 12,6 ± 7,24 dias. A taxa de sucesso foi de 100%. Não houve mortalidade relacionada ao procedimento.

Conclusão: Este estudo concluiu que o fechamento percutâneo do canal arterial em prematuros é uma realidade no Brasil, com resultados satisfatórios e baixa taxa de complicações.

Palavras-chave: Cardiopatias Congênitas; Canal Arterial; Cateterismo; Recém Nascido; Prematuro; Neonatologia.

Abstract

Background: The presence of patent ductus arteriosus can be as high as 50% in preterm babies. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus is a common cause of delayed weaning of respiratory support and an important risk factor of necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, and bronchopulmonary dysplasia in this population.

Objective: The aim of this study is to describe an initial experience of percutaneous closure of the ductus arteriosus in preterm infants weighing less than 2 kg.

Correspondência: João Luiz Langer Manica •

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC) – Avenida Princesa Isabel, 395. CEP 90620-000, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: joca.pesquisa@gmail.com

Artigo recebido em 27/09/2021, revisado em 02/12/2021, aceito em 26/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210818>

Methods: This was a prospective study, comprised of 14 consecutive patients submitted to percutaneous closure of ductus arteriosus between March 2020 and February 2021 in 6 institutions in Brazil.

Results: Mean gestational age was 28.45 ± 3.14 weeks, mean age at the procedure was 38.85 ± 17.35 days and mean weight was 1.41 ± 0.41 kg; 79% of the patients were under mechanical ventilation, and 79% had been submitted, on average, to a 1.5 cycle of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Most patients were weaned off of mechanical ventilation in a mean of 12.6 ± 7.24 days after the procedure. Success rate was 100%. No procedure-related mortality was observed.

Conclusion: This study concluded that percutaneous closure of ductus arteriosus in premature babies below 2 kg has satisfactory results and a low complication rate in this study sample.

Keywords: Heart Defects, Congenital; Ductus Arteriosus; Catheterization; Infant; Premature; Neonatology.

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

Introdução

A incidência de *ductus arteriosus* patente (PCA) pode chegar a 50% em pacientes prematuros. Quando hemodinamicamente significativo, pode ser responsável por tempo de ventilação mecânica prolongado, além de importante fator de risco para o aparecimento de enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular e displasia broncopulmonar nessa população.¹⁻⁵ Alguns pacientes se beneficiam do fechamento do PCA nesse período da vida com importante progressão no desmame ventilatório e melhora do desfecho global. Historicamente, o tratamento padrão ouro é a terapia medicamentosa com anti-inflamatórios não esteroides, ainda que com taxas de sucesso em torno de 60%, e associada a efeitos adversos significativos.⁶ A ligadura cirúrgica é uma alternativa aos pacientes que não têm condições de dieta enteral ou após falha da terapêutica medicamentosa, entretanto, até 45% dos pacientes desenvolvem instabilidade hemodinâmica logo após o procedimento cirúrgico.⁷⁻¹⁰ Até 2010, apenas alguns casos isolados de fechamento percutâneo de canal arterial em prematuros tinham sido reportados na literatura. O advento do dispositivo Amplatzer Duct Occluder II Additional Sizes (ADO II AS) (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN) revolucionou o tratamento do PCA em pacientes prematuros com menos de 2 kg e, mais recentemente, o dispositivo Piccolo[™] (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN) foi especificamente desenhado para essa população e aprovado pelo FDA. O objetivo deste estudo é descrever a experiência inicial do fechamento percutâneo de canal arterial em prematuros pesando menos de 2 kg.

Métodos

Trata-se de estudo prospectivo sobre o tratamento percutâneo do canal arterial em neonatos prematuros com ≤ 2 kg de peso, realizado com novos dispositivos dedicados a essa população. Os procedimentos foram realizados em 6 centros com operadores distintos no período de março de 2020 a fevereiro de 2021. Todos concordaram em participar deste estudo. Os pacientes foram selecionados a partir de critérios específicos de cada centro envolvido no estudo. Entretanto, todos os pacientes com possibilidade de nutrição enteral haviam recebido tratamento via oral para o fechamento do canal arterial com pelo menos um ciclo de anti-inflamatório não esteroide sem sucesso antes da indicação do procedimento percutâneo. Além disso, a necessidade de ventilação mecânica prolongada refratária associada à

presença de canal arterial patente com sinais de sobrecarga volumétrica e aumento atrial esquerdo foi a principal indicação para uso de anti-inflamatórios não esteroides e posteriormente o fechamento percutâneo do canal arterial, em caso de falha do tratamento clínico.

Foram coletados: dados demográficos: idade gestacional, peso de nascimento, gênero, idade (em dias) e peso (em g) no momento do procedimento; dados clínicos: uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas, comorbidades associadas, uso de medicações prévias para fechamento do canal arterial (ibuprofeno, paracetamol ou outros) e dados do procedimento: via de acesso vascular, tipo e tamanho do dispositivo, uso de contraste, dificuldades técnicas relacionadas e complicações relacionadas, tais como: estenose de artéria pulmonar ou de aorta, entre outras. Dados pós-procedimentos e evolução, como presença de shunt residual, desmame de ventilação mecânica e de drogas vasoativas, e função cardíaca também foram registrados.

As variáveis quantitativas de distribuição normal serão descritas após sua análise, apresentando-se as médias e os desvios-padrão. As variáveis categóricas serão descritas por meio de suas frequências absolutas (n) e relativas (%).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia do RS e está em conformidade com a resolução 466/2012. Todos os responsáveis legais dos pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Descrição do dispositivo e técnica

Todos os procedimentos foram realizados no laboratório de cateterismo ou no bloco cirúrgico com arco em C dos respectivos serviços, demandando transporte do neonato para aquele setor. O procedimento é realizado sob anestesia geral. Cuidados com manutenção de temperatura foram tomados com pequenas variações entre centros e, no geral, envolvendo uso de colchão ou mantas aquecidas, monitorização de temperatura com termômetro retal ou esofágico e/ou aquecimento extra com envolvimento de extremidades e polo cefálico. A fim de diminuir o tempo do procedimento, perda sanguínea e administração de fluidos desnecessários, aferições invasivas de pressão não foram rotineiramente realizadas. Foi realizada punção de veia femoral com agulha de 21G ou jelco de 22G e, guiado por ultrassonografia vascular, foi então inserido introdutor radial 4F. Um cateter (4F) de curva JR ou vertebral (Cordis ou Terumo)

guiado por guia flexível 0,014" de moderado suporte foi então posicionado através das câmaras direitas e do canal arterial na aorta descendente (Figura 1A). Para posicionamento do sistema de liberação da prótese (4Fr TorqVue, Abbot Structural Heart) podem ser utilizadas diferentes técnicas de suporte, a saber: uso de microcateter sobre guia 0,014" anteriormente posicionado em aorta descendente (Figura 1B), troca do guia 0,014" por guia 0.035" teflonado e posicionado em aorta descendente, uso do próprio guia 0,014" posicionado em artéria femoral contralateral e pressionado externamente, ou uso de dois guias 0,014" em paralelo, para aumentar o suporte. A fim de preservar a função renal de bebês tão imaturos, o uso de contraste foi limitado a pequenas injeções manuais, apenas se necessário, para elucidação de dúvidas durante o procedimento em alguns casos (Figura 2). Todos os procedimentos foram guiados por ecocardiografia transtorácica tanto para mensuração do canal arterial quanto para posicionamento e liberação do dispositivo (Figura 3A e B).

Foram utilizados os dispositivos Amplatzer ADO IIAS e Piccolo (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN) em todos os procedimentos, ambos desenvolvidos para oclusão de canal arterial em crianças pequenas, sendo o último específico para neonatos prematuros com peso acima de 700g e disponível comercialmente no Brasil desde meados de 2020. Ambos apresentam características semelhantes em termos de estrutura, sendo compostos de malha de nitinol compacta para minimizar o shunt residual imediatamente após o implante, desenho simétrico composto de dois discos articulados e uma cintura central que corresponde às medidas do dispositivo de baixo perfil com comprimentos de 2, 4 e 6 mm, além de sistema de entrega e cabo também flexíveis para facilitar o posicionamento e a liberação (Figuras 4A e 4B). Os dispositivos foram selecionados para ser pelo menos 1 mm maior que

o canal arterial em diâmetro e com comprimento menor que o do canal arterial, a fim de evitar estenoses em artéria pulmonar ou aorta. Como já comentado, posicionamento e liberação da prótese foram guiados por ecocardiografia, além da fluoroscopia, observando a presença de shunt residual ou estenoses em ramo esquerdo de artéria pulmonar ou aorta provocadas pelo dispositivo. Se presentes, o dispositivo pode ainda ser reposicionado antes de sua completa liberação. Após o procedimento, os pacientes são transportados em incubadora aquecida de volta à UTI neonatal.

Resultados

De março de 2020 a fevereiro de 2021, o fechamento percutâneo de canal arterial em prematuros abaixo de 2 kg foi realizado em 14 pacientes por 8 operadores diferentes no Brasil. Dados demográficos estão descritos na Tabela 1. A idade média dos pacientes no momento do procedimento foi de $38,85 \pm 17,35$ dias e o peso médio durante o procedimento foi de $1,41 \pm 0,41$ kg. Quatro pacientes tinham peso < 1 kg no momento do procedimento. A imensa maioria dos pacientes necessitava de ventilação mecânica durante o procedimento (11/14) e pelo menos 6 pacientes tinham diagnóstico de displasia broncopulmonar. Três pacientes não receberam ciclo de ibuprofeno previamente, um devido à insuficiência renal aguda e anúria, um por atresia de duodeno e outro por fístula traqueoesofágica. A indicação do fechamento do canal arterial foi definida pela equipe de neonatologia de cada instituição. Dados sobre o procedimento estão descritos na Tabela 2. O diâmetro médio do canal arterial mediu em torno de $3,0 \pm 0,67$ mm e o comprimento médio foi de $6,9 \pm 2,12$ mm. Nenhum paciente foi submetido a punção arterial. Heparinização após a punção venosa não

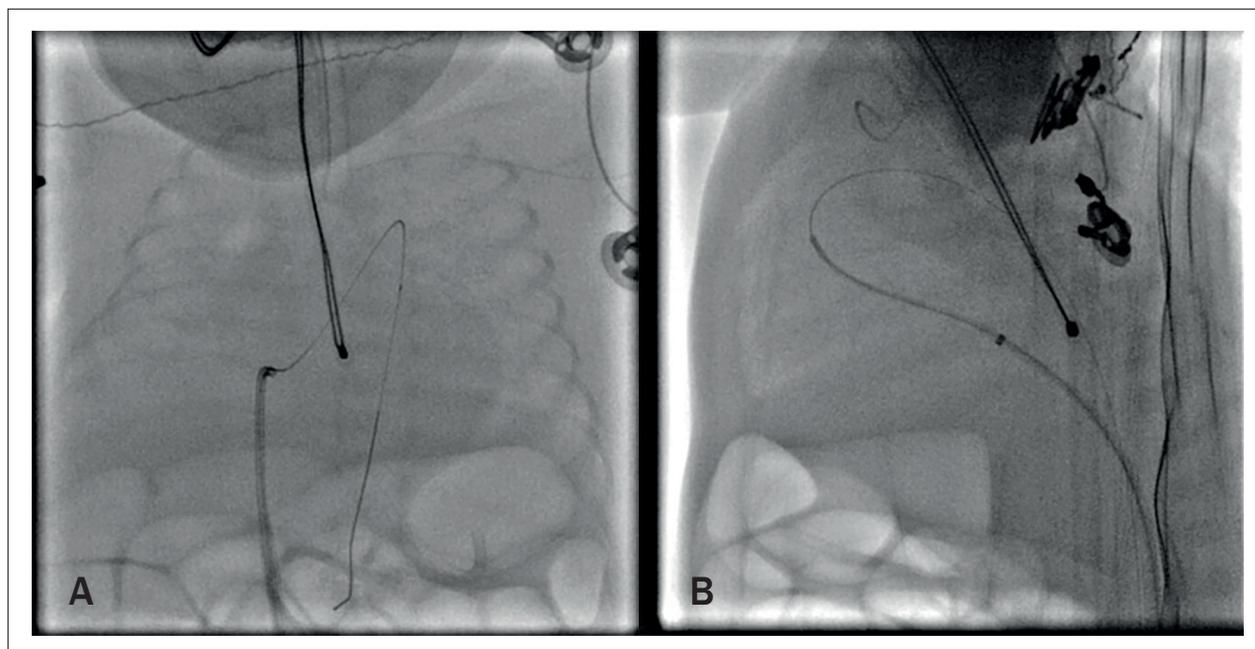


Figura 1 – A) Guia 0'014" cruzando canal arterial inserido através de cateter posicionado no ventrículo direito. B) Microcateter sobre guia 0'014" cruzando o canal arterial e servindo de suporte para subida de sistema de liberação do dispositivo.

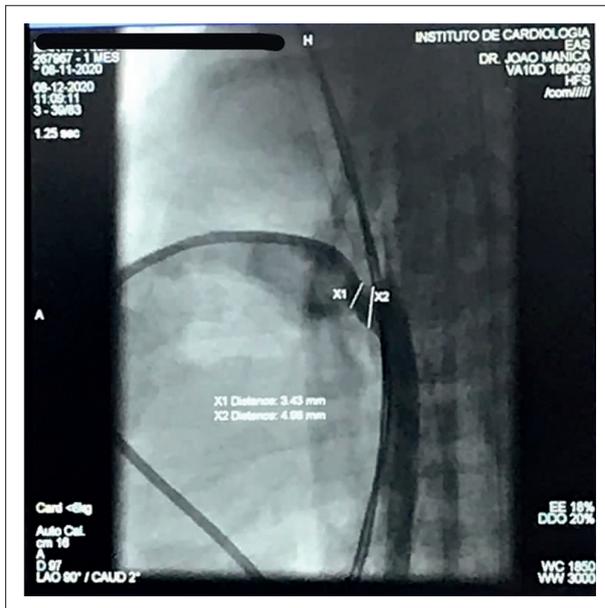


Figura 2 – Injeção de contraste em posição 90o através do sistema de liberação.

foi realizada de forma rotineira e depende da escolha do operador. O dispositivo mais utilizado foi o 0402 ADO II AS ou Piccolo (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN), em 7 casos, seguido pelo 0502 ADO II AS ou Piccolo (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN), em 5 pacientes. Em 1 paciente foi implantado o dispositivo ADO II AS 0504 (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN) e, em outro, o dispositivo ADO II AS 0406 (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN), ambos mais longos que os demais. Um paciente necessitou de valvoplastia pulmonar durante o procedimento por estenose valvar pulmonar. Dois pacientes apresentaram

queda da saturação sistêmica provavelmente relacionada a insuficiência tricúspide durante o procedimento. Nenhum paciente apresentou regurgitação tricúspide significativa após o procedimento. A taxa de sucesso do procedimento foi de 100%. Dois pacientes apresentaram shunt residual imediatamente ao procedimento, porém, em 100% dos casos não havia shunt residual em 7 dias. Os três pacientes dependentes de oxigênio por cateter nasal suspenderam a utilização em uma média de 3 dias após o procedimento. Dentre os pacientes em uso de oxigênio por cateter, um deles teve indicação de fechamento do canal arterial por insuficiência cardíaca franca, com peso menor que o de nascimento após 55 dias de vida, em uso de sonda nasoenteral e quadro clínico de desnutrição importante. Esse paciente teve melhora imediata com retorno à via oral imediatamente após a extubação e alta após 48 horas, em excelente condição clínica. Entre os 11 pacientes em ventilação mecânica, nove pacientes foram extubados em uma média de $13,6 \pm 7,4$ dias após o procedimento. Não foram relatadas complicações relacionadas ao acesso vascular. Houve 3 óbitos entre os pacientes do estudo, nenhum relacionado ao procedimento. Um paciente melhorou a função renal, teve retorno da diurese 2 dias após o procedimento, melhora dos parâmetros ventilatórios, porém não evoluiu para extubação devido a uma ampla comunicação interventricular e síndrome de Edwards diagnosticada 13 dias após o procedimento. Esse paciente evoluiu a óbito por sepse não relacionada ao procedimento após 22 dias. Outro paciente, com síndrome genética associada, displasia broncopulmonar e hipertensão arterial pulmonar grave, também não atingiu condições clínicas para extubação e evoluiu a óbito 30 dias após o procedimento, por sepse. O outro paciente foi extubado 23 dias após o procedimento, teve ótima evolução e, 57 dias após o procedimento, com aproximadamente 2 kg, teve infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19), tendo evoluído novamente para ventilação mecânica e extubado após 10 dias.

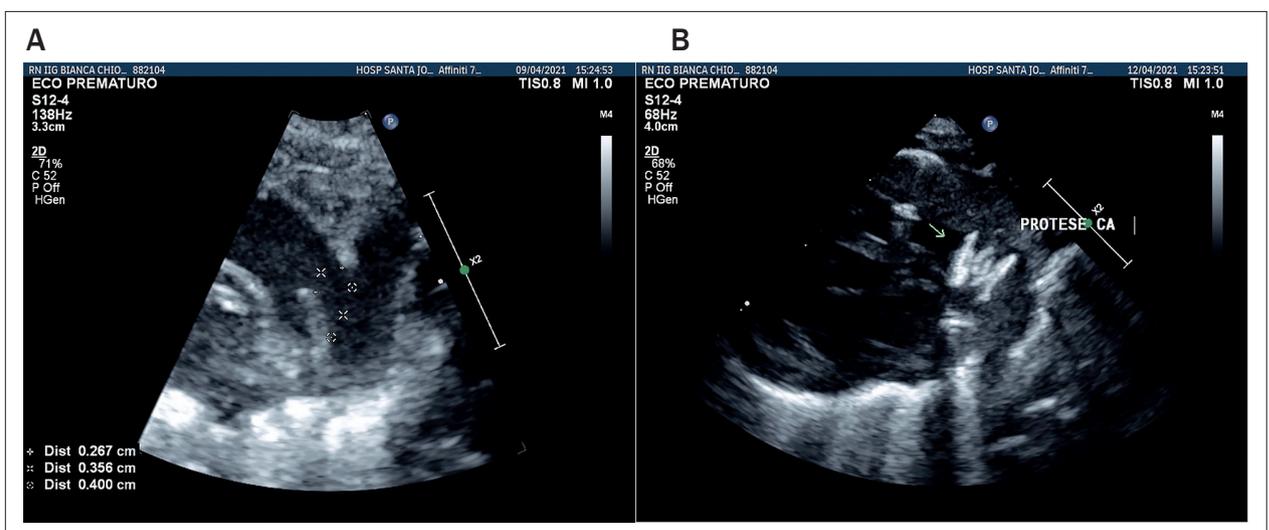


Figura 3 – A) Ecocardiograma realizado durante o procedimento com medidas dos diâmetros nas extremidades aórtica e pulmonar e comprimento do canal. B) Ecocardiograma realizado imediatamente após a liberação do dispositivo para descartar lesões residuais como estenoses de artéria pulmonar esquerda ou aorta.

Artigo Original

Após 80 dias do procedimento, pesando em torno de 2300 g, em uso de O₂ por cateter nasal a 0,5L/min por displasia broncopulmonar, esse paciente apresentou quadro de isquemia mesentérica súbita sendo submetido a cirurgia de urgência e evoluindo para óbito, não sendo possível descartar quadro de trombose pós-COVID-19.

Ambos os pacientes que necessitavam de drogas vasoativas tiveram suspenso o uso em 24 horas após o procedimento. Não houve relato de instabilidade hemodinâmica após o procedimento. Não houve complicações maiores durante ou após o procedimento. Em dois pacientes foi diagnosticada estenose leve da

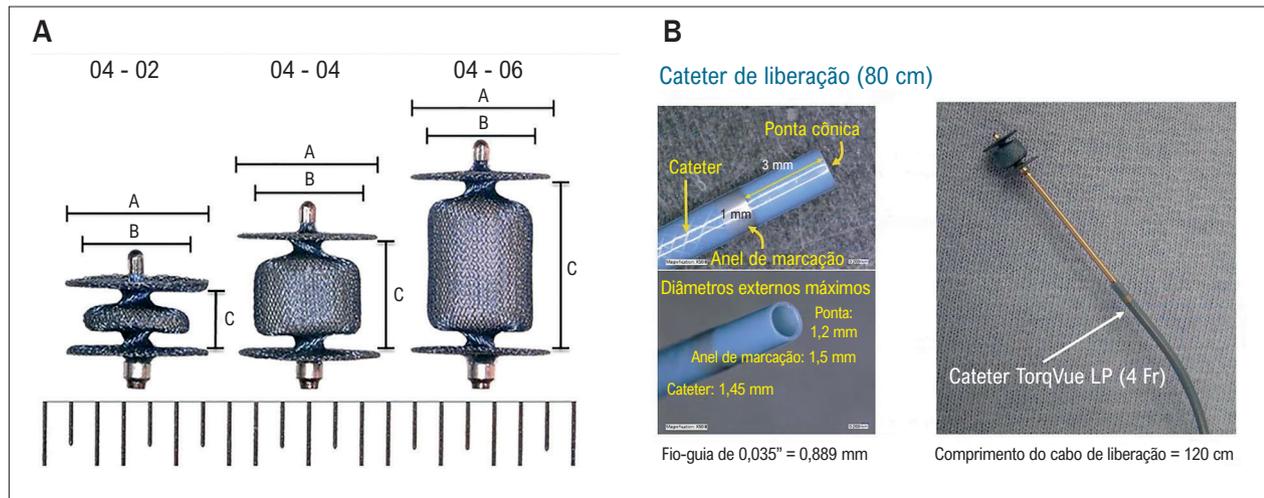


Figura 4 – A) Sistema de liberação TorqueVue 4F e dispositivo. B) Dispositivo Piccolo™ de 4 mm de diâmetro nos diferentes comprimentos 2, 4 e 6 mm.

Tabela 1 – Dados demográficos

IG (semanas)	PN	Idade (dias)	Peso (kg)	VM*	DVA†	Ciclos de AINES‡	Comorbidades
28,6	0,58	62	0,965	Sim	Não	1	BDP§, HIC¶
29,2	1,01	15	0,92	Sim	Sim	Não	IRA¶ em anúria, Síndrome genética', ampla CIV#
26,6	0,82	41	1,15	Sim	Não	2	BDP, HIC, exposto B24
32	1,55	33	1,85	Sim	Não	2	suspeita de dandy-walker
26	0,85	45	1,55	Sim	Não	3	DBP
27	0,7	28	1,2	Sim	Não	2	
26	0,9	32	1,5	Sim	Não	2	**EPV²
25	0,8	45	1,2	Sim	Sim	2	DBP
35	2	55	1,95	Não	Não	1	
35	1,2	58	2,0	Não	Não	1	
28	0,8	45	1,45	Sim	Sim	1	BDP, HP†† grave, Síndrome genética
27	0,98	7	0,98	Sim	Não	Não	atresia duodeno
26	0,58	63	2,0	Não	Não	2	BDP
27	0,78	15	0,96	Sim	Sim	Não	fístula traqueo esofágica, gastrostomia
28,46	0,97	38,86	1,41	79%	28%	1,55	

IG: Idade gestacional; PN: Peso de nascimento; VM: ventilação mecânica; †DVA: droga vasoativa; ‡AINE: anti-inflamatório não esteroide; §BDP: broncodisplasia pulmonar; ¶HIC: hemorragia intracraniana; ¶IRA: insuficiência renal aguda; #CIV: comunicação interventricular; **EPV: estenose pulmonar valvar; ††HP: hipertensão pulmonar.¹ Diagnóstico de Síndrome de Edwards 13 dias após o procedimento. ² Realizada valvoplastia pulmonar no mesmo procedimento.

Tabela 2 – Dados do procedimento

< diâmetro (mm) canal arterial	> diâmetro (mm) canal arterial	Comprimento	Dispositivo	Sucesso	Shunt residual imediato	Shunt residual 7 dias	Complicações maiores	Obstrução APE leve	Extubação (dias)
2	3	5	ADOII AS 0402	Sim	Discreto	Não	Não	Não	7
2,3	3,5	6	ADOII AS 0402	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
2	4	4,8	ADOII AS 0402	Sim	Não	Não	Não	Não	12
2,5	5,6	6,5	ADOII AS 0402	Sim	Não	Não	Não	Não	5
3,5	4,5	5,5	ADOII AS 0504	Sim	Não	Não	Não	Não	25
2	3,2	6	ADOII AS 0402	Sim	Não	Não	Não	Não	15
3	5	8	ADOII AS 0402	Sim	Não	Não	Não	Não	7
3,5	4	12	ADOII AS 0406	Sim	Sim	Não	Não	Sim	23
3,5	5	10	PICCOLO 0402	Sim	Não	Não	Não	Não	
3	4	7	ADOII AS 0502	Sim	Não	Não	Não	Não	
3,5	3,8	6	ADOII AS 0502	Sim	Não	não	Não	Não	Não
3,8	3,8	4	PICCOLO 0502	Sim	Não	Não	Não	Não	7
3,9	4,2	8	ADOII AS 0502	Sim	Não	não	Não	Não	
3,5	3,5	9	PICCOLO 0502	Sim	Não	Não	Não	Não	22
3,00	4,08	6,99		100%	14%	0%	0%	14%	13,6

APE: artéria pulmonar esquerda

artéria pulmonar esquerda relacionada ao dispositivo, sem significância clínica.

Discussão

Pacientes prematuros têm incidência aumentada de canal arterial patente devido a diversos fatores, como maior sensibilidade dos receptores de prostaglandinas e maior exposição à hipóxia e à acidose tecidual. Historicamente, o fechamento do canal arterial no prematuro é realizado pela administração de anti-inflamatórios não esteroides ou por cirurgia aberta, abordagens com limitações e não isentas de complicações. A primeira descrição de oclusão percutânea de canal arterial em prematuro ocorreu em 2005 em um paciente de 1400 gramas que foi submetido a fechamento com mola “Flipper”.¹¹ Em 2007, Roberts P. et al.,¹² descreveram o fechamento percutâneo de canal arterial em 10 pacientes bem selecionados com peso entre 1660 e 2600 gramas utilizando novamente molas “Flipper”.¹² Molas de liberação controlada não foram desenvolvidas para fechamento de canais arteriais grandes e algumas vezes são necessários 2 ou 3 dispositivos para ocluir um canal arterial de 3 ou 4 mm. Francis et al.,¹³ descreveram o fechamento percutâneo de canal arterial em pacientes prematuros com peso médio de 1100 g utilizando uma técnica específica de implante simultâneo de 2 ou 3 molas.¹³ Entretanto, apenas 10% dos pacientes dessa instituição tinham anatomia favorável para o fechamento com molas mostrando a limitação desta técnica nessa população. A forma característica e uniforme do canal

arterial do prematuro também não favorece o fechamento com dispositivos tradicionais com ADO I (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN) ou ADO II (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN) devido ao tamanho dos discos que determinam obstrução aos fluxos aórtico e/ou pulmonar.¹⁴⁻¹⁶ O advento do dispositivo ADO II AS (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN), com discos apenas 1 mm maiores que o centro, permitiu o fechamento percutâneo de pacientes abaixo de 3 kg com segurança, por via venosa e sem as complicações previamente descritas com dispositivos maiores.¹⁷ O primeiro estudo com pacientes abaixo de 1 kg demonstrou resultados promissores com fechamento por via venosa, sem instabilidade hemodinâmica ao cruzar a valva tricúspide com guia e sistema de liberação de baixo perfil e sem complicações.¹⁸ Em 2020, um grande estudo francês com 102 pacientes, 21 deles abaixo de 1 kg, confirmou os excelentes resultados dessa técnica e mostrou que a imensa maioria dos pacientes dessa população de prematuros se beneficiam dos dispositivos com apenas 2 mm de comprimento.¹⁹ Por fim, em estudo desenhado para aprovação do dispositivo no FDA, 100 pacientes prematuros foram submetidos a fechamento percutâneo com o dispositivo Piccolo[™] (Abbot Structural Heart, Plymouth, MN), especificamente desenvolvido para fechamento percutâneo de canal arterial de prematuros, com resultados novamente animadores, sem shunt residual em 6 meses e sem casos de obstrução aórtica ou pulmonar significativas relacionadas ao procedimento.²⁰ A experiência brasileira vai de encontro com a literatura. São 14 casos em pacientes abaixo de 2 kg, com 100% de taxa de oclusão

do dispositivo em 48 horas e sem complicações maiores. Apenas 2 pacientes apresentaram estenose não significativa de ramo pulmonar esquerdo que não foi clinicamente significativa. Um desses pacientes, no início da experiência, com canal arterial longo (12 mm), foi submetido a fechamento com dispositivo de 6 mm de comprimento e acredita-se que o comprimento desse dispositivo esteja relacionado à estenose de artéria pulmonar esquerda. Todos os pacientes, desde então, receberam dispositivos com 2 mm de comprimento, exceto por 1 paciente que recebeu um dispositivo com 4 mm de comprimento. Nenhum paciente necessitou de transfusão sanguínea devido a sangramento importante, e todos evoluíram favoravelmente do ponto de vista ventilatório com desmame em média após $13,6 \pm 7,4$ dias do procedimento. Não houve mortes relacionadas ao procedimento; entretanto, 3 pacientes não sobreviveram ao final do estudo devido a outras causas, mostrando que se trata de uma população grave com altas taxas de mortalidade.

Nas últimas décadas, um extenso debate tem sido realizado com o objetivo de avaliar os benefícios do fechamento do canal arterial em pacientes prematuros. O uso de anti-inflamatórios não esteroides ainda hoje é a primeira opção terapêutica, porém está associado a maior incidência de lesão renal, enterocolite necrotizante, além de ter baixa efetividade. Já os pacientes submetidos ao fechamento cirúrgico têm risco aumentado de diminuição do débito cardíaco, hipoperfusão sistêmica e lesão cerebral no pós-operatório, além de estar associado a maior incidência de displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade no seguimento tardio.²¹⁻²³ Inúmeros estudos tiveram dificuldade em comprovar os benefícios do tratamento do canal arterial do prematuro com anti-inflamatórios não esteroides ou cirurgia, resultando em importante diminuição da indicação nos centros de neonatologia nos Estados Unidos e ao redor do mundo.²⁴ Essa mudança de conduta, aparentemente, pode ter contribuído para o pior desfecho desses pacientes como demonstrado recentemente por estudo comparando duas amostras de períodos diferentes em um grande centro de neonatologia dos Estados Unidos.²⁵ Quando comparado o fechamento cirúrgico com o percutâneo nos pacientes prematuros, houve uma melhora mais rápida no padrão respiratório nos pacientes submetidos ao procedimento por cateterismo, além de uma menor taxa de complicações associadas ao procedimento.²⁶ Nesse contexto, o advento de uma terapêutica de baixo risco é essencial para evitar o desenvolvimento de danos relacionados ao baixo débito prolongado a que são submetidos alguns pacientes prematuros, e que claramente estão associados ao desenvolvimento de enterocolite necrotizante, displasia broncopulmonar e hemorragia intraventricular. Atualmente, o fechamento percutâneo do canal arterial de pacientes prematuros acima de 700 gramas é um procedimento seguro, com alta eficácia, baixíssima taxa de complicações e está comprovadamente associado à melhora do prognóstico de pacientes bem selecionados. A maioria dos pacientes deste estudo tiveram melhora dos parâmetros ventilatórios após o fechamento do canal arterial. Resta a dúvida quanto

ao melhor momento do procedimento. O alto índice de morbidade do tratamento clínico com anti-inflamatórios não esteroides pode fazer com que, num futuro próximo, o fechamento percutâneo do canal arterial seja a primeira escolha em pacientes prematuros bem selecionados com repercussão hemodinâmica, sobrecarga de câmaras esquerdas e risco de complicações da prematuridade associado ao canal arterial.

Limitações

A principal limitação do presente estudo foi a falta de padronização da indicação do fechamento do canal arterial entre os centros envolvidos. A indicação do fechamento do canal arterial em pacientes prematuros tem sido extensamente debatida nas últimas décadas e ainda não há consenso entre neonatologistas sobre os critérios para utilização de anti-inflamatórios não esteroides, cirurgia ou até mesmo o fechamento percutâneo. Esse contexto dificulta muito a padronização de critérios de indicação entre diferentes centros de um país continental como o Brasil. Estudos como este, ainda que com número limitado de pacientes, são extremamente importantes para apresentação da segurança do procedimento e dos resultados imediatos. Novos estudos com detalhamento das indicações do procedimento serão fundamentais para a definição dos pacientes que mais se beneficiam dessa técnica. Estudos de evolução de longo prazo também devem ser conduzidos para o adequado seguimento destes pacientes por se tratar de estratégia nova implantada na condução desses pacientes.

Conclusão

O fechamento percutâneo do canal arterial em pacientes prematuros abaixo de 2 kg é uma realidade em nosso país e está associado a melhora dos parâmetros ventilatórios, na imensa maioria dos pacientes incluídos neste estudo. Além disso, é um procedimento eficaz e extremamente seguro, com baixíssima taxa de complicações menores. A população que provavelmente mais se beneficia desse procedimento é composta de pacientes graves com alta morbimortalidade. O desenvolvimento de um procedimento seguro e eficaz pode significar um avanço no tratamento do canal arterial patente do paciente prematuro.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Manica JLL; Obtenção de dados: Manica JLL, Neves JR, Arrieta R, Abujamra P, Giuliano LC, Coimbra G, Teixeira PT, Costa RN, Cristóvão SAB, Pedra C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Manica JLL, Neves JR, Arrieta R, Abujamra P, Rossi Filho RI, Giuliano LC, Coimbra G, Teixeira PT, Rossi JHA, Costa RN, Cristóvão SAB, Pedra C.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Chiruvolu A, Punjwani P, Ramaciotti C. Clinical and echo- cardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Hum Dev.* 2009;85(3):147–9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.12.008
2. Dollberg S, Luskay A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):184–8. doi: 10.1097/00005176-200502000-00019.
3. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(3):F183–F186. doi: 10.1136/fn.75.3.f183.
4. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics.* 1994;94(5):719–23. PMID: 7936902
5. Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. *J Trop Pediatr.* 2005;51(6):334–40. doi:10.1093/ropej/fmi051
6. Koehne PS, Bein C, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Bühner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med.* 2001;29(4):327–34. doi: 10.1093/tropej/fmi051.
7. Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr.* 2007;150(6):597–602 doi: 10.1016/j.jpeds.2007.01.035.
8. McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, Stephens D, Sehgal A. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000g. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(1)150–7. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.01.011
9. Noori S, McNamara P, Jain A, Lavoie PM, Wickremasinghe A, Merritt TA. PDA Ligation/Hypotension Trial Investigators et al. Catecholamine-resistant hypotension and myocardial performance following patent ductus arteriosus ligation. *J Perinatol.* 2015;35(2): 123–7. doi: 10.1038/jp.2014.151
10. 1Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol.* 2010;30(Suppl): S31–S37. doi: 10.1038/jp.2010.97.
11. Thukaram R, Suarez WA, Sundaraghavan S. Transcatheter closure of the patent arterial duct using the Flipper coil in a premature infant weighing 1,400 g: a case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66(1): 18–20. doi: 10.1002/ccd.20402.
12. Roberts P, Adwani S, Archer N, Wilson N. Catheter closure of the arterial duct in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(4):F248–50. doi: 10.1136/adc.2005.078600.
13. Francis E, Singhi AK, Lakshmvienkateshaiah S, Kumar RK. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in pre-term infants. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(5):550–5. doi: 10.1016/j.jcin.2010.01.016.
14. Trefz M, Wilson N, Acton R, Hess D, Bass T. 16 Echocardiographic assess- ment of ductal anatomy in premature infants-lessons for device design. *Echocardiography* 2010;27():575—9. doi: 10.1111/j.1540-8175.2009.01048.x
15. Bentham J, Meur S, Hudsmith L, Archer N, Wilson N. Echocar- diographically guided catheter closure of arterial ducts in small preterm infants on the neonatal intensive care unit. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77(3):409–15. doi: 10.1002/ccd.22637.
16. Philip R, Rush Waller B, Agrawal V, Wright D, Arevalo A, Zurakowski D, et al. Morphologic characteriza- tion of the patent ductus arteriosus in the premature infant and the choice of transcatheter occlusion device. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(2):310-7. doi: 10.1002/ccd.26287.
17. Sungur M, Karakurt C, Ozbarlas N, Baspinar O. Closure of patent ductus arteriosus in children, small infants, and premature babies with Amplatzer duct occluder II additional sizes: multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(2):245-52. doi: 10.1002/ccd.24905.
18. Narin N, Pamukcu O, Baykan A, Sunkak S, Tasci O, Uzum K, et al. Percutaneous PDA closure in extremely low birth weight babies. *J Interv Cardiol.* 2016;29(6):654-60. doi: 10.1111/joic.12352
19. Malekzadeh-Milani S, Akhavi A, Douchin S, Dauphin C, Chalard A, Maura P, et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in premature infants: a French national survey. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95(1):71-7. doi: 10.1002/ccd.28502
20. Sathanandam SK, Gutfinger D, O`Brien L ,et al. Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients \geq 700 grams. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(6):1266-76. doi: 10.1002/ccd.28973.
21. El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. Ligation of the patent ductus arteriosus in preterms infants: Understanding the physiology. *J Pediatr.* 2013;162(5):1100-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.021
22. Chang LY, McCurnin D, Yoder B, Shaul NW, Clyman R. Ductus arteriosus ligation and alveolar growth in preterm baboons with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008;63(3):299-302. doi:10.1203/PDR.0b013e318163a8e4
23. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JJ, Franz ID. Patent ductus arteriosus therapy: Impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics* 2009;123(2):674-81. doi: 10.1542/peds.2007-2781.
24. Bixler GM, Powers GC, Clark RH, Walker MW, Tolia VN. Changes in the Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus from 2006 to 2015 in United States Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr.* 2017;189:105-112. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.024.
25. Relangi D, Somashekar S, Jain D, Vanbuskirk S, Bancalari E, Sosenko I, Claire N. Changes in Patent Ductus Arteriosus Treatment Strategy and Respiratory Outcomes in Premature Infants. *J Pediatr.* 2021;235:58-62. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.04.030.
26. Ogango AR, Asensio IP, de la Blanca AR, Tegerizo FB, Sanchez-Luna M; Jaurena JMG, et al. Surgical Ligation Versus Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Weight Preterm Infants: Which are Real Benefits of the Percutaneous Approach? *Pediatr Cardiol.* 2018;39(2):398-410. doi: 10.1007/s00246-017-1768-5.



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

“Let’s Keep Pushing the Envelope”

Let’s Keep Pushing the Envelope

Vitor Coimbra Guerra¹

Labatt Family Heart Center Sickkids Hospital, Department of Pediatrics, University of Toronto,¹ Ontario – Canadá

Minieditorial referente ao artigo: Fechamento Percutâneo do Canal Arterial em Pacientes Prematuros Abaixo de 2 Kg:

Experiência Inicial Brasileira

O Canal Arterial foi a primeira cardiopatia congênita a ser tratada cirurgicamente em 1938¹ e recentemente voltou aos holofotes do cenário da cardiologia pediátrica pela possibilidade de tratamento percutâneo em uma população muito vulnerável, os recém-nascidos prematuros e com baixo peso. Aliás, o tópico canal arterial e prematuridade nunca saiu do radar dos neonatologistas e cardiologistas pediátricos, pois sempre foi um desafio o tratamento e, inúmeros trabalhos randomizados, foram feitos para responder questões quanto a melhor forma de tratar e o impacto na sobrevida.

A prematuridade é um dos maiores desafios da saúde pública mundial e tem aumentado a incidência em todo o mundo. Dados recentes, mostram que a incidência de prematuridade mundialmente foi de 10,6 para cada 100 nascidos vivos. Infelizmente o Brasil está entre os 10 países com maior incidência de partos prematuros (11,2 para cada 100 nascidos).²

A incidência de persistência do canal arterial é inversamente proporcional a idade gestacional: quanto mais prematuro (< 24 semanas) e menor o peso, maior a incidência e complicações. Existe um longo debate e inúmeras publicações a respeito e sabe-se que há associação entre a persistência do canal arterial e múltiplas morbidades, incluindo a hemorragia intracraniana, enterocolite necrotizante, retinopatia e broncodisplasia pulmonar. Uma vez que o neonatologista e o cardiologista pediátrico entendem qual o momento adequado e necessário, sempre que possível tentam o fechamento com anti-inflamatórios não esteroides como primeira opção. Infelizmente, o sucesso do tratamento é ainda relativamente baixo, em torno de 70%, ou seja, existe uma parcela grande de prematuros que precisam de outras estratégias para o fechamento, até então feito cirurgicamente.³

Essa experiência inicial brasileira tem uma grande importância já de imediato por ter ultrapassado dois grandes testes: a viabilidade técnica e o baixo risco de complicações. Houve 100% de sucesso do procedimento, sem maiores

complicações (somente 2 pacientes com estenose leve de ramo esquerdo da artéria pulmonar). É importante contextualizar, usando a experiência mundial para um melhor entendimento e traçar estratégias futuras. Sathanandam et al.⁴ agruparam todas as casuísticas até então publicadas usando o dispositivo Amplatzer Piccolo Occluder: um grupo total de 327 pacientes, obtiveram sucesso em 97%, 8 casos de embolização, 4 casos com obstrução do arco aórtico, 4 casos de obstrução da artéria pulmonar esquerda, insuficiência tricúspide em 4 e 2 óbitos relacionados ao procedimento. Hipoteticamente, se inserimos essa experiência inicial brasileira, haveria uma contribuição positiva para estes desfechos. Outro fator positivo nesta experiência brasileira foi o impacto na evolução dos pacientes (79% dos pacientes puderam sair da ventilação mecânica, que é um dos fatores mais importantes e determinantes da repercussão clínica de um canal arterial.

Pela natureza e desenho deste estudo, Manica et al.⁵ objetivaram somente descrever a experiência, usando diversos centros no país, o que implica em não uniformidade da seleção dos pacientes, diferentes operadores, a falta de seguimento de um protocolo único e outros possíveis fatores que comprometeriam a análise dos resultados. O interessante, que por um lado é uma limitação do estudo, por outro lado torna ainda mais relevantes estes resultados. Eu citaria como exemplo a idade média na época do procedimento, foi de 38 dias +/- 17 dias, o que contribui para uma exposição mais prolongada aos efeitos hemodinâmicos de um *shunt* esquerda-direita significativo. A tendência mundial quando se tem mais certeza da indicação é intervir mais precoce no fechamento do canal arterial.

O debate já existente sobre a indicação, ou o momento ideal de abordagem do canal arterial no prematuro provavelmente vai continuar por mais tempo. Porém, uma das direções que este debate deve seguir está sendo definida justamente pela evolução tecnológica (dispositivos adequados), a qual oferece uma nova opção terapêutica que podemos julgar intuitivamente e por estes resultados, oferecendo menos riscos do que o tratamento cirúrgico. Entretanto, precisamos ainda caminhar mais. Existem, inclusive, outras frentes para serem desbravadas, como a possibilidade do procedimento a beira do leito guiadas pelo ecocardiograma.

Os próximos passos, com certeza inclui um alinhamento com os neonatologistas e partir para estudos robustos, bem desenhados, prospectivos, randomizados comparando os resultados e desfechos com outras formas de tratamento, como o farmacológico. Somente assim poderemos agregar de forma concreta e permanente a opção de tratamento percutâneo para os canais arteriais em recém-nascidos prematuros.

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas/complicações; Canal Arterial/anormalidades; Permeabilidade do Canal Arterial/anormalidades; Epidemiologia; Técnicas de Diagnóstico Cardiovascular/tendências.

Correspondência: Vitor Coimbra Guerra •

Labatt Family Heart Center Sickkids Hospital, 555 University Ave, Toronto, ON M5G 1X8

E-mail: vitor.guerra@sickkids.ca

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220470>

A expressão "Let's keep pushing the envelope" pode ser aplicada em várias situações em cardiologia pediátrica, pois temos que tentar inovar, estender os nossos limites e muitas vezes ultrapassar as barreiras. Em versão diferente, a cardiologia intervencionista vive situações muito semelhantes a cirurgia cardíaca, nas mudanças de paradigmas nas técnicas

cirúrgicas, pois sempre houve alguém ou um grupo para "pushing the envelope". A diferença é que a indústria/tecnologia precisa oferecer recursos para este processo seguir adiante e que sejam recursos acessíveis através do sistema de saúde público, em um contexto socioeconômico para países como o Brasil.

Referências

1. Gross RE, Hubbard JP. Surgical Ligation of a Patent Ductus Arteriosus Report of First Successful Case: A Surgical Approach for Ligation of a Patent Ductus Arteriosus. *JAMA*. 1984;251(9):1201-2. doi:10.1001/jama.251.9.1201.
2. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(1):e37-46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
3. Parkerson S, Philip R, Talati A, Sathanandam S. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants in 2020. *Front Pediatr*. 2021;8:590578. doi: 10.3389/fped.2020.590578
4. Sathanandam S, Gutfinger D, Morray B, Berman D, Gillespie M, Forbes T, et al. Consensus Guidelines for the Prevention and Management of Periprocedural Complications of Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure with the Amplatzer Piccolo Occluder in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(6):1258-74. doi: 10.1007/s00246-021-02665-3.
5. Manica JLL, Neves JR, Arrieta R, Abujamra P, Rossi Filho RI, Giuliano LC, et al. Percutaneous Closure of Ductus Arteriosus in Preterm Babies: The Initial Brazilian Experience. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(3):460-467.



Análise Crítica e Limitações do Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp)

Critical Analysis and Limitations of the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)

Viviane Tiemi Hotta,^{1,2} Daniela do Carmo Rassi,³ José Luiz Barros Pena,^{4,5} Marcelo Luiz Campos Vieira,^{1,7} Ana Clara Tude Rodrigues,^{6,7} Juliano Novaes Cardoso,¹ Felix Jose Alvarez Ramires,¹ Luciano Nastari,¹ Charles Mady,¹ Fábio Fernandes¹

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil
Flury Medicina e Saúde, Ecocardiografia,² São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás,³ Goiânia, GO – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,⁴ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Felício Rocho,⁵ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁷ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Com o aumento da expectativa de vida da população e a maior frequência de fatores de risco como obesidade, hipertensão arterial e diabetes, espera-se um aumento na prevalência de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Entretanto, no momento, o diagnóstico e o tratamento de pacientes com ICFEp permanecem desafiadores. O diagnóstico sindrômico de ICFEp inclui diversas etiologias e doenças com tratamentos específicos, mas que apresentam pontos em comum em relação à apresentação clínica e à avaliação laboratorial no que diz respeito aos biomarcadores como BNP e NT-ProBNP, à avaliação ecocardiográfica do remodelamento cardíaco e às pressões de enchimento diastólico ventricular esquerdo. Extensos ensaios clínicos randomizados envolvendo a terapia nesta síndrome falharam na demonstração de benefícios para o paciente, fazendo-se necessária uma reflexão acerca do diagnóstico, dos mecanismos de morbidade, da taxa de mortalidade e da reversibilidade. Na revisão, serão abordados os conceitos atuais, as controvérsias e, especialmente, os desafios no diagnóstico da ICFEp através de uma análise crítica do escore da *European Heart Failure Association*.

Introdução

Estima-se que, na maioria da população acima de 60 anos de idade, cerca de 5% dos pacientes apresentam

diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), sendo que a prevalência varia entre 3,8 a 7,4% entre os estudos realizados, considerando-se as diferentes metodologias no diagnóstico.¹ Com o aumento da expectativa de vida da população e a maior frequência de fatores de risco como obesidade, hipertensão arterial e diabetes, espera-se um aumento na prevalência de ICFEp.²⁻⁴

Entretanto, até o momento, o diagnóstico e o tratamento de pacientes com ICFEp permanecem desafiadores. O diagnóstico sindrômico de ICFEp inclui diversas etiologias e doenças com tratamentos específicos, mas que apresentam pontos em comum em relação à apresentação clínica, à avaliação laboratorial no que diz respeito aos biomarcadores como BNP e NT-ProBNP e à avaliação ecocardiográfica do remodelamento cardíaco e das pressões de enchimento diastólico ventricular esquerdo.¹ Ao contrário da IC-Fer, nenhum tratamento mostrou de forma convincente a redução da morbidade ou mortalidade na ICFEp, fazendo-se necessária uma reflexão acerca do diagnóstico, dos mecanismos de morbidade, da mortalidade e da reversibilidade nesta síndrome.⁵

Na revisão, serão abordados os conceitos atuais, controvérsias e, especialmente, os desafios no diagnóstico da ICFEp, analisando criticamente o escore da *European Heart Failure Association*.¹

Escore da *European Heart Failure Association* para o diagnóstico da ICFEp

Em 2019, foi publicado pela *Heart Failure Association* (HFA), da *European Society of Cardiology* (ESC), um novo posicionamento para o diagnóstico de ICFEp, que inclui o papel das comorbidades clínicas e um sistema fundamentado em escore com valores atualizados dos critérios ecocardiográficos e a dosagem de biomarcadores, além do papel dos testes feitos sob esforço (Tabela 1).⁶⁻⁸

A avaliação inicial deve levar em consideração a anamnese, abordando os fatores de risco, as comorbidades, a presença de sintomas e os sinais relacionados ao exame físico de insuficiência cardíaca que sugiram o diagnóstico de ICFEp, conforme o diagrama a seguir (Tabela 1). Nessa fase

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia/métodos; Peptídeos Natriuréticos

Correspondência: Viviane Tiemi Hotta •

Instituto do Coração HC-FMUSP, Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta. Av. Dr Enéas Carvalho de Aguiar, 55. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: viviane.hotta@gmail.com

Artigo recebido em 21/01/2021, revisado em 13/05/2021, aceito em 28/07/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210052>

Tabela 1 – Algoritmo Heart Failure Association (HFA) para o diagnóstico de ICfEp, da European Society of Cardiology (ESC)

P	Avaliação inicial	• Comorbidades/ Fatores de risco
	Passo 1 (P): avaliação pré-teste	• Sinais e ou sintomas de IC • Eletrocardiograma • Avaliação ecocardiográfica convencional • Dosagem de peptídeos natriuréticos • Teste ergométrico, teste de caminhada de 6 minutos ou cardiopulmonar, em casos selecionados
E	Avaliação diagnóstica	• Avaliação ecocardiográfica dedicada
	Passo 2 (E): escore ecocardiográfico e peptídeos natriuréticos	
F1	Avaliação avançada	• Teste diagnóstico sob estresse: ecocardiografia sob estresse físico
	Passo 3 (F1): teste funcional em caso de incertezas	• Medidas hemodinâmicas invasivas
F2	Avaliação etiológica final	• Ressonância magnética cardíaca
	Passo 4 (F2): Etiologia final	• Biópsia cardíaca e extra cardíaca
		• Cintilografia/CT/ PET CT
		• Testes genéticos
		• Testes laboratoriais específicos

IC: insuficiência cardíaca; CT: tomografia computadorizada; PET CT: Tomografia por Emissão de Pósitrons. Adaptado de Pieske B et al.¹

inicial, devem ser realizados exames de sangue, incluindo peptídeos natriuréticos (PN), eletrocardiograma, teste ergométrico, teste de caminhada de seis minutos e/ou teste cardiopulmonar, além de avaliação ecocardiográfica.¹

O eletrocardiograma (ECG) pode evidenciar sinais de hipertrofia ventricular esquerda (índice de Sokolow-Lyon; índice $\geq 3,5$ mV) e/ou sobrecarga atrial esquerda, mas sua principal indicação é detectar a presença de fibrilação atrial (FA), altamente preditiva de ICfEp subjacente.^{9,10}

O racional para o emprego do escore baseia-se no fato de que nenhum critério não invasivo é suficiente de maneira isolada para o diagnóstico de ICfEp. Por isso, recomenda-se a avaliação integrada das informações clínicas, das medidas dos níveis séricos de PN e da estrutura e função cardíaca pela ecocardiografia.¹⁰ É importante lembrar que os valores de corte podem variar de acordo com a idade, gênero, peso corporal, função renal e presença de FA. Assim, são recomendados critérios menores e maiores de acordo com o grau de alteração na presença dos fatores modificadores acima descritos.¹

Valores de PN em pacientes em ritmo de FA podem ser até três vezes maiores do que em pacientes em ritmo sinusal. Por isso, os valores de corte são diferenciados para as duas populações de pacientes.^{11,12} Até o momento, valores de corte definitivos para o diagnóstico de ICfEp em pacientes em ritmo sinusal ou FA não foram bem estabelecidos.¹ Os valores sugeridos para o diagnóstico de ICfEp são descritos na Figura 2.

Avaliação ecocardiográfica

A ecocardiografia é o método de imagem cardíaca de escolha na avaliação do paciente com sinais e sintomas de IC. O ecocardiograma permite a avaliação anatômica funcional pelas medidas dos diâmetros e volumes das cavidades

cardíacas, estimativa da massa ventricular esquerda e análise da função sistólica pela fração de ejeção, além da função longitudinal global e segmentar miocárdica. É o método não invasivo de escolha para a análise da função diastólica e das pressões de enchimento ventricular esquerdo e da artéria pulmonar.¹

Critérios morfológicos

Medidas do volume atrial esquerdo indexado (VolAEi)

O VolAEi está relacionado às pressões de enchimento do VE e a outros índices de função diastólica, sendo a medida mais acurada do remodelamento crônico do AE quando é comparada ao diâmetro e área do AE.^{13,14}

Em pacientes sem FA ou doença valvar cardíaca, o VolAEi > 34 ml/m² é preditor independente de morte, IC, FA e acidente vascular encefálico isquêmico.^{15,16} Em pacientes com ICfEp e FA permanente, o VolAEi foi 35% maior do que nos pacientes com ICfEp em ritmo sinusal.¹¹ Pacientes com FA permanente podem apresentar maiores VolAEi, mesmo na ausência de disfunção diastólica. Assim, recomenda-se valores de corte distintos de VolAEi para o diagnóstico de ICfEp de pacientes em ritmo sinusal e FA (Figuras 1 e 2).^{15,16}

Medidas da espessura miocárdica e estimativa da massa ventricular esquerda

No escore da HFA, a espessura ventricular esquerda ao final da diástole das paredes septal e posterior foi considerada um critério morfológico para o diagnóstico de ICfEp.¹ Preferencialmente, tais medidas devem ser obtidas

no modo 2D, ou no modo M guiado pelo 2D, de acordo com a fórmula recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.^{17,18}

O índice de IMVE é definido como a massa ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea. A hipertrofia é o aumento do IMVE, de acordo com os seguintes valores de referência: ≥ 95 g/m² em mulheres e ≥ 115 g/m² em homens.^{17,18} É importante considerar o cálculo da espessura relativa de parede (ERP).^{17,18} A análise da IMVE e da ERP permite a categorização da hipertrofia em concêntrica (aumento do IMVE e ERP $> 0,42$), excêntrica (aumento do IMVE e ERP $< 0,42$) e remodelamento concêntrico (IMVE normal e ERP $> 0,42$).^{17,18}

Em pacientes com ICfEp, é possível observar os padrões de remodelamento ou hipertrofia concêntrica. No entanto, a ausência de hipertrofia ventricular esquerda não exclui o diagnóstico de ICfEp.¹ Dessa forma, são considerados os critérios descritos na Figuras 1 e 2.

Critérios funcionais

Medidas do *Strain* Sistólico Longitudinal Global (GLS) do VE

A medida da deformação miocárdica (*strain*) longitudinal global ventricular esquerda (GLS) pela técnica de *speckle tracking* independe do ângulo de insonação do ultrassom confere vantagem em relação à medida do *strain* obtida pelo *Doppler* e é considerada a técnica de eleição.¹⁹

É importante relatar que equipamentos de diferentes marcas podem apresentar variação entre os valores de GLS aferidos em um mesmo paciente. Um valor absoluto de GLS $< 16\%$ pode ser considerado anormal e, ao mesmo tempo, um critério menor para o diagnóstico de ICfEp (ver Figura 2).¹ Valores reduzidos de GLS são preditores de hospitalização por IC, morte cardiovascular ou parada cardiorrespiratória, apresentando boa correlação com a rigidez do VE e com biomarcadores.¹⁹⁻²⁰



Figura 1 – Fluxograma para avaliação clínica, integrando fatores de risco, exame físico, avaliação de biomarcadores e análise ecocardiográfica. DM: diabetes mellitus; ECG: eletrocardiograma; FA: fibrilação atrial; IT: insuficiência tricúspide; PSAP: pressão sistólica em artéria pulmonar; VolAEi: volume do átrio esquerdo indexado; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; ERP: espessura relativa da parede ventricular; BNP: peptídeo natriurético atrial; GLS: strain global longitudinal; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. * Critério menor não deve ser contabilizado dentro do mesmo domínio.

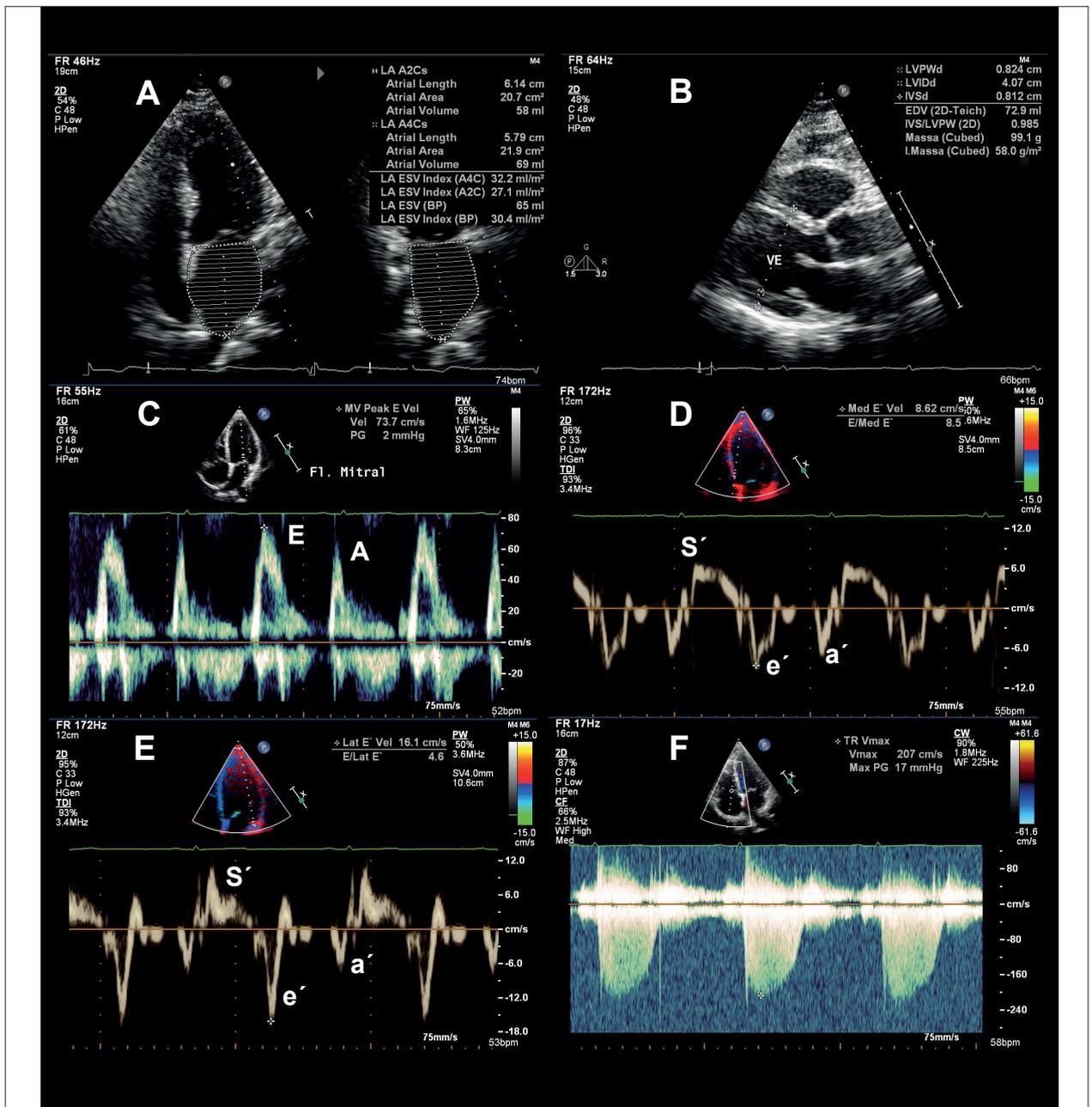


Figura 2 – Critérios ecocardiográficos morfológicos (A e B) e funcionais (C a F) para aplicação do algoritmo diagnóstico para pacientes com suspeita de ICfEp. Os critérios morfológicos incluem a medida do volume indexado do átrio esquerdo (A), e o cálculo do índice de massa miocárdica e a espessura relativa de parede (B). Os critérios funcionais incluem a relação E/e', calculada a partir da medida de onda E ao Doppler mitral (C) ($v = 73,7$ cm/s) e ondas e' ao Doppler tecidual septal (D) ($v = 8,6$ cm/s) e lateral (E) ($v = 16,1$ cm/s), além da velocidade de pico do jato de regurgitação tricúspide ($v = 2,07$ cm/s) para estimar a medida da pressão sistólica de artéria pulmonar (F). v: velocidade.

Medidas ao Doppler convencional

Ao Doppler convencional, são utilizadas as medidas da onda E ao Doppler pulsátil da valva mitral para o cálculo da relação E/e' e a velocidade de pico do jato de insuficiência tricúspide (IT) ao Doppler contínuo. Tais medidas são importantes nas estimativas de elevação das pressões de enchimento e, conseqüentemente, para o diagnóstico de ICfEp.^{1,19,20}

Medidas elevadas de pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP) e redução da função ventricular direita são importantes preditores de mortalidade em pacientes com ICfEp. Valores da velocidade de pico do jato de insuficiência tricúspide $> 2,8$ m/s são marcadores indiretos de disfunção diastólica e estão associados ao diagnóstico de ICfEp.²¹⁻²⁴

Medidas ao Doppler tecidual

As medidas das velocidades de pico diastólicas precoces (ondas e') nas paredes septal e lateral ao Doppler tecidual pulsátil são um parâmetro fundamental em pacientes com ICfEp.^{1,25} Todas as medidas devem representar a média de três ou mais ciclos cardíacos consecutivos, e, preferencialmente, devem ser realizadas as medidas das velocidades das ondas e' septal e lateral, em particular para o cálculo da relação E/e'.²⁵

O maior determinante da velocidade diastólica precoce da movimentação do anel mitral é o relaxamento do VE. A onda e' reflete o relaxamento do VE e está influenciada pela pré-carga.^{26,27} A velocidade da onda e'' diminui com a idade e, por isso, são recomendados valores de referência de acordo com a idade para o cálculo do escore para o diagnóstico de ICfEp (Figuras 1 e 2).²⁸

A relação E/e' média das paredes septal e lateral reflete a pressão capilar pulmonar média e correlaciona-se com a rigidez ventricular esquerda e a presença de fibrose, além de ser menos dependente da idade e envelhecimento do que a onda e'.^{1,25,29,30} A medida também apresenta valor diagnóstico durante o esforço físico, sendo pouco influenciada por alterações volumétricas, mas influenciada pela gravidade da hipertrofia ventricular esquerda.^{1,31-33}

Avaliação diagnóstica pelo escore ecocardiográfico e peptídeos natriuréticos

O escore apresenta domínios funcionais, morfológicos e relacionados aos biomarcadores, e cada critério maior atribui 2 pontos e cada critério menor 1 ponto (Figura 2). É importante lembrar que nem todos os parâmetros de cada domínio podem ser analisáveis. Um escore total ≥ 5 pontos é considerado diagnóstico para ICfEp enquanto escores ≤ 1 ponto indicam o diagnóstico muito improvável e torna mandatória a investigação de diagnósticos diferenciais.¹ Pacientes com pontuação intermediária necessitam de avaliação adicional complementar (passo 3), conforme a seguir. Na prática e de maneira estruturada, os passos 1 e 2 podem ser resumidos no fluxograma da Figura 2.

Nas Figuras 3 e 4, seguem exemplos ilustrativos da aplicação do escore em casos reais.

No caso real da Figura 3, apesar de a paciente preencher critério menor morfológico de espessura relativa de parede $>0,42$, como já recebeu pontuação dentro do domínio morfológico por critério maior (2 pontos) pela dilatação do volume indexado, é importante salientar que o critério menor não é contabilizado dentro do mesmo domínio. A situação também é ilustrativa por evidenciar a limitação das medidas sugeridas em casos reais. Na paciente, não foi possível aferir a pressão sistólica de artéria pulmonar por conta da ausência de refluxo tricúspide, situação ocasional na prática diária.

Além disso, a paciente apresentava limitação para realizar teste sob esforço por conta de obesidade e alterações degenerativas articulares e não prosseguiu com a investigação etiológica sugerida pelo protocolo da HFA.

É importante considerar que, em pacientes com diagnóstico de estenose mitral, a onda E pode não refletir a função diastólica. Em pacientes com insuficiência tricúspide importante, a velocidade do jato de insuficiência tricúspide pode estar reduzida devido à equalização entre as pressões de VD e AD, subestimando a estimativa da PSAP.²⁵

Passo 3 (F1): avaliação avançada – teste funcional em caso de incertezas

Em pacientes com pontuação intermediária no escore diagnóstico, é indicada uma avaliação complementar com ecocardiografia e sob esforço físico, pois muitos pacientes apresentam apenas sintomas relacionados aos esforços. Dessa forma, sintomas compatíveis com ICfEp podem ser confirmados a partir de anormalidades hemodinâmicas como reduções do débito cardíaco e do volume sistólico e a elevação das pressões de enchimento do VE em repouso ou durante o esforço físico.^{1,34}

O ecocardiograma sob esforço pode revelar disfunção sistólica e diastólica durante o exercício. Os parâmetros mais empregados para essa análise na suspeita de ICfEp são a relação E/e' e a velocidade de pico do jato de insuficiência tricúspide. Recomenda-se a realização do exame em repouso, durante todo o esforço, ou logo após o pico da atividade. Contudo, até o momento não existem protocolos universalmente aceitos, os exames são realizados de acordo com a disponibilidade e a experiência de cada serviço.^{1,34}

A relação E/e' e a velocidade de pico do jato da insuficiência tricúspide devem ser adquiridas no momento basal e em cada estágio, incluindo o pico do esforço, durante o estágio submáximo e/ou nos primeiros dois minutos da fase de recuperação.³⁴

O ecocardiograma sob esforço deve ser considerado anormal quando a relação E/e' obtida no pico do esforço for ≥ 15 , com ou sem aumento da velocidade de pico da IT para um valor $>3,4$ m/s. Um aumento isolado na velocidade da IT não deve ser considerado para o diagnóstico de ICfEp, uma vez que essa alteração pode ser meramente causada por uma resposta hiperdinâmica normal ao exercício (aumento do fluxo pulmonar) e na ausência de disfunção diastólica do VE. Uma relação E/e' durante o esforço ≥ 15 soma 2 pontos ao escore da HFA. Uma relação E/e' ≥ 15 e a velocidade de pico da IT $>3,4$ m/s acrescentam 3 pontos ao escore a partir do passo 2 (E). Então, a associação do escore combinado a partir dos passos 2 (E) e 3 (F1) ≥ 5 confirma o diagnóstico de ICfEp.^{1,34}

Entretanto, algumas limitações são passíveis de ocorrer: a relação E/e' pode não ser analisável em cerca de 10% dos pacientes durante o esforço submáximo (20W), a velocidade da IT ser mensurável em apenas 50% dos pacientes e cerca de 20% dos pacientes podem ser considerados "falsos positivos".³¹ Além disso, em nosso país, a disponibilidade de serviços que realizam o ecocardiograma sob esforço físico é bastante escassa, mesmo em cidades com grandes serviços de referência em Cardiologia. No exemplo da Figura 4, alguns pacientes não se mostram aptos a realizar o procedimento por

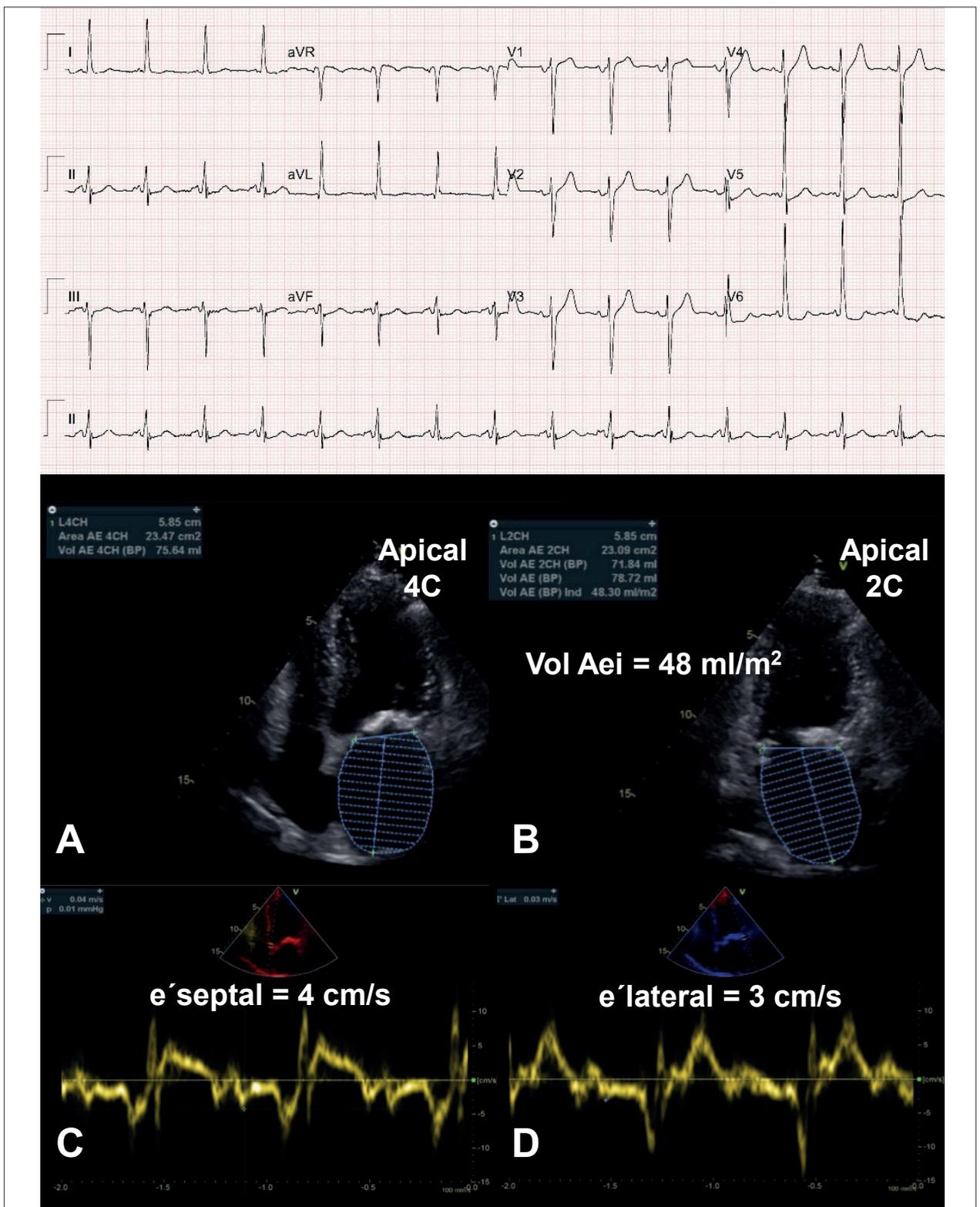


Figura 3 – Exemplo ilustrativo de aplicação do escore diagnóstico em indivíduo com suspeita de ICfEp. Paciente do sexo feminino, 64 anos, com antecedentes de síndrome metabólica (obesidade grau III – IMC: 35,6, HAS e DM) e queixa de dispnéia aos mínimos esforços (CF III NYHA). Ao ECG (acima), observa-se sinais de hipertrofia ventricular esquerda pelos critérios de Sokolow-Lyon. Apresenta ao ETT espessura do septo interventricular e parede posterior de 12 mm e IMVE: 105 g/m² (1 ponto). Volume indexado do átrio esquerdo estimado ao corte apical 4C (acima à esquerda) e apical 2C (acima à direita) em 48 ml/m² (2 pontos). Doppler tecidual evidencia onda e' septal = 4 cm/s (abaixo à esquerda) e onda e' lateral = 3 cm/s (abaixo à direita) (2 pontos). Assim, aplicando-se o escore para o diagnóstico de ICfEp, a paciente apresenta 5 pontos e, portanto, diagnóstico de ICfEp. Vol/AEi: volume do átrio esquerdo indexado.

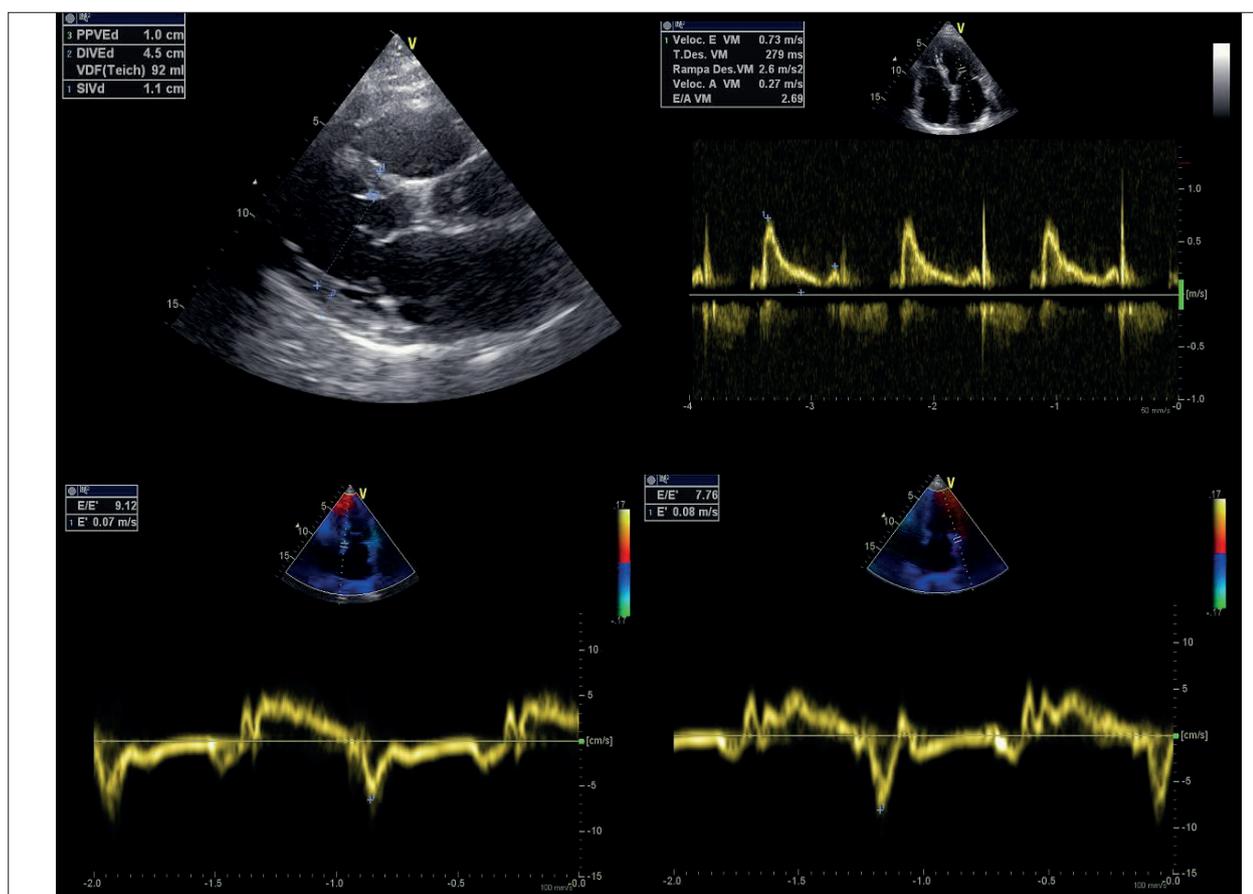


Figura 4 – Paciente de 78 anos com obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito tipo 2 e fibrilação atrial paroxística em CF II NYHA. Ao ETT, apresenta AE = 50 mm, volume indexado de AE = 38 ml/m² (2 pontos), índice de massa VE: 89 g/m² e espessura relativa de parede = 0,47 e PSAP não analisável, relação E/e' = 8,8 e BNP = 367 pg/ml (2 pontos). Aplicando-se o escore para o diagnóstico de ICFEp, paciente apresenta 4 pontos e, portanto, diagnóstico inconclusivo de ICFEp.

limitação sintomática ou pela limitação funcional como a coexistência de doenças ortopédicas, articulares, vasculares ou neurológicas.³⁴

Finalmente, os dados obtidos a partir da ecocardiografia sob esforço não são suficientes para substituir medidas hemodinâmicas invasivas. Quando o escore persistir <5 pontos ou o ecocardiograma sob esforço não puder ser realizado, recomenda-se a avaliação invasiva quando surgirem dúvidas.¹ A última diretriz da EACVI²⁵ sugere a avaliação hemodinâmica invasiva sob esforço; porém, em nosso país, essa é uma prática utilizada muito raramente e apenas em pacientes específicos. Na prática clínica, pode ser realizada a avaliação invasiva para confirmar a elevação das pressões de enchimento ventriculares esquerdas em repouso (pressão diastólica final do VE ≥ 16 mmHg) e o diagnóstico de ICFEp.¹ A avaliação invasiva também deve ser considerada para a exclusão de doença coronária ou em populações específicas.³⁵

Passo 4 (F2): etiologia final

A maioria dos casos de ICFEp está relacionado a fatores de risco e comorbidades comuns. Porém, a possibilidade de uma etiologia subjacente específica deve sempre ser

considerada: cardiomiopatia hipertrófica, miocardite, doenças autoimunes, cardiomiopatias infiltrativas, doenças de depósito e endomiocardiofibrose são exemplos.³⁶⁻³⁸ Uma vez diagnosticada a ICFEp, a investigação de cada etiologia específica deve ser pautada pela suspeição clínica e realizada de maneira direcionada na dependência do diagnóstico presuntivo. É fundamental detectar as etiologias específicas, uma vez que esses achados podem se traduzir em terapêuticas específicas. Também é importante considerar que as etiologias não relacionadas ao miocárdio podem apresentar quadro clínico semelhante à ICFEp, como pericardite constrictiva, doenças valvares primárias e insuficiência cardíaca de alto débito.¹

Limitações, perspectivas e considerações finais

A ICFEp é uma síndrome clínica com múltiplos fatores contribuintes, etiologias e mecanismos fisiopatológicos distintos, de maneira que é impossível a criação de um algoritmo único capaz de realizar o diagnóstico de um grupo tão diversificado de doenças.³⁹ Além disso, os resultados dos testes podem ser limitados a este grupo de pacientes, em estágios diferentes da doença e com heterogeneidade de etiologias.¹

O escore da HFA não atribui pontuação aos fatores de risco clínicos, e sinais e sintomas ao exame físico conforme proposto por autores americanos.¹⁰ É importante considerar estes fatores, uma vez que, isoladamente, os demais parâmetros dissociados do quadro clínico e exame físico perdem a acurácia diagnóstica. Além disso, outras situações clínicas que não a IC podem levar a elevações dos níveis séricos de biomarcadores como doenças crônicas renais, pulmonares e processos infecciosos, limitando sua aplicação no contexto do paciente com suspeita de IC, uma vez que neste grupo de pacientes a ocorrência destas doenças não é infrequente.⁴⁰

Atualmente, fenótipos distintos tem sido reconhecidos na apresentação clínica dos pacientes com ICFEp, como em relação à caracterização da função atrial esquerda, pressões pulmonares e função ventricular direita.⁴¹ Nesse contexto, outros parâmetros ecocardiográficos em um futuro próximo poderão ser incorporados ao escore, aumentando a sensibilidade diagnóstica e o detalhamento da fisiopatologia da ICFEp.

Variáveis como os índices de deformação ou (*strain*) atrial esquerda apresentam importância crescente na avaliação da função diastólica e nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. O desenvolvimento de *softwares* dedicados à avaliação do *strain* atrial tem permitido a avaliação mais detalhada da função atrial esquerda e também a análise da rigidez atrial esquerda. Este último é um parâmetro que apresenta correlação logarítmica com as pressões de enchimento do VE e melhor acurácia na predição de valores >15 mmHg da pressão diastólica final do VE em relação à relação E/e'.⁴²⁻⁴⁴ Adicionalmente, outros parâmetros como a deformação do ventrículo direito (global ou da parede livre) desempenham papel promissor no diagnóstico da ICFEp.⁴⁵⁻⁴⁶

Provavelmente, em um futuro próximo, será possível a análise morfológica não invasiva e relacionada a volumes das cavidades cardíacas, parâmetros hemodinâmicos como volume sistólico, débito cardíaco, pressões de enchimento em associação a novos marcadores de função sistólica e diastólica agregando valor diagnóstico e prognóstico ao significado da FEVE na caracterização da IC.⁴⁷⁻⁴⁹

O emprego dos métodos modernos para geração de imagem, de maneira integrada, pode fornecer os dados acima mencionados e análises dinâmicas sobre a função arterial, endotelial e perfusão miocárdica, que podem ser

acopladas aos dados demográficos, incluindo fatores de risco clássicos e novos biomarcadores com dados sobre proteômica, metabolômica e genética. As informações poderão ser processadas por inteligência artificial, podendo ser úteis na definição de fisiopatologia, diagnóstico, direcionamento terapêutico e predição de desfechos.⁴⁷⁻⁴⁹

Assim, apesar da elaboração de escores atualizados para o diagnóstico da ICFEp à luz dos novos conhecimentos, principalmente em relação às técnicas ecocardiográficas e aos valores de biomarcadores, ainda são necessários refinamentos e incorporação de mais índices clínicos e ecocardiográficos que permitam não apenas o diagnóstico sintomático, mas que também orientem a etiologia final dos pacientes com ICFEp.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Hotta VT, Vieira MLC; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Hotta VT; Redação do manuscrito: Hotta VT, Rassi DC, Pena JLB, Vieira MLC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hotta VT, Rassi DC, Pena JLB, Vieira MLC, Rodrigues ACT, Fernandes F, Cardoso J, Ramires F, Mady C.

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. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019; 40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
2. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(3):242-52. doi: 10.1002/ejhf.483.
3. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(5):853-72. doi: 10.1002/ejhf.1170.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592.
5. Fernandes SL, Carvalho RR, Santos LG, Sá FM, Ruivo C, Mendes SL, et al. Pathophysiology and treatment of heart failure with preserved

- ejection fraction: state of the art and prospects for the future. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):120-9. doi: 10.36660/abc.20190111.
6. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation.* 2000;101(7):2118-21. doi: 10.1161/01.cir.101.17.2118.
 7. Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005; 47:314-9. doi: 10.1016/j.pcad.2005.02.007.
 8. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28(20):2539-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
 9. Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, Borlang BA. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Circulation.* 2018;137(5):534-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030093.
 10. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlang BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
 11. Lam CS, Rienstra M, Tay WT, Liu LCY, Hammel YM, van der Meer P, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: association with exercise capacity, left ventricular filling pressures, natriuretic peptides, and left atrial volume. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(2):92-8. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.005.
 12. McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, Zile M, Ptaszynska A, Donovan M, et al. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. *J Card Fail.* 2010;16(2):128-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.09.007.
 13. Stefano GT, Zhao H, Schluchter M, Hoit BD. Assessment of echocardiographic left atrial size: accuracy of M-mode and two-dimensional methods and prediction of diastolic dysfunction. *Echocardiography.* 2012;29(4):379-84. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01643.x.
 14. Moya-Mur JL, Garcia-Martin A, Garcia-Lledo A, Ruiz-Leria S, Jimenes-Nacher Mejias Sanz A, Taboada D, Muriel A, et al. Indexed left atrial volume is a more sensitive indicator of filling pressures and left heart function than is anteroposterior left atrial diameter. *Echocardiography.* 2010; 27(9):1049-55. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01216.x.
 15. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Bokeri R, Lin G, Borlang BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8(2):295-303. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667.
 16. Almeida P, Rodrigues J, Lourenco P, Maciel MJ, Bettencourt P. Left atrial volume index is critical for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018;19(6):304-9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000651.
 17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
 18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
 19. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Iardi F, Contu L, Addetia K, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8):833-40. doi: 10.1093/ehjci/jex140.
 20. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil JS, et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67(8):651-8. doi: 10.1016/j.rec.2013.12.009.
 21. Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, Hill NS, Roberts KE. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2015;3(6):467-74. doi: 10.1016/j.jchf.2015.01.013.
 22. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery JL, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(12):942-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehv512.
 23. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutikiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):16-37. doi: 10.1002/ehf.1029.
 24. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschuanacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
 25. Nagueh SF, Smiseth AO, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
 26. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Lyseggen E, Vatdal T, Pettersen E, et al. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation.* 2009;119(19):2578-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791681.
 27. Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond).* 2003;105(4):499-506. doi: 10.1042/CS20030059.
 28. von Bibra H, Paulus WJ, St John Sutton M, Leclercq C, Schuster T, Schumm-Draeger PM, et al. Quantification of diastolic dysfunction via the age dependence of diastolic function – impact of insulin resistance with and without type 2 diabetes. *Int J Cardiol.* 2015;182:368-74. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.005.
 29. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kuhl U, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):977-85. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.024.
 30. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sorensen T, Jensen JS, Cheng S, et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation.* 2017;135(5):426-39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825.
 31. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study. *Circulation.* 2017;135(9):825-38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
 32. Donal E, Galli E, Fraser AG. Non-invasive estimation of left heart filling pressures: another nail in the coffin for E/e'? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1661-3. doi: 10.1002/ehf.944.
 33. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1451-64. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.037.
 34. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(11):1191-229. doi: 10.1093/ehjci/jew190.
 35. Trevisan L, Cautela J, Resseguier N, Lairre M, Arques S, Pinto J, et al. Prevalence and characteristics of coronary artery disease in heart failure

- with preserved and mid-range ejection fractions: A systematic angiography approach. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111(2):109-18. doi: 10.1093/ehjci/jew190.
36. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2018;39(20):1784-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehx819.
37. Kasner M, Aleksandrov A, Escher F, Al-Saadi N, Makawski M, Spillman F, Genger M, et al. Multimodality imaging approach in the diagnosis of chronic myocarditis with preserved left ventricular ejection fraction (MCpEF): the role of 2D speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiol.* 2017;243:374-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.038.
38. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(4):409-20. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.12.011.
39. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JS, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J.* 2019; 40(26):2155-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehz158.
40. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.1093/eurheartj/ehz158.
41. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA van Heerebuk K, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation.* 2016;134(1):73-90. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.12.011.
42. Cameli M, Sparla S, Losito M, Righini FM, Menci D, Lisi M, et al. Correlation of left atrial strain and Doppler measurements with invasive measurement of left ventricular end diastolic pressure in patients stratified for different values of ejection fraction. *Echocardiography.* 2016; 33(3):398-405. doi: 10.1111/echo.13094.
43. Braunauer K, Pieske-Kraigher E, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Kraft R, et al. Early detection of cardiac alterations by left atrial strain in patients with risk for cardiac abnormalities with preserved left ventricular systolic and diastolic function. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018; 34(5):701-11. doi: 10.1007/s10554-017-1280-2.
44. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(10):1405-15. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029.
45. Morris DA, M. Gailani M, Vaz Perez A, Blaschke F, Dietz R, Haverkamp W, et al. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24(8):886-97. doi: 10.1016/j.echo.2011.04.005.
46. Morris DA, Krisper M, Nakatani S, Kohncke C, Otsuji Y, Belyavskiy E, et al. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(2):212-23. doi: 10.1093/ehjci/jew011.
47. Omar AMS, Narula S, Abdel Rahman MA, Pedrizzetti G, Raslan H, Rifaie O, et al. Precision phenotyping in heart failure and pattern clustering of ultrasound data for the assessment of diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(11):1291-303. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.10.012.
48. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiane M, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(3):269-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
49. Sanchez Martinez S, Duchateau N, Erdei T, Kunz G, Aakhur S, Degiovanni A, et al. Machine learning analysis of left ventricular function to characterize heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(4):e007138. doi: 10.1002/ejhf.1333.



Miocardite por COVID-19 Mimetizando Infarto Miocárdico com Supradesnivelamento de Segmento ST

COVID-19 Myocarditis Mimicking ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Anthony Medina Conceição,¹ César A. C. Pereira,¹ Maria Júlia Rahal,¹ Walther Yoshiharu Ishikawa,¹ Carlos E. Rochitte¹

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

Introdução

O novo SARS-CoV-2, causador da COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), provou-se bem mais que um vírus que acomete o sistema respiratório isoladamente. Na doença, ocorrem implicações sistêmicas diversas, incluindo manifestações cardiovasculares.^{1,2} Pacientes com doença cardiovascular prévia e que desenvolvem injúria miocárdica evoluem com piores desfechos,^{2,3} tais como síndrome coronariana aguda (SCA)^{4,5} e miocardite.⁶⁻⁸ Os quadros de miocardite são predominantemente assintomáticos, mas podem se apresentar com dor torácica anginosa, falência cardíaca aguda e arritmias.⁹⁻¹²

O diagnóstico clínico de miocardite sem utilização de avaliação complementar específica dificilmente é possível. Uma metanálise com 2866 pacientes diagnosticados com infarto miocárdico sem lesões obstrutivas (MINOCA) que realizaram ressonância magnética cardíaca (RMC) encontrou uma prevalência de miocardite de 34,5%.¹¹ No cenário da COVID-19, um estudo na Alemanha detectou que 60% dos pacientes recentemente recuperados possuíam sinais de inflamação miocárdica na RMC.¹³

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 43 anos, sem comorbidades, foi admitido em unidade de pronto socorro na atenção primária. Relatava episódios de dor anginosa típica há cinco dias, retroesternal, irradiada para membro superior esquerdo, desencadeada por esforços, com alívio ao repouso, duração de poucos minutos, com dispneia classe funcional II associada. No dia do atendimento, evoluiu durante esforço com dor de mesmo padrão com forte intensidade, incapacitante, sem melhora ao repouso. Foi admitido na unidade com cerca de uma hora do início da dor. Referiu quadro gripal iniciado dois

dias antes do primeiro episódio de dor, com temperatura de 37,7°C. Sua esposa teve quadro gripal iniciado 10 dias antes, tendo diagnóstico confirmado de COVID-19.

Ao exame físico, apresentava-se lúcido, orientado, eupneico, com saturação periférica de oxigênio de 98% em ar ambiente, afebril, frequência cardíaca de 80 batimentos por minuto, pressão arterial de 120x90 mmHg. Sem alterações em ausculta cardíaca e pulmonar, ou no exame abdominal. Sem sinais de congestão.

Eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações (Figura 1), evidenciava ritmo sinusal, com supradesnivelamento de segmento ST de 2mm em parede inferior (D2,D3 e aVF) e antero-lateral (V4-V6). Recebeu dupla antiagregação com ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel e anticoagulação com enoxaparina. Foi realizada trombólise com alteplase na unidade, após duas horas do início da dor, com melhora parcial e manutenção do supra-ST.

Cerca de oito horas da trombólise, o paciente foi transferido para hospital terciário. Foi realizado cateterismo, com ausência de ateromatose ou trombos intracoronários e ventriculografia normal. Primeira troponina ultrasensível >25.000 ng/L (VR <58 ng/L) e CK-MB massa 96 ng/mL (VR <4,4 ng/mL). Radiografia de tórax evidenciava hipotransparência discreta em bases pulmonares. Diante da suspeita de COVID-19, foi realizado teste rápido para antígeno, com resultado negativo, além de RT-PCR para SARS-CoV-2 em swab orofaríngeo, negativo em duas testagens em dias diferentes.

O paciente foi submetido a ecocardiograma, que mostrou fração de ejeção de ventrículo esquerdo preservada (65%), sem alterações segmentares das paredes. Tomografia computadorizada de tórax (Figura 2) evidenciou múltiplas opacidades focais e em vidro fosco esparsas e bilaterais, mais evidentes em bases pulmonares, compatíveis com pneumonia viral, inclusive COVID-19. A extensão do acometimento pulmonar foi estimada em 25-50%.

Considerando-se o quadro de SCA com supra-ST, e ausência de lesões coronárias ou de disfunção sistólica segmentar, no quarto dia de internação foi optado por realização de RMC (Figura 3). Foram identificadas áreas de realce tardio miocárdico de padrão não isquêmico, em segmentos médio e basal da parede infero-lateral, e apicais das paredes lateral e inferior, com tênue edema miocárdico, sugerindo miocardite aguda. Não foi realizada avaliação quantitativa com mapeamento paramétrico T1 ou T2.

O paciente evoluiu sem complicações e recebeu alta no sexto dia de internação para seguimento ambulatorial. Neste momento, após revisão do laudo da RMC, foi suspensa a

Palavras-chave

Miocardite; Síndrome Coronariana Aguda; COVID-19; Imagem por Ressonância Magnética

Correspondência: Anthony Medina Conceição •

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

CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: anthony.amc@gmail.com

Artigo recebido em 03/09/2021, revisado em 13/01/2022, aceito em 09/03/2022

Editor-associado: Nuno Bettencourt

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210749>

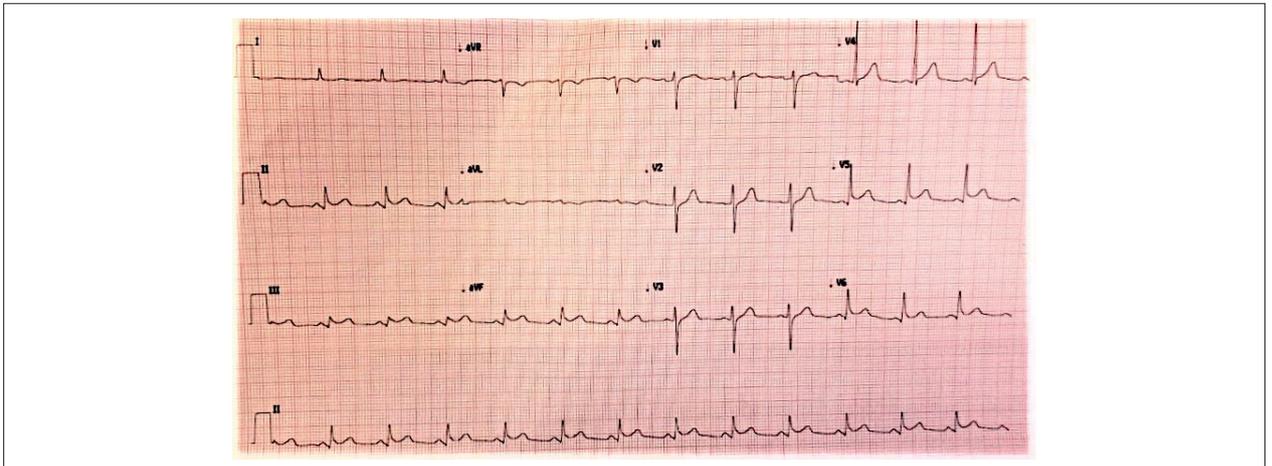


Figura 1 – Eletrocardiograma do primeiro atendimento, mostrando supradesnivelamento de segmento-ST em paredes inferior e lateral.

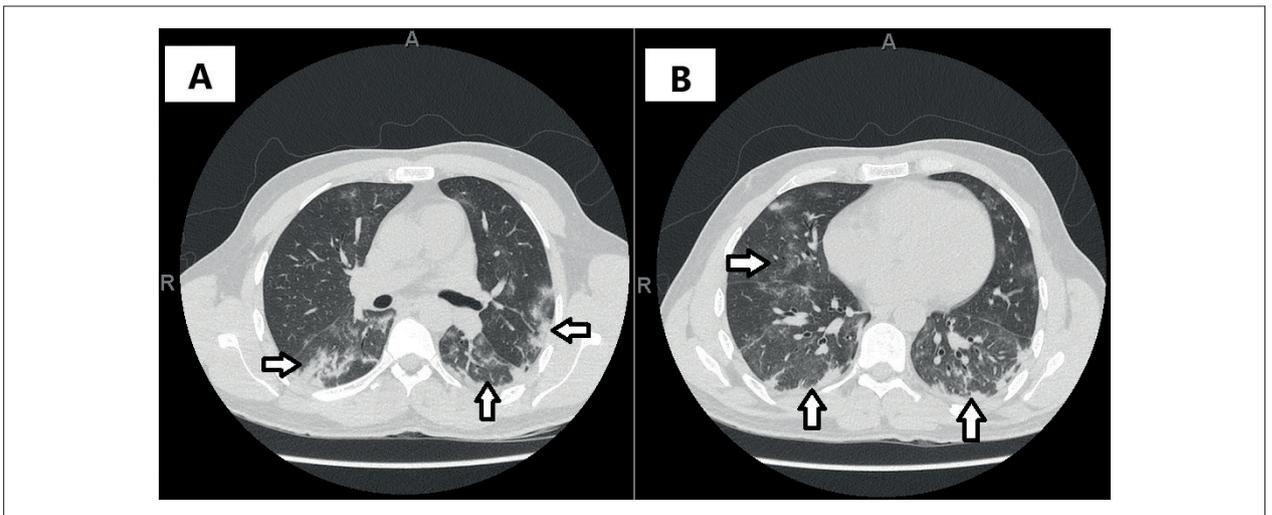


Figura 2 – Imagem do tórax por tomografia computadorizada, evidenciando múltiplas opacidades em vidro fosco esparsas e bilaterais, predominantes nos campos pulmonares inferiores, compatíveis com acometimento por COVID-19. A) é possível notar o acometimento dos lobos inferiores direito e esquerdo, bem como da porção mais inferior do lobo superior esquerdo. B) destacam-se, além das áreas de vidro fosco, a ocorrência de pequenos focos confluentes consolidativos periféricos nos lobos inferiores.

dupla antiagregação plaquetária, e optado por manutenção de atorvastatina. A Tabela 1 resume a evolução dos exames laboratoriais ao longo da internação. O ECG não apresentou evolução típica de infarto, evidenciado por alta manutenção do ritmo sinusal com supra-ST em V4-V6 e em D2, com alteração da repolarização em D3 e AVF. Sorologia para SARS-CoV-2 coletada no dia da alta foi positiva (874 unidades de anticorpo ligado/mL, VR \geq 33,8/mL - padrão OMS). O paciente não havia recebido nenhuma vacina para COVID-19.

Discussão

Diante da heterogeneidade de apresentação, o diagnóstico de miocardite continua sendo um desafio.¹² O mesmo ocorre em pacientes com SCA e diagnóstico presumido de infarto sem alterações coronarianas que o justifiquem.¹⁴ Diversos estudos

com RMC demonstram que a maioria desses pacientes na verdade possuem miocardite.^{14,15}

No Reino Unido, 79 pacientes admitidos por SCA com elevação de troponinas sem lesão em angiografia foram submetidos à RMC. Desses pacientes, 81% foram diagnosticados com miocardite, com edema miocárdico em 58% e realce compatível em 92%.¹⁵ Em outro estudo inglês, 60 pacientes foram submetidos à ressonância até três meses após episódio de dor torácica, com troponinas elevadas e cateterismo sem lesões obstrutivas. Em 65% dos casos chegou-se a um diagnóstico, sendo 50% miocardite. Desses pacientes, 40% apresentaram elevação do segmento ST e 31% foram trombolisados.¹⁴ A melhora da dor com uso de trombolítico não é bem explicada, porém não implica em relação de causa-efeito. O paciente já havia apresentado quadro de dor torácica com resolução espontânea nos dias que precederam

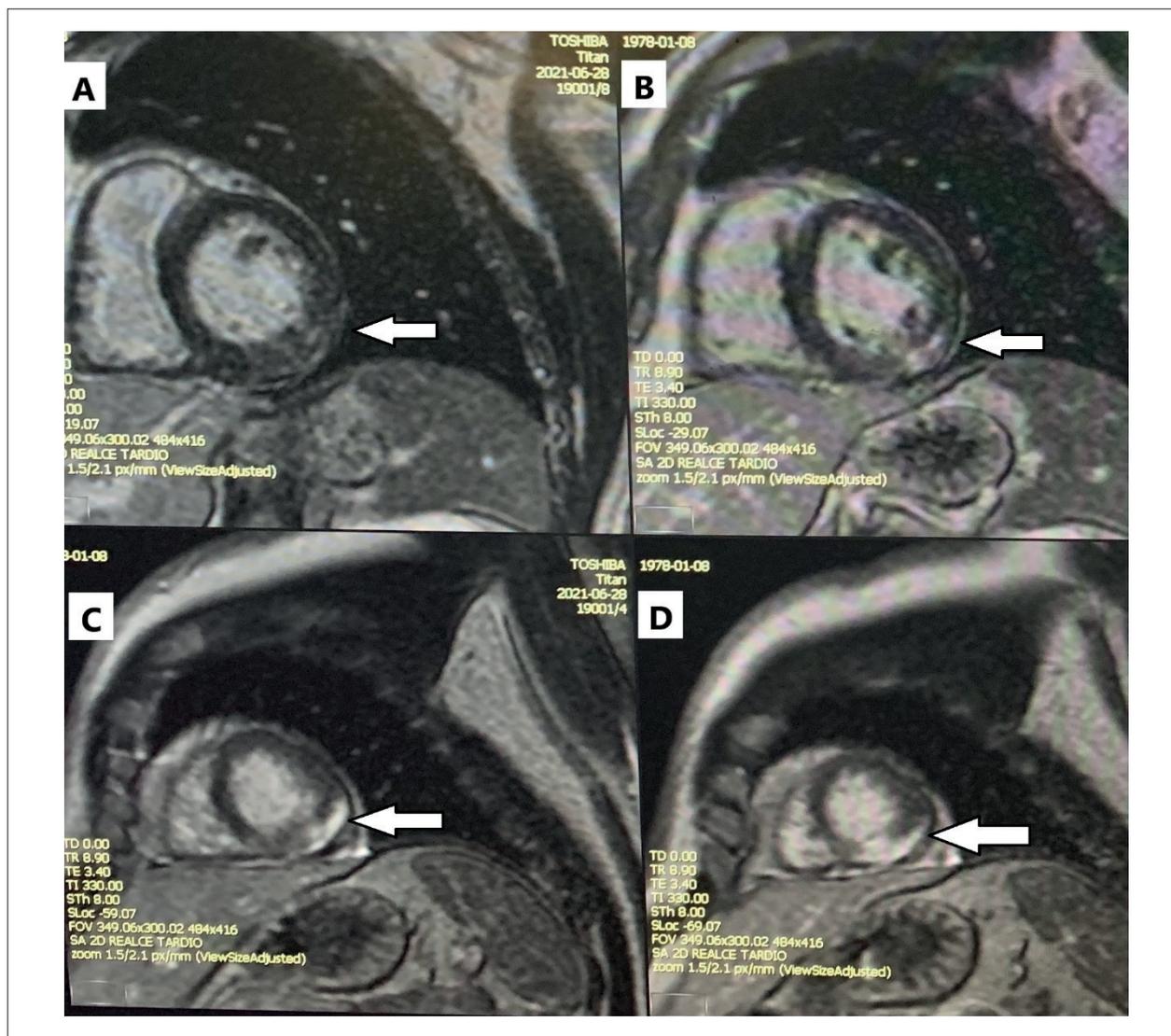


Figura 3 – Ressonância magnética cardíaca evidenciando realce tardio pelo gadolínio de padrão não transmural, com predomínio mesoepicárdico e subepicárdico, compatível com miocardite. Realce acometendo o segmento basal (A) e médio (B) da parede infero-lateral; segmentos apicais das paredes inferior e lateral (C) e segmento apical da parede inferior (D). As regiões acometidas estão identificadas por setas brancas.

o pico da dor, além de não haver evolução temporal típica de infarto no ECG.

O padrão-ouro ainda aceito para o diagnóstico de miocardite é a biópsia endomiocárdica.^{9,12,16} No entanto, seu caráter invasivo, possibilidade de complicações, pouca disponibilidade e limitações diagnósticas desestimulam seu uso rotineiro, principalmente em casos não graves, tal qual o caso descrito. A RMC já está bem estabelecida como opção de avaliação não invasiva para tal finalidade.^{9,12,14-16} Este método combina segurança, avaliação anatômica, consistência interobservador e acurácia quantitativa, fornecendo compreensão diagnóstica de diversas entidades.¹⁶

A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) sugere critérios clínicos e alterações de exames complementares não invasivos, como ECG, troponina, ecocardiograma e RMC, para diagnóstico de miocardite, tornando a biópsia

endomiocárdica não necessariamente obrigatória.¹² Para o uso da RMC no diagnóstico de miocardite, utilizam-se os critérios de Lake Louise, que envolvem: 1 - a avaliação da intensidade do sinal miocárdico em T2 compatível com edema; 2 - o realce miocárdico global precoce pós contraste de gadolínio em T1; e 3 - o realce miocárdico tardio pós contraste de gadolínio em T1.^{12,16} O padrão de lesão após insulto isquêmico é de caráter transmural, necessitando acometimento subendocárdico para tal caracterização. O padrão não-isquêmico varia de não-transmural, preferencialmente mesocárdico e subepicárdico, podendo ser multifocal, ou até mesmo transmural, o que dificulta a diferenciação neste último caso.¹²⁻¹⁶

A apresentação de COVID-19 com SCA foi documentada,^{4,5} e associada a um pior prognóstico. Em estudo brasileiro, a taxa de mortalidade hospitalar foi de 23,7%, no qual

Tabela 1 – Evolução temporal dos exames laboratoriais ao longo dos dias de internação

	Primeiro dia	Segundo dia	Quarto dia	Sexto dia	VR*
Troponina, ng/L	> 25000	10128	4565	2330	< 58
CK-MB, ng/mL		96	9,2	0,61	< 4,4
Creatinina, mg/dL		0,83	0,98	0,77	0,7 - 1,3
Ureia, mg/dL		25	41	25	15 - 39
Sódio, mmol/L	137	136	139	140	136 - 145
Potássio, mmol/L	3,5	4,0	4,0	4,6	3,5 - 5,0
Magnésio, mg/dL	2,5	2,3	2,1	2,1	1,8 - 2,4
Proteína-C reativa, mg/L		35,3	9,7	4,6	< 5
Hemoglobina, g/dL		12,3	10,3	11,3	13,5 - 17,5
Hematócrito, %		37	31	34	39 - 50
Leucócitos, U/mm ³		10800	9360	10200	3500 - 10500
Plaquetas, U/mm ³		818000	699000	612000	150000 - 450000
Colesterol total, mg/dL				205	< 190
HDL colesterol, mg/dL				23	> 40
LDL colesterol, mg/dL				104	< 130
Triglicérides, mg/dL				388	< 150
Hemoglobina glicada, %				5,0	< 5,7

*VR: valor de referência; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade

12,5% dos 152 pacientes não possuíam lesões obstrutivas.⁵ Em pequeno estudo italiano, 40 % dos pacientes com SCA não possuíam doença coronária obstrutiva, com mortalidade de 40% em seguimento médio de duas semanas. Desses pacientes, 85% não possuíam sintomas respiratórios ou testes positivos para COVID-19 no momento do cateterismo, tendo SCA com supra de ST como primeira manifestação clínica do COVID-19.⁴

A injúria miocárdica é fortemente correlacionada com pior prognóstico da COVID-19, inclusive desfechos fatais.^{1-3,17} A incidência de miocardite pelo SARS-CoV-2 ainda é desconhecida, embora diversos casos estejam relatados.^{1,6,7,13,17,18}

Trazemos relato de um paciente com COVID-19 que evoluiu com SCA com supra-ST, submetido à trombólise com cateterismo sem lesões obstrutivas, e sem alterações ecocardiográficas, finalmente diagnosticado com miocardite por RMC. As consequências a longo prazo também são desconhecidas, reforçando a necessidade de estudos de seguimento.^{7,17}

O diagnóstico de miocardite não é óbvio diante de um quadro de dor torácica anginosa com alteração de ECG e elevação de troponina, sendo necessária a exclusão de doença coronária pelo cateterismo, para preencher os critérios atuais de definição de MINOCA.^{11,19} Uma vez não alcançado o diagnóstico, é recomendado que se prossiga com a investigação etiológica, de preferência com a realização de RMC.¹⁹ Não há consenso quanto ao momento ideal ou precocidade de realização do exame, no entanto, é factível sua realização tão logo seja obtida a estabilidade clínica do paciente. Este relato contempla diversas entidades clínicas envolvidas no desafio

diagnóstico que é a miocardite, reforçando o papel essencial da RMC nessa apresentação clínica, de um paciente com COVID-19 sem doença coronariana prévia, que desenvolveu SCA com supra de ST.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Conceição AM, Pereira CAC; Obtenção de dados: Conceição AM, Rahal MJ; Análise e interpretação dos dados: Pereira CAC, Rahal MJ, Ishikawa WY, Rochitte CE; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Conceição AM, Pereira CAC, Rahal MJ, Ishikawa WY, Rochitte CE.

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. 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. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
3. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
4. 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.
5. Abizaid A, Campos CM, Guimarães PO, Costa JR Jr, Falcão BAA, Mangione F, et al. Patients with COVID-19 who Experience a Myocardial Infarction Have Complex Coronary Morphology and High In-Hospital Mortality: Primary Results of a Nationwide Angiographic Study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;98(3):370-8. doi: 10.1002/ccd.29709.
6. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819-24. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
7. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-Related Myocarditis: The Possible Pathophysiology and Proposed Guideline for Diagnosis and Management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463-71. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
8. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, et al. COVID-19 Pandemic and Troponin: Indirect Myocardial Injury, Myocardial Inflammation or Myocarditis? *Heart.* 2020;106(15):1127-31. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317186.
9. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(9):779-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
10. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1526-38. doi: 10.1056/NEJMra0800028.
11. Hausvater A, Smilowitz NR, Li B, Redel-Traub G, Quien M, Qian Y, et al. Myocarditis in Relation to Angiographic Findings in Patients with Provisional Diagnoses of MINOCA. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(9):1906-13. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.02.037.
12. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current State on Aetiology, Diagnosis, Management and Therapy for Myocarditis: A Position Statement of the European Society Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
13. 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.
14. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, et al. The role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients Presenting with Chest Pain, Raised Troponin, and Unobstructed Coronary Arteries. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1242-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehm113.
15. Monney PA, Sekhri N, Burchell T, Knight C, Davies C, Deane A, et al. Acute Myocarditis Presenting as Acute Coronary Syndrome: Role of Early Cardiac Magnetic Resonance in its Diagnosis. *Heart.* 2011;97(16):1312-8. doi: 10.1136/hrt.2010.204818.
16. Friedrich MC, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
17. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the Cardiovascular System: Acute and Long-Term Implications. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
18. Rocha AFB, Barros JLA, Sá MC, Longo ACMS, Monteiro JGM Jr, Del Castillo JM, et al. Miocardite por Coronavírus: Relato de Caso. *Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc.* 2021;34(1)eabc120. doi: 10.47593/2675-312X/20213401eabc120.
19. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC Working Group Position Paper on Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries. *Eur Heart J.* 2017;38(3):143-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149.



Tetralogia de Fallot Associada a Artéria Subclávia Direita Aberrante. Implicações Clínicas

Tetralogy of Fallot Associated with Aberrant Right Subclavian Artery. Clinical Implications

Maciej Michałowski,¹ Paweł Tyczynski,¹  Magdalena Lipczyńska,² Anna Wójcik,² Piotr Hoffman,² Adam Witkowski,¹ Ilona Michałowska³

National Institute of Cardiology – Department of Interventional Cardiology and Angiology,¹ Warsaw – Polónia

National Institute of Cardiology – Department of Congenital Heart Diseases,² Warsaw – Polónia

National Institute of Cardiology – Department of Radiology,³ Warsaw – Polónia

Resumo

Desde a primeira descrição da tetralogia de Fallot (ToF) em 1671 por Niels Stensen e em 1888 por Étienne-Louis Arthur Fallot, vários trabalhos relataram essa anomalia juntamente com suas variantes e anomalias cardiovasculares concomitantes. A artéria subclávia direita aberrante (ASDA) é a anomalia do arco aórtico mais comum. Diferentemente da artéria subclávia esquerda aberrante, a ocorrência de ASDA em pacientes com ToF só foi relatada casuisticamente. Apresentamos dois pacientes de ToF com ASDA. É importante notar que o conhecimento da coexistência das duas anomalias tem pontos muito práticos durante correções endovasculares ou cirúrgicas de defeitos cardíacos congênicos (inclusive ToF).

Introdução

As anomalias do arco aórtico podem ser isoladas ou podem estar associadas a outros defeitos cardíacos congênicos (DCC). A avaliação detalhada do arco aórtico (incluindo sua lateralidade e padrão de ramificação) é crucial durante os exames diagnósticos de DCC, já que ela pode influenciar a incisão cirúrgica ou o bypass cardiopulmonar.¹ A artéria subclávia aberrante (ASA) ou artéria lusória é uma anomalia do arco aórtico comum. Ela pode originar do arco aórtico à esquerda (AAE) ou do arco aórtico à direita (AAD). A artéria subclávia direita aberrante (ASDA) é a anomalia do AAE mais comum (prevalência de 0,5% a 2%). Mais de 20 configurações de arco aórtico foram descritas. Recentemente foi proposta uma nova classificação para a ASA que distinguiu quatro tipos principais de ASA (com base na lateralidade do arco aórtico e na presença do tronco de carótida comum).² Além disso, a tetralogia de Fallot (ToF) não raramente é acompanhada pelo AAD (até 37% em um estudo por Khan

et al.)³ Uma artéria subclávia esquerda aberrante (ASEA) com ramificação do AAD também pode estar associada à ToF (21,4% em nosso estudo por tomografia computadorizada cardíaca (TCC) prévio na coorte de ASDA).⁴ Diferentemente da ASEA, a ocorrência de ASDA (do AAE) em pacientes com ToF até agora só foi relatada casuisticamente. Oswal et al.⁵ identificaram 8 pacientes com ASDA entre 257 de pacientes com ToF.⁵ De Luca et al.⁶ relataram um paciente com ASDA com ToF identificado entre 3334 pacientes (prevalência de ASDA e ToF - 0,03%).⁶ Por último, Nakajima et al.⁷ identificaram sete pacientes com ASDA entre 233 de pacientes com ToF. Entretanto, não foram apresentadas informações sobre se essas ASA se originaram do AAE ou do AAD.⁷ Apresentamos dois pacientes adultos que foram submetidos a correções cirúrgicas de ToF na infância e foram admitidos para avaliação posterior. As modalidades de imagens em ambos revelaram a presença de ASDA com origem no AAE.

Paciente 1

Uma paciente do sexo feminino de vinte e seis anos foi submetida a uma correção de ToF completa aos três anos de idade e permaneceu na classe funcional II de acordo com a New York Heart Association (NYHA). A ecocardiografia transtorácica (TTE) revelou um homoenxerto pulmonar fortemente calcificado com um gradiente de pressão de 72/56 mmHg (Figura 1A), regurgitação pulmonar (RP) moderada e parede do ventrículo direito (VD) hipertrofiada (12 mm). Fora isso, a função sistólica de ambos os ventrículos estava preservada. A TCC realizada revelou o AAE (Figura 1B) com ASDA (Figuras 1C, D). Devido à calcificação do homoenxerto, a paciente não se qualificou para o tratamento percutâneo de homoenxerto estenótico e foi tratada de forma conservadora. A TTE realizada 10 anos mais tarde não mostrou nenhum aumento no gradiente de pressão do homoenxerto. O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) mostrou diminuição da captação de oxigênio respiratória: 15,3 ml/kg/min (43% do valor previsto) após 2 anos, e 16,9 ml/min/kg (36% do valor previsto) 10 anos mais tarde.

Paciente 2

Um paciente do sexo masculino de vinte anos de idade foi submetido ao shunt de Blalock-Taussig com um ano de idade, com correção de ToF completa aos 3 anos de idade. Entretanto, ele precisou fazer uma nova cirurgia

Palavras-chave

Cardiopatas Congênicas; Tetralogia de Fallot; Aorta Torácica; Obstrução Esofágica; Artéria Subclávia

Correspondência: Paweł Tyczynski •

National Institute of Cardiology – Department of Interventional Cardiology and Angiology – Alpejska 42 Street Warsaw 04628 – Polónia
E-mail: medykp@wp.pl

Artigo recebido em 15/10/2021, revisado em 21/01/2022, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210880>

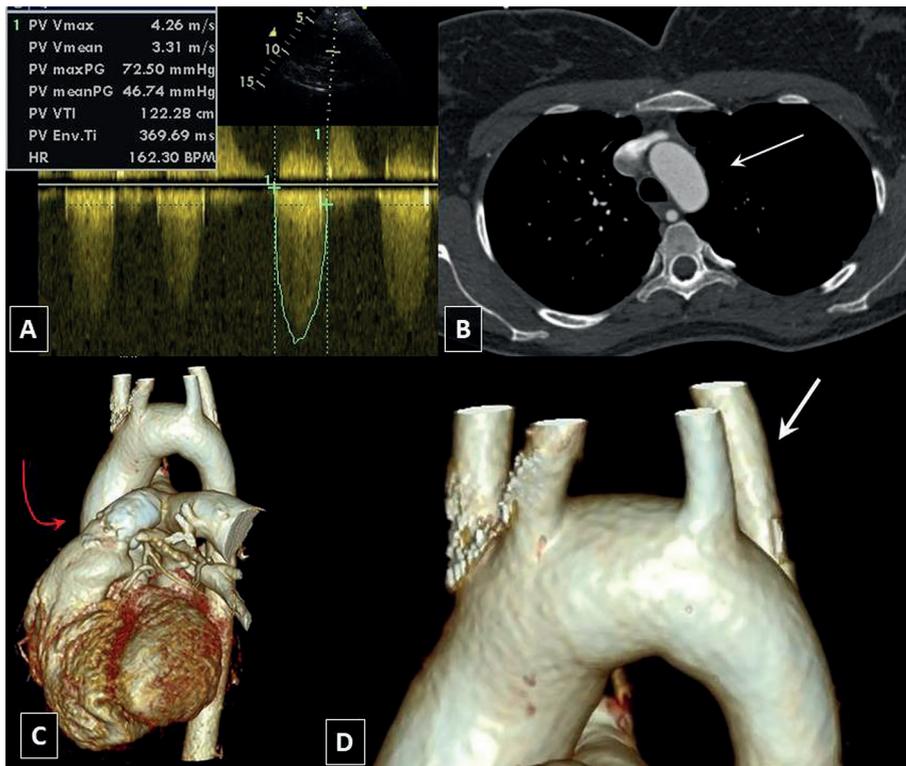


Figura 1 – Paciente 1 A) Ecocardiografia transtorácica, vista do eixo curto paraesternal Gradiente de pressão significativo no homoenxerto pulmonar; B) Tomografia computadorizada cardíaca, plano axial. A seta branca indica o arco aórtico à esquerda; C) Tomografia computadorizada cardíaca. Calcificações visíveis do homoenxerto pulmonar no nível da válvula pulmonar (seta vermelha); D) Ampliação do painel “B” com foco na artéria subclávia direita aberrante (seta branca) que se ramifica a partir do arco aórtico à esquerda.

após nove meses devido a um shunt da esquerda para a direita residual significativo através de um defeito do septo ventricular congênito e da substituição do homoenxerto pulmonar unicúspide por um homoenxerto pulmonar bicúspide. Ele continuou classificado como classe II da NYHA. Seu TTE mais recente mostrou uma RP significativa no homoenxerto (Figuras 2A, B), e um canal de entrada do ventrículo direito aumentado (54 mm) com função sistólica limítrofe do VD (VD S' 9 cm/s). A função sistólica do ventrículo esquerdo não dilatado estava preservada. A TCC e a ressonância magnética cardíaca revelaram AAE (Figura 2C) com ASDA (Figuras 2D, E). Devido à anatomia desfavorável do canal de saída do VD, o paciente não era candidato ao tratamento percutâneo da RP e uma abordagem cirúrgica foi oferecida a ele.

Nem o divertículo de Kommerell nem a compressão esofágica estavam visíveis na TCC desses pacientes.

Nosso relatório acrescenta à literatura muito limitada sobre ASDA em pacientes com ToF e tem pontos muito práticos. Primeiramente, a presença de ASDA pode levar ao diagnóstico errado de ramificações do arco aórtico - especialmente durante cirurgias paliativas de emergência antes de a avaliação detalhada por imagem da ramificação do arco aórtico ser feita. Idhrees et al.⁸ relatou sobre um

paciente com ToF com ASDA, em que a artéria carótida comum direita (ACCD) foi indevidamente identificada como artéria subclávia. Como consequência, o shunt de Blalock-Taussig foi realizado utilizando-se a ACCD. Isso levou à perda do fluxo sanguíneo da ACCD para o cérebro e a convulsões hipóxicas.⁸ Em segundo lugar, a ASDA pode causar compressão traqueobrônquica (em aproximadamente 10% dos pacientes). Vários casos de fístula esofágica e artéria subclávia no estabelecimento da ASDA (e o sangramento intenso do trato digestivo superior que se segue) já foram relatados, especialmente após a manipulação traqueal ou esofágica posterior a cirurgias cardíacas.⁹ Por último, a canulação cardíaca via artéria radial direita e a ASDA subsequente podem ser um desafio. Portanto, o conhecimento da ramificação do arco aórtico é crucial para a cirurgia de shunt de Blalock-Taussig em pacientes com ToF (embora seja raramente realizada atualmente) ou outra DCC cianótica, além de ser importante para qualquer operação cardíaca ou extracardíaca que exija a manipulação traqueal ou esofágica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Michałowski M, Tyczynski P; Obtenção de

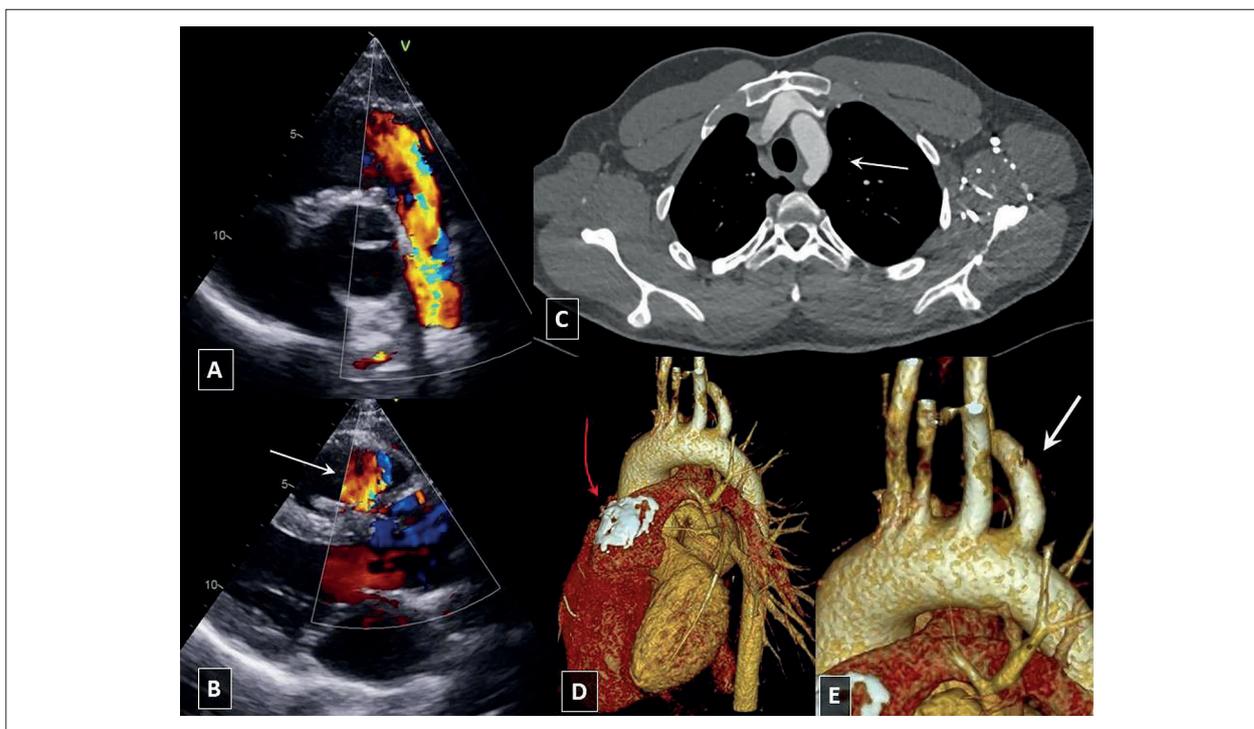


Figura 2 – Paciente 2 A) Ecocardiografia transtorácica, vista do eixo curto paraesternal. Regurgitação significativa no homoenxerto pulmonar; B) Ecocardiografia transtorácica, vista do eixo longo paraesternal. Jato da regurgitação pulmonar significativa visível no canal de saída do ventrículo direito (seta branca); C) Tomografia computadorizada cardíaca, plano axial. A seta branca indica o arco aórtico à esquerda; D) Tomografia computadorizada cardíaca. Calcificações visíveis do homoenxerto pulmonar no nível da válvula pulmonar (seta vermelha). E) Ampliação do painel “D” com foco na artéria subclávia direita aberrante (seta branca) que se ramifica a partir do arco aórtico à esquerda.

dados: Tyczynski P, Lipczynska M, Wójcik A, Michałowska I; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hoffman P, Witkowski A, Michałowska 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.

Referências

- Hanneman K, Newman B, Chan F. Congenital Variants and Anomalies of the Aortic Arch. *Radiographics*. 2017;37(1):32-51. Doi:10.1148/rg.2017160033.
- Plotkin A, Ng B, Han SM, Weaver FA, Ham SW, Bowdish ME, Wilcox AC, Magee GA. Association of aberrant subclavian arteries with aortic pathology and proposed classification system. *J Vasc Surg*. 2020;72(5):1534-43. doi: 10.1016/j.jvs.2020.01.042
- Khan I, Tufail Z, Afridi S, Iqbal M, Khan T, Waheed A. Surgery for Tetralogy of Fallot in Adults: Early Outcomes. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31:300-3. doi: 10.5935/1678-9741.20160063
- Tyczyński P, Michałowska I, Wolny R, Dobrowolski P, Łazarczyk H, Rybicka J, et al. Left aberrant subclavian artery. Systematic study in adult patients. *Int J Cardiol*. 2017;240:183-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.052
- Oswal N, Christov G, Sridharan S, Khambadkone S, Bull C, Sullivan I. Aberrant subclavian artery origin in tetralogy of Fallot with pulmonary stenosis is associated with chromosomal or genetic abnormality. *Cardio Young*. 2014;24(3):478-84. doi: 10.1017/S1047951113000644
- De Luca L, Bergman JJGHM, Tytgat GNJ, Fockens F. EUS imaging of the arteria lusoria: case series and review. *Gastrointest Endoscopy*. 2000;52:670-3. doi: 10.1067/mge.2000.109808
- Nakajima Y, Nishibatake M, Ikeda K, Momma K, Takao A, Terai M, et al. Abnormal development of fourth aortic arch derivatives in the pathogenesis of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*. 1990;11(2):69-71. doi: 10.1007/BF02239564
- Idhrees AM, Cherian VT, Menon S, Mathew T, Baiju S, Jayakaran K. “Classical Blalock-Taussig shunt” gone wrong: Confusing the right common carotid with right subclavian artery. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015;8(3):228-9. doi: 10.4103/0974-2069.164686
- Shires CB, Rohner MJ. Anomalous Right Subclavian Artery Esophageal Fistulae. *Case Rep Vasc Med*. Mar 1 2018;7541904. doi: 10.1155/2018/7541904



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

Relato de Caso de Doença Coronariana e Vascular Não Aterosclerótica: Em Busca de uma Entidade Clínica Rara

Non-Atherosclerotic Coronary and Vascular Disease Case Report: Searching for a Rare Clinical Entity

Gustavo Sá Mendes,¹ António Epifânio Mesquita,² Bruno Rocha,¹ João Abecasis,¹ Sancia Ramos,³ Marisa Trábulo¹

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

Serviço Medicina Interna, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central,² Lisboa – Portugal

Serviço anatomia Patológica, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental,³ Lisboa – Portugal

Introdução

Aqui relatamos um caso desafiador de uma condição sistêmica rara – doença relacionada à imunoglobulina G4 (IgG4-RD) – que se apresentou com uma rara manifestação cardiovascular. A aortite por IgG4-RD está bem documentada na literatura, mas raramente tem sido relacionada ao envolvimento da árvore arterial coronariana.¹ Documentamos IgG4-RD com periarterite coronariana difusa, apresentando-se como insuficiência cardíaca aguda neste caso particular. Apesar da gravidade inicial, o trabalho em equipe multidisciplinar foi a chave para o diagnóstico rápido e o início do tratamento personalizado salvavidas, visando inflamação sistêmica e envolvimento de órgãos autoimunes.

Apresentação do caso

Uma mulher caucasiana de 56 anos deu entrada no pronto-socorro com dor torácica atípica, dispneia, cansaço e ocasionais surtos de dor abdominal durante a semana anterior. Além disso, foram relatadas mialgias proximais intermitentes de membros inferiores, ondas de calor cervicais, xerostomia e xerofalmita. A paciente estava afebril, normotensa com taquicardia sinusal (113 batimentos/min) e taquipneia. Ao exame físico notava-se galope S3 e sinais de congestão pulmonar (ausência de edema periférico). A história médica pregressa era notável por rinite alérgica, emagrecimento (40 Kg, 151 cm) e uso continuado de tabaco (27 maços-ano). Há cinco anos, a paciente apresentava câibras persistentes em membros inferiores há 5 meses, com estudo ultrassonográfico Doppler arterial sem alterações, tratada com terapia não esteroideal.

A investigação diagnóstica na emergência revelou níveis ligeiramente elevados de troponina T de alta sensibilidade

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana; Imunoglobulina G4; Aortite; Imagem Multimodal/métodos; Inflamação; Insuficiência Cardíaca; Disfunção Ventricular Esquerda; Diagnóstico por Imagem/métodos

Correspondência: Gustavo Sá Mendes •

Hospital de Santa Cruz Biblioteca – Cardiologia - Av. Prof. Dr. Reinaldo dos Santos Hospital Santa Cruz- Piso 5 Lisboa, Carnaxide 2790-134 – Portugal
E-mail: gustavo.samendes@gmail.com

Artigo recebido em 23/08/2021, revisado em 03/01/2022, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210722>

(73 ng/mL), níveis aumentados de peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (NT-proBNP) (3485 pg/mL), bem como uma ligeira elevação da creatina quinase. O eletrocardiograma mostrou extrasístoles ventriculares e alterações inespecíficas da repolarização. A ecocardiografia transtorácica (ETT) foi notável por disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo (VE) (fração de ejeção do VE [FEVE] <30%) com hipocinesia global, padrão de enchimento restritivo e regurgitação valvar aórtica moderada (Vídeo 1).

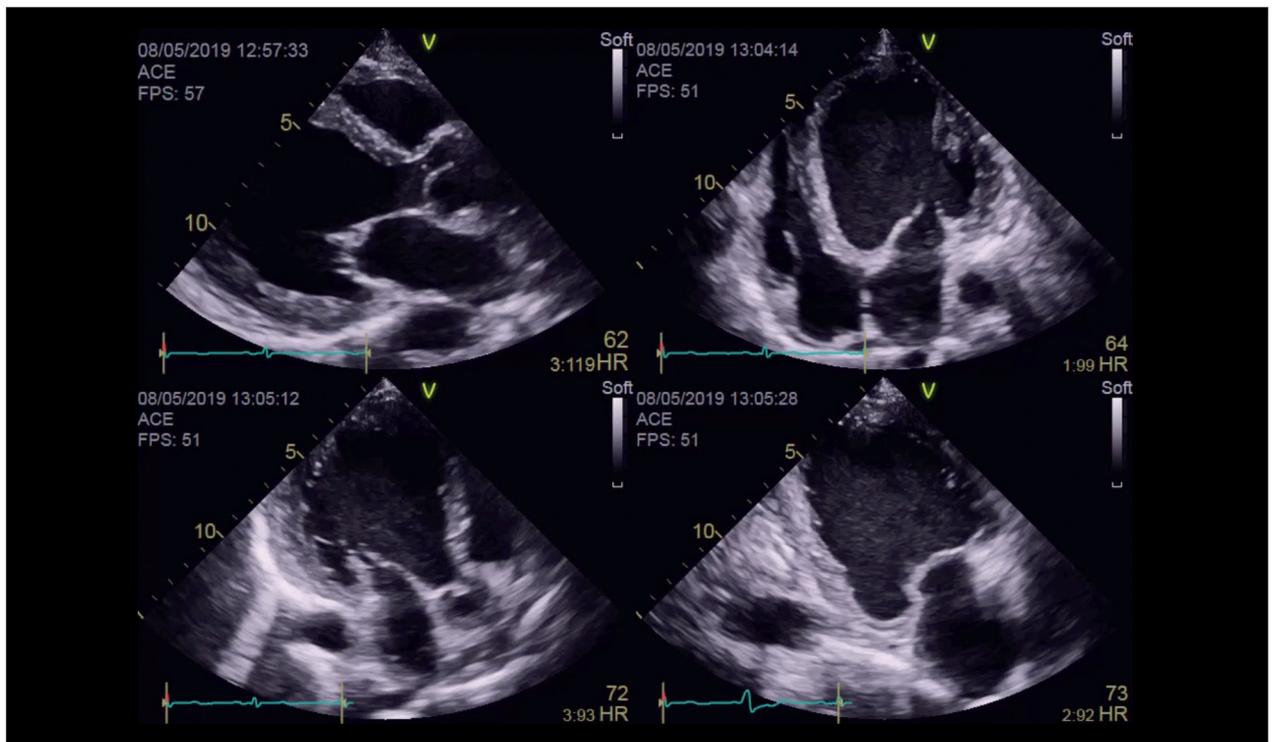
Para excluir doença arterial coronariana e investigar dor abdominal persistente, foi realizada angiotomografia computadorizada (TC) toracoabdominal. Embora não tenha sido observado cálcio na artéria coronária, foi documentada infiltração fibrolipídica difusa da artéria coronária, além de aneurisma proximal da descendente anterior esquerda (DAE) e suboclusão distal da DA. Foi identificada dilatação da aorta ascendente (42 mm) com espessamento concêntrico homogêneo da parede de baixa densidade e aneurisma de aorta abdominal (47 mm) com trombo mural (Figura 1). A angiografia coronária confirmou resultados de Angio TC (doença intermediária difusa com leito distal fino), revascularização não amenizável.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) diagnosticou disfunção do VE com dilatação grave (FEVE 21%; índice de volume diastólico final do VE: 229mL/m²) e realce tardio subendocárdico difuso por gadolínio. As sequências ponderadas em T2 não mostraram edema miocárdico, embora um sinal hiperintenso ao nível da parede da raiz da aorta (Vídeo 2; Figura 2).

Dada a doença polivascular difusa e a alta suspeita de etiologia não aterosclerótica, foi realizada extensa investigação diagnóstica. Os painéis de investigação de doenças infecciosas e imunológicas (sífilis, citomegalovírus, vírus da hepatite B e C, vírus Epstein Barr, complemento, crioglobulinas, antinucleares, SCL70, Jo1; anticorpos anti-GBM, ECA e lúpus) estavam todos dentro da normalidade, exceto para uma alta velocidade de hemossedimentação (VHS) e hipergamaglobulinemia policlonal. Notavelmente, os níveis séricos de IgG4 aumentaram (1100 mg/L: valor de referência < 291 mg/L).

Um estudo de imagem adicional com tomografia por emissão de pósitrons (PET) - TC mostrou intensa atividade do traçador sobre a aorta ascendente proximal e infrarenal (Figura 3A).

Em relação à história prévia de rinite alérgica, foi realizada biópsia da mucosa nasal encontrando denso infiltrado linfocitário e discreto aumento de plasmócitos da lâmina própria (CD138+), muitos deles positivos para IgG4+ (razão



Vídeo 1 – Ecocardiograma transtorácico na avaliação inicial: dilatação grave do VE (219ml/m²) com função do VE deprimida (FEVE 25% PAS; strain longitudinal global -8,1%) devido à hipocinesia difusa e global.

Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2022/11903/2021-0722_CC_video-1.mp4

IgG4+/IgG+ de 0-40% e um número indeterminado de células IgG4+/HPF (Figura 4). Diante de todo o exposto, suspeitou-se do diagnóstico de IgG4-RD quando consideramos os critérios EULAR (Tabela 1).¹

Dessa forma, o paciente foi iniciado com corticoterapia em altas doses (1000 mg de metilprednisolona nos primeiros 3 dias, seguido de 1mg/kg/dia por 2 meses com redução gradual depois) somada a 6 ciclos de infusão de ciclofosfamida e administração subcutânea de metotrexato. Foram iniciados medicamentos modificadores da doença da insuficiência cardíaca e o paciente foi encaminhado ao nosso centro de reabilitação cardíaca. A angio-TC repetida na alta (15 dias após o início do tratamento direcionado) mostrou uma redução significativa no espessamento da parede aórtica (10 a 5 mm) (Figura 1B).

No seguimento de um ano, houve melhora da capacidade funcional, avaliada pela classe NYHA e valor de pico V02 (13,8 a 19,9 ml/kg/min), redução nos níveis de NT-proBNP (5260 a 2052 pg/mL) e sinais de remodelação cardíaca reversa (nomeadamente melhoria da FEVE de 30 para 40%). Além disso, houve declínio progressivo dos marcadores de doença inflamatória para valores normais (IgG4 1100 a 83 mg/dl, VHS 42 a 10 mm/h) e resolução completa da atividade metabólica anormal na reavaliação do PET CT (Figura 3B).

Discussão

A IgG4-RD é uma condição fibroinflamatória imunomediada de múltiplos órgãos caracterizada

por infiltração tecidual difusa de plasmócitos IgG4 positivos, fibrose estoriforme, flebite obliterativa e aumento de IgG sérica.^{1,2} Este caso descreve uma apresentação anedótica e complexa com aortite e arterite coronária concomitante. A arterite crônica é uma apresentação típica de IgG4-RD envolvendo as grandes e, menos frequentemente, as artérias de médio calibre.^{3,4} A doença arterial coronariana é raramente relatada e, até onde sabemos, este é o único relato de caso em que a insuficiência cardíaca aguda foi o gatilho para a investigação inicial.^{5,6}

Os autores afirmam que a origem não aterosclerótica, neste caso, foi suspeitada pela ausência de cálcio coronariano (escore de cálcio 0) – demonstrando o alto valor preditivo negativo para doença calcificada/aterosclerótica clássica; a presença de doença difusa na coronariografia com apenas lesões intermediárias e suboclusão muito distal da DA não explica as alterações cinéticas difusas no ecocardiograma e na RMC. Além disso, contra uma origem aterosclerótica, há LGE subendocárdico difuso na RMC em vez de segmentar. Além disso, a história clínica florida deste caso é mais bem explicada por uma doença multissistêmica, apesar de uma etiologia tipicamente não aterosclerótica.

A imagem multimodal aliada à assinatura inflamatória foi essencial para esse desafio diagnóstico e terapêutico. Técnicas de imagem cardiovascular, como ETT, angio-TC, PET-CT e RMC, foram usadas com sucesso para detecção de doenças, avaliação de sintomas e monitoramento.

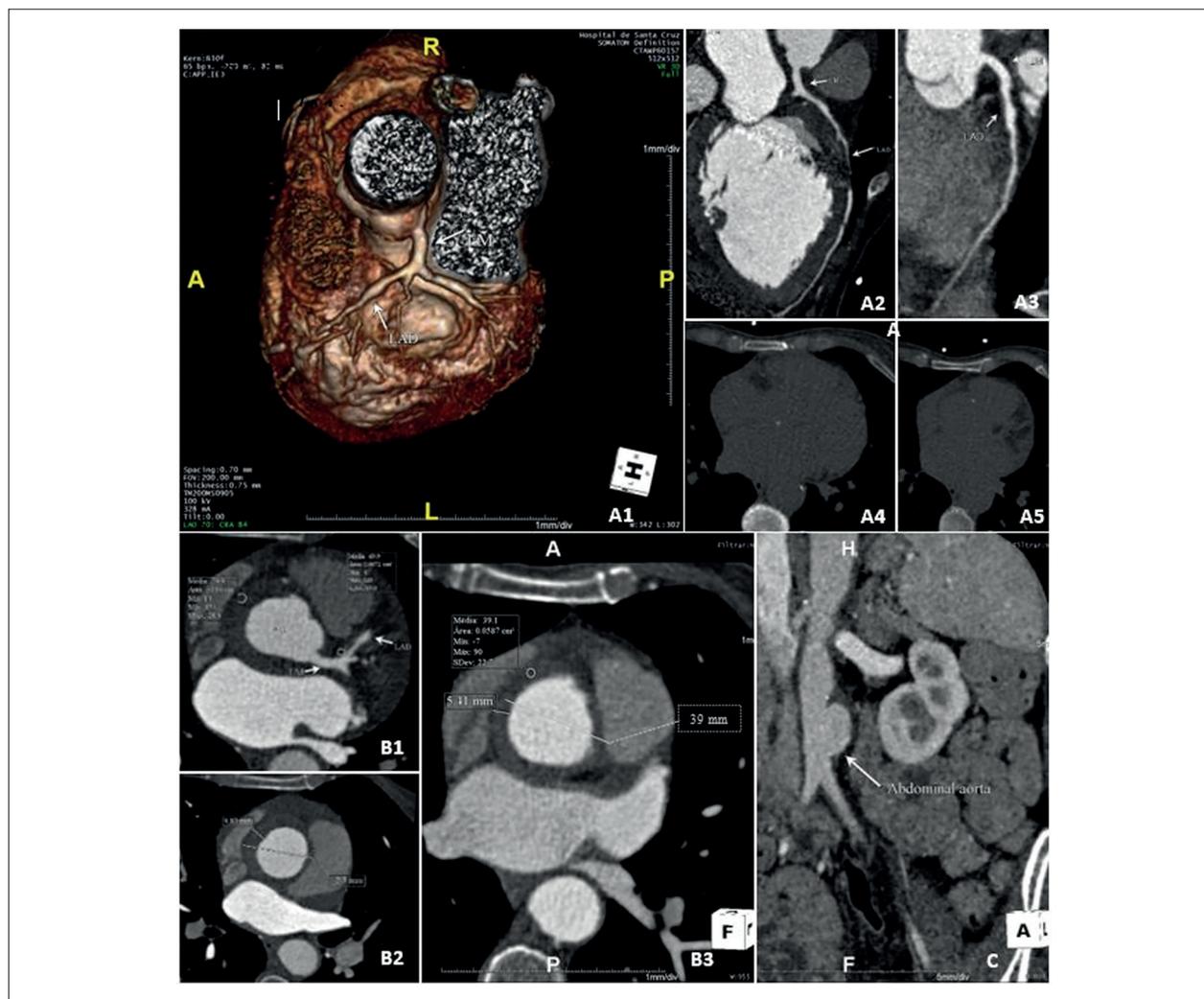
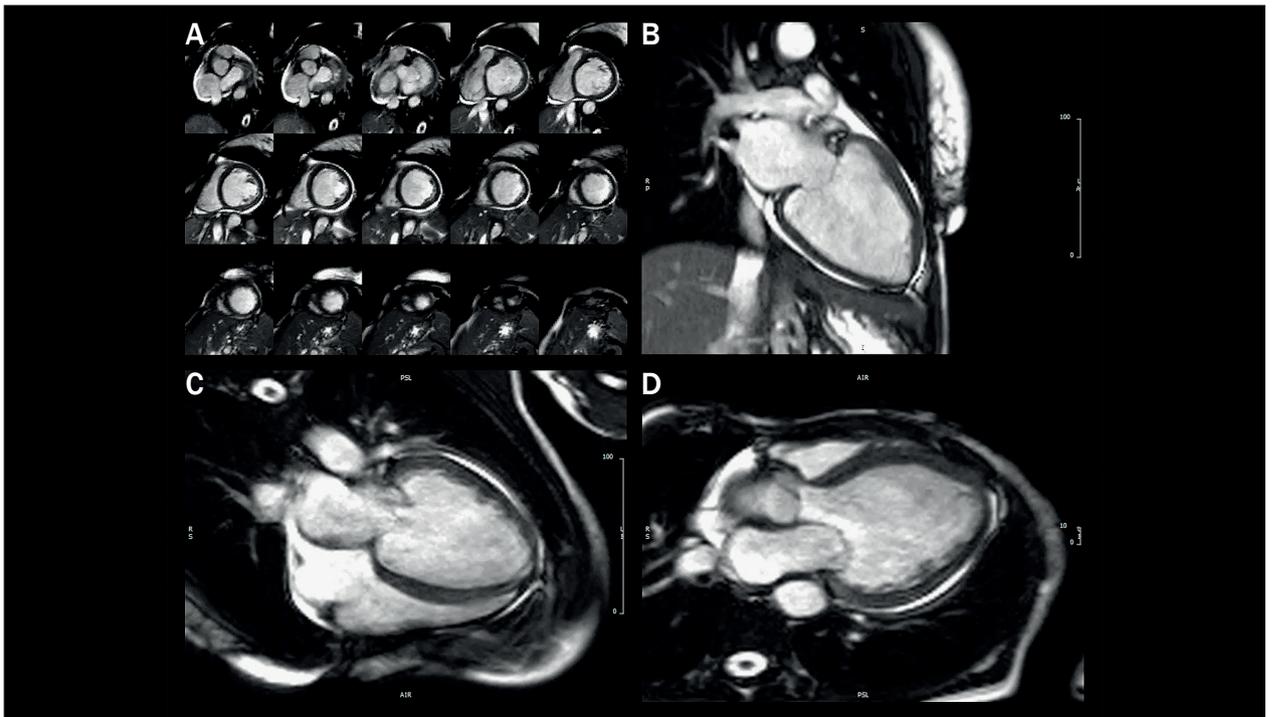


Figura 1 – Angio-TC cardíaca. Painel A: Infiltração fibrolipídica difusa da artéria coronária, além de aneurisma proximal da descendente anterior esquerda (LAD) (Painéis A1 e A2) e suboclusão da DA do leito distal (painel A3). A densidade de infiltração da parede da artéria coronária é semelhante à densidade da parede da aorta (painel B1). Os painéis A4 e A5 não mostraram cálcio nas artérias coronárias. Painel B: Painel B1 e B2 - avaliação inicial: espessamento homogêneo de 10mm de baixa densidade (~70 unidades Hounsfield [HU]) da parede aórtica, sem aumento de densidade após injeção de contraste. Painel B3 - 15 dias após início do tratamento direcionado: redução do espessamento da parede parietal (10mm a 5mm), do diâmetro máximo da raiz aórtica (43mm a 39mm) e da densidade da parede parietal antes da injeção de contraste (para 40 HU). Painel C: Angio-TC abdominal mostrou aneurisma de aorta abdominal (47mm) com trombo mural antes do tratamento.

Enquanto a VHS e a hipergamaglobulinemia policlonal levantaram a suspeita de uma possível vasculite, o espessamento da parede aórtica e a doença arterial coronariana não aterosclerótica foram primordiais para orientar a investigação para uma etiologia que não fosse a aterosclerose clássica. PET-CT confirmou a inflamação periarterial e coronária ativa. Além disso, forneceu pistas para correlação clínica, ou seja, explosões de dor abdominal, mialgia proximal dos membros inferiores e ondas de calor cervicais (como observado pela atividade metabólica/inflamatória difusa de todo o corpo). De acordo com um grande estudo retrospectivo, a imagem PET-CT pode ser a única modalidade de imagem útil para avaliar a resposta ao tratamento durante o seguimento,^{7,8} no entanto, também repetimos a angio-TC demonstrando uma

melhora significativa da aortite. Devido à sua capacidade de realizar avaliação funcional e caracterização tecidual, a RMC permite a avaliação simultânea da atividade da doença e repercussões específicas na função do VE na presença de arterite coronariana.

Uma equipe multidisciplinar (Cardiologia, Reumatologia, Medicina Nuclear e Patologia) foi de extrema importância na investigação da multiplicidade de envolvimento de órgãos e chave para o diagnóstico de IgG4-RD. Após descartar o diagnóstico mais frequente, a equipe multidisciplinar, com base em todos os achados clínicos e laboratoriais, decide assumir a doença relacionada à IgG4. Embora a biópsia não tenha sido totalmente patológica, ela foi realizada em local não ativamente afetado neste momento (mas na história médica prévia); optamos por não realizar



Video 2 – Ressonância magnética cardíaca: A) Cine Eixo Curto SSFP; B) Visão de 2 câmaras do SSFP; C) Visão de 4 câmaras do SSFP; D) SSFP Visão do eixo longo. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com dilatação grave do VE.

Links: A) http://abccardiol.org/supplementary-material/2022/11903/2021-0722_CC_video-2A.mp4
B) http://abccardiol.org/supplementary-material/2022/11903/2021-0722_CC_video-2B.mp4
C) http://abccardiol.org/supplementary-material/2022/11903/2021-0722_CC_video-2C.mp4
D) http://abccardiol.org/supplementary-material/2022/11903/2021-0722_CC_video-2D.mp4

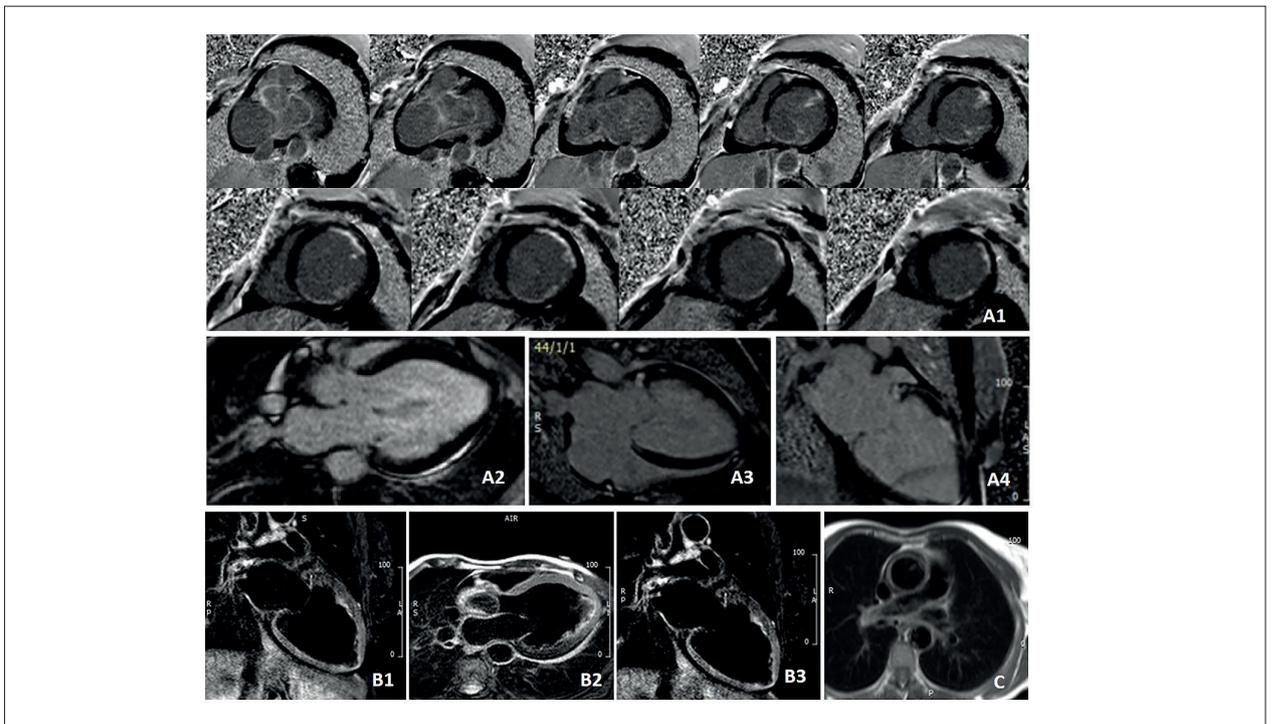


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca: A) Sequência escura de realce tardio com gadolínio, mostrando realce tardio difuso não transmural, confirmando cicatriz isquêmica subendocárdica em múltiplos territórios arteriais; B) A sequência T2-W revelou ausência de edema miocárdico (confirmado com mapeamento T2 normal) com edema de parede aórtica, percebido como hipersinal (ponta de seta); C) Sequência T2-STIR suportando o espessamento da parede aórtica.

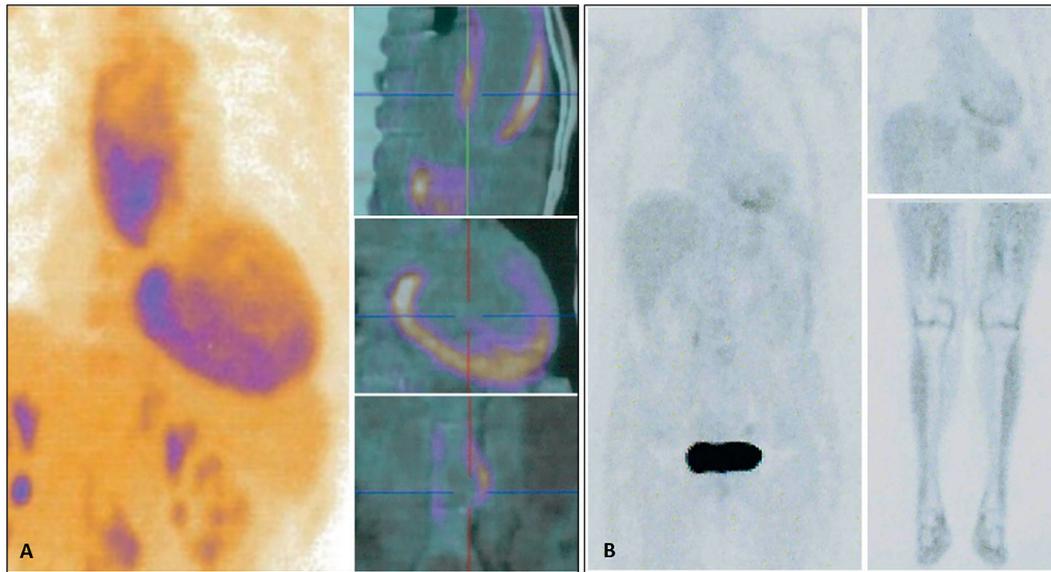


Figura 3 – Paineis A e B – PET-CT (Fluorodesoxiglicose) com alta atividade metabólica na aorta ascendente e infrarrenal (*). Ligeira atividade difusa no miocárdio (ponta de seta). Este estudo de imagem também foi notável pelo metabolismo anormal nas carótidas e no eixo arterial dos membros inferiores (possivelmente explicando a sensação de calor no pescoço e as mialgias). Painel B – PET-CT de corpo inteiro (Fluorodesoxiglicose) após um ano de tratamento: resolução completa com atividade metabólica normal no miocárdio, aorta ascendente e infrarrenal, carótidas e eixo dos membros inferiores.

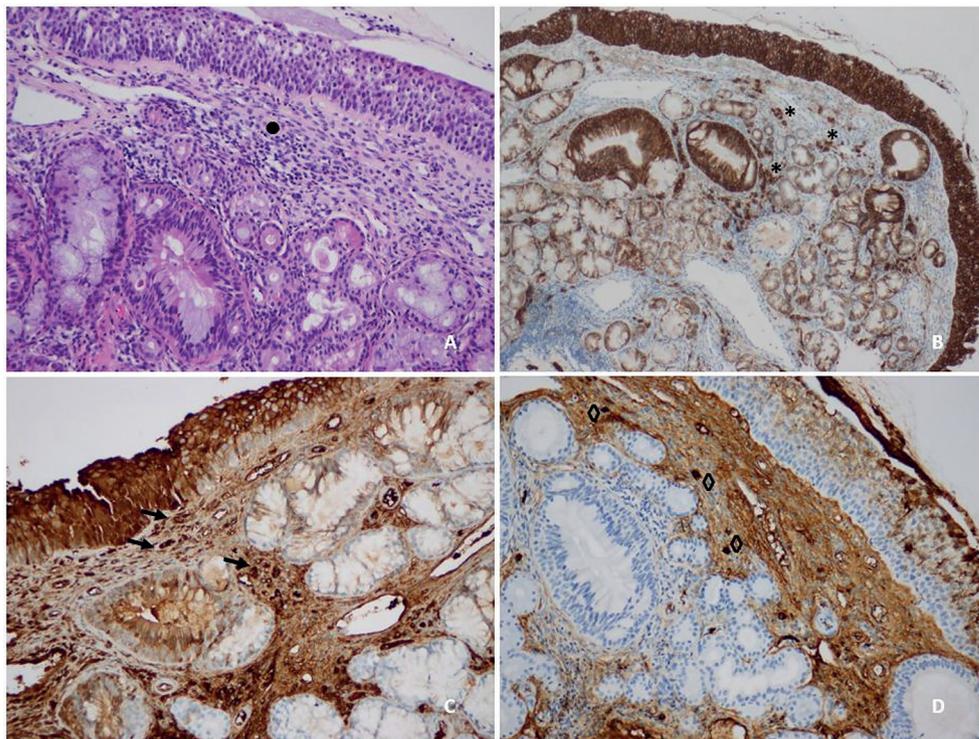


Figura 4 – Biópsia da mucosa nasal: Painel A- HE x20: infiltrado linfoplasmocitário difuso e denso (*); Painel B- CD138 x20: população plasmocítica (*); Painel C-IgG x40: infiltrado de células IgG (ponta de seta); Painel D- IgG4 x40, revelando a supopopulação de células IgG4 (*). A biópsia foi em sua maioria pouco informativa e não apresentou um denso infiltrado linfocitário, destacando o envolvimento heterogêneo de órgãos característico de IgG4-RD. Apesar disso, houve um leve aumento de plasmócitos da lâmina própria (CD138+); muitos foram positivos para IgG e mesmo com um infiltrado inflamatório tão escasso, foi calculada uma razão IgG4+/IgG+ de 23,1%. Isso se encaixa nos critérios EULAR: proporção IgG4+/IgG+ de 0-40% e um número indeterminado de células IgG4+/HPF.

Tabela 1 – Critérios EULAR para doença relacionada a IgG4

Critério de entrada	
Envolvimento clínico ou radiológico característico* de um órgão típico (por exemplo, pâncreas, glândulas salivares, ductos biliares, órbitas, rim, pulmão, aorta, retroperitônio, paquimeninges ou glândula tireoide).	
OU	
Evidência patológica de processo inflamatório acompanhado por infiltrado linfoplasmocitário de etiologia incerta em um desses mesmos órgãos.	
Critério de inclusão	Pontos
Histopatologia	
Biópsia não informativa	0
Infiltrado linfocítico denso	+4
Infiltrado linfocítico denso e flebite obliterativa	+6
Infiltrado linfocítico denso e fibrose estoriforme com ou sem flebite obliterativa	+13
Imunocoloração	
- IgG4+: a proporção de IgG+ é de 0–40% ou indeterminada, e o número de células IgG4+/HPF é de 0–9.	0
- IgG4+: a proporção de IgG+ é $\geq 41\%$, e o número de células IgG4+/HPF é 0–9 ou indeterminado;	+7
- IgG4+: a proporção de IgG+ é de 0–40% e o número de células IgG4+/HPF é ≥ 10 ou indeterminado.**	+7
- IgG4+: a proporção de IgG+ é de 41 a 70% e o número de células IgG4+/HPF é ≥ 10	+14
- IgG4+: a proporção de IgG+ é $\geq 71\%$ e o número de células IgG4+/HPF é 10–50.	+14
- IgG4+: a proporção de IgG+ é $\geq 71\%$, e o número de células IgG4+/HPF é ≥ 51 .	+16
Concentração sérica de IgG4	
Normal ou não verificado	0
> Normal, mas <2x limite superior do normal	+4
2–5x limite superior do normal	+6
>5x limite superior do normal	+11
Glândulas lacrimais, parótidas, sublinguais e submandibulares bilaterais	
Nenhum conjunto de glândulas envolvidas	0
Um conjunto de glândulas envolvidas	+6
Dois ou mais conjuntos de glândulas envolvidas	+14
Peito	
Não verificado, ou nenhum dos itens listados está presente	0
Espessamento peribroncovascular e septal	+4
Tecido mole semelhante a uma faixa paravertebral no tórax	+10
Pâncreas e árvore biliar	
Não verificado ou nenhum dos itens listados está presente	0
Aumento difuso do pâncreas (perda de lobulações)	+8
Aumento difuso do pâncreas e borda em forma de cápsula com realce diminuído	+11
Pâncreas (qualquer uma das opções acima) e envolvimento da árvore biliar	+19
Rim	
Não verificado ou nenhum dos itens listados está presente	0
Hipocomplementemia	+6
Espessamento da pelve renal/tecido mole	+8
Áreas de baixa densidade do córtex renal bilateral	+1
Retroperitônio	
Não verificado, ou nenhum dos itens listados está presente	0
Espessamento difuso da parede da aorta abdominal	+4
Tecido mole circunferencial ou anterolateral ao redor da aorta infrarrenal ou artérias ilíacas	+8

Se os critérios de entrada forem atendidos, o caso atende aos critérios de classificação para IgG4-RD e o total de pontos dos critérios de inclusão é ≥ 20 . É importante notar que apenas o item de maior peso em cada domínio é pontuado. * Refere-se ao aumento ou massa semelhante a tumor em um órgão afetado, exceto no seguinte: 1) os ductos biliares, onde o estreitamento tende a ocorrer; 2) a aorta, onde é típico o espessamento da parede ou dilatação aneurismática; e 3) os pulmões, onde é comum o espessamento dos feixes broncovasculares. ** "Indeterminado" refere-se a uma situação em que o patologista não pode quantificar claramente o número de células coradas positivamente dentro de um infiltrado, mas ainda pode verificar se o número de células é de pelo menos 10/campo de alta potência (HPF). Por muitas razões, na maioria das vezes sobre a qualidade da imunocoloração.

biópsia aórtica ou miocárdica na fase aguda e instável com riscos potencialmente maiores. Embora não tenhamos um diagnóstico confirmador de envolvimento glandular, a reumatologia, essencial neste caso, considera bastante típico o envolvimento de glândulas salivares e xerofthalmia.

O bloqueio neuro-hormonal com agentes modificadores da doença é essencial para melhorar a sobrevivência em pacientes com Insuficiência Cardíaca e reduzir a FEVE. De acordo com o Consenso Internacional sobre o tratamento de IgG4-RD, os glicocorticoides são os agentes de primeira linha para indução da remissão,⁹ mesmo nos estágios fibróticos avançados.¹⁰ As lesões cardiovasculares relacionadas à IgG4 geralmente requerem doses mais altas de corticosteroides,^{11,12} muitas vezes melhorando as lesões inflamatórias na TC ou PET.⁷ Este caso foi ainda mais complicado pelo efeito mineralocorticoide derivado dos corticosteroides, que pode facilitar a descompensação da Insuficiência Cardíaca. Embora dados observacionais possam apoiar essa abordagem, o tratamento inicial com combinação de imunossupressores permanece controverso.¹³ A ciclofosfamida demonstrou ter bons resultados a longo prazo e menores taxas de recaída.¹⁴ Da mesma maneira, rituximabe também foi sugerido para ter efeitos benéficos no IGG4-RD, mas reduziu severamente os sintomas de FEVE e Insuficiência Cardíaca e tuberculose latente, contraindicando seu uso em nosso caso. Diferentemente do caso publicado anteriormente envolvendo artérias coronárias,⁵ na discussão multidisciplinar, consideramos que a aspirina não teve nenhum papel nesse tipo de acometimento arterial e aumentou o risco de sangramento devido ao tratamento contínuo com esteroides.

Relatamos um caso desafiador de IgG4-RD apresentando insuficiência cardíaca aguda consequente a arterite coronariana

e aortite, com tratamento conservador bem-sucedido, em vez de cirurgia de revascularização miocárdica invasiva como estratégia inicial.⁶ Além de ser notável por sua rara apresentação, este caso destaca o papel da multimodalidade de imagem e da investigação multidisciplinar como peças-chave no estabelecimento correto de um diagnóstico e na facilitação de um plano de tratamento personalizado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Mendes GJAS, Mesquita AE, Ramos S, Trabulo M; obtenção de dados: Mendes GJAS, Mesquita AE, Trabulo M; redação do manuscrito: Mendes GJAS, Mesquita AE, Rocha B; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mendes GJAS, Mesquita AE, Rocha B, Ramos S, Trabulo M.

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

- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. Os critérios de classificação do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2019 para doenças relacionadas a IgG4. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):7–19. doi: 10.1002/art.41120.
- Pedra JH. Doença relacionada a IgG4: nomenclatura, características clínicas e tratamento. *Semin Diag Pathol.* 2012 novembro;29(4):177-90. doi: 10.1053/j.semdp.2012.08.002. PMID: 23068296;
- Vaglio A, Pipitone N, Salvarani C. Periorlite crônica: uma vasculite de grandes vasos? *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):1-6. doi:10.1097/BOR.0b013e328341137d.
- Peng L, Zhang P, Li J, Liu Z, Lu H, Zhu L, et al. Aortite/periaortite e periarterite relacionadas a IgG4: Um espectro distinto de doença relacionada a IgG4. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):1–11. doi: 10.1186/s13075-020-02197-w.
- de la Fuente J, Bird J. Coronary Arteritis in IgG4-Related Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2156. doi: 10.1056/NEJMicm1809588.
- Tran MN, Langguth D, Hart C, Heiner M, Raftar A, Fleming SJ, et al. Doença sistêmica relacionada a IgG4 com arterite e aortite coronariana, causando isquemia coronariana crítica recorrente. *Int J Cardiol.* 2015;201:33–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.014>
- Oyama-Manabe N, Yabusaki S, Manabe O, Kato F, Kanno-Okada H, Kudo K. Doença cardiovascular relacionada a IgG4 da aorta para as artérias coronárias: TC com multidetectores e PET/TC. *Radiographics.* 2018;38(7):1934–48. doi: 10.1148/rg.2018180049.
- Ebbo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, et al. Utilidade da tomografia por emissão de pósitrons de 2-[18F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose/computadotomografia para estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento na doença relacionada a IgG4: Um estudo multicêntrico retrospectivo. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(1):86–96. doi: 10.1002/acr.22058.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. Declaração de orientação de consenso internacional sobre o manejo e tratamento de doenças relacionadas a IgG4. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688–99. doi: 10.1002/art.39132.
- Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako L, et al. Resultados a longo prazo da pancreatite autoimune: Uma análise multicêntrica e internacional. *Gut.* 2013;62(12):1771–6. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303617.
- Tajima M, Nagai R, Hiroi Y. Distúrbios cardiovasculares relacionados a IgG4. *Int Heart J.* 2014;55(4):287–95. doi: 10.1536/ihj.13-321.
- Tajima M, Hiroi Y, Takazawa Y, Muraoka H, Iwata H, Yamashita H, et al. Múltiplos aneurismas sistêmicos relacionados à imunoglobulina G4 e ruptura do aneurisma esplênico durante a terapia com esteróides. *Hum Pathol.* 2014 Jan;45(1):175-9. doi: 10.1016/j.humpath.2013.07.035.

13. Wang L, Zhang P, Wang M, Feng R, Lai Y, Peng L, et al. Falha na indução da remissão por glicocorticóides isoladamente ou em combinação com agentes imunossupressores na doença relacionada a IgG4: Um estudo prospectivo de 215 pacientes. *Artrite Res Ther.* 2018;20(1):1–12.
14. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, et al. Eficácia do tratamento com ciclofosfamida para doença relacionada à imunoglobulina G4 com adição de glicocorticóides. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–8. doi: 10.1038/s41598-017-06520-5



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

Diretrizes, Posicionamentos e Normatizações: Documentos de Auxílio à Prática Médica

Guidelines, Position Statements, and Standardizations: Documents to Assist Medical Practice

Antônio Carlos Sobral Sousa,¹ Harry Corrêa-Filho,^{2,3} Bruno Nascimento,⁴ Aurora Castro Issa,⁵ Marcelo Luiz Campos Vieira,^{6,7} Brivaldo Markman-Filho⁸

Universidade Federal de Sergipe – UFS,¹ Aracaju, SE – Brasil

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina,² São José, SC – Brasil

Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL,³ Palhoça, SC – Brasil

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,⁴ Belo Horizonte, MG – Brasil

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

Universidade de São Paulo Instituto do Coração,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁷ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de Pernambuco,⁸ Recife, PE – Brasil

O ato médico, que deve ser compartilhado, é fundamentado em dois pilares, o intelectual, incapaz de ser padronizado, porque depende da capacidade cognitiva do profissional na tomada da decisão e o técnico que depende da formação, aperfeiçoamento e atualizações, podendo, portanto, ser regulado por diretrizes de prática clínica (DPC). Estas constituem ferramentas importantes, especialmente em uma área tão complexa e em rápida mudança como a cardiologia, objetivando: melhorar a qualidade do atendimento, baseado na melhor evidência disponível e reduzir a disparidade de condutas para o mesmo tipo de situação clínica.^{1,2}

Ressaltando-se que a sua aderência varia muito, e que alguns médicos têm preocupações de que estes instrumentos caracterizem uma rígida ou simplificada prática da medicina.³ Portanto, a implementação apropriada de DPC constitui grande interesse para organizações nacionais, sociedades profissionais, prestadores de cuidados à saúde, responsáveis políticos, judicialização da Medicina, pacientes e o público em geral. Dada a importância do tema, várias ferramentas têm sido desenvolvidas para avaliar a credibilidade das diretrizes existentes,⁴ bem como orientações passo a passo para a concretização de um documento prático e confiável.⁵

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) tem publicado, sistematicamente, desde 1992, diretrizes sobre os temas mais relevantes da especialidade.⁶ Todavia, tem sido registrado falta de discernimento de três conceitos importantes,⁷ nesta pretensão, por parte dos departamentos que compõem a SBC: a) diretriz é

o termo que deve ser reservado para o documento que sumariza, formalmente, evidências nas áreas de diagnóstico e terapêutica de patologias; b) posicionamento (ou orientação clínica), que deve ser utilizado para impressos oficiais que fornecem aconselhamento especializado sobre desafios na condução de pacientes e, c) normatização (ou comunicação), que, por sua vez, deve ser empregado para os manuscritos que informam a metodologia laboratorial e definições de desfecho clínico.

Torna-se imperativo que os documentos emitidos pela SBC se apresentem com titulação e fundamentação adequadas para que seja evitada, por parte do leitor, confusão na diferenciação dos termos e, conseqüentemente, desinteresse na leitura dos mesmos.

Portanto, o objetivo principal desta publicação é o de estabelecer de forma simplificada e objetiva o significado destas terminologias, visando padronizar a emissão de diretrizes, comunicações e orientações por parte da SBC.

Diretrizes de prática clínica

As DPC são constituídas de afirmações sistematicamente desenvolvidas e são projetadas para apoiar os processos de tomada de decisão na assistência ao paciente, em condições específicas.⁸ Ao contrário de um documento de orientação, uma diretriz aborda um tópico em que há evidências de moderada a alta qualidade, geralmente provenientes de ensaios randomizados com número satisfatório de integrantes, para possibilitar as práticas clínicas mais adequadas.

Na sua elaboração é utilizado um processo para resumir as evidências e fornecer um método padronizado para expressar os graus de recomendações com os seus respectivos níveis de evidências. Para que a diretriz seja confiável, é prudente que sejam observados os seguintes critérios: a) ser baseada em revisões sistemáticas da literatura; b) ser desenvolvida por um painel multidisciplinar e experiente de especialistas; c) considerar os valores e preferências dos pacientes, assim como os seus subgrupos; d) ser baseada em um processo explícito e transparente que minimiza distorções, vieses e conflitos de interesse;

Palavras-chave

Guia de Prática Clínica; Guia; Doenças Cardiovasculares

Correspondência: Brivaldo Markman-Filho •

Universidade Federal de Pernambuco – Av. Prof. Moraes Rego, s/n.

CEP 50740-900, Recife, PE – Brasil

E-mail: brivaldomarkman@uol.com.br

Artigo recebido em 18/01/2022, revisado em 08/04/2022,

aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220001>

e) fornecer uma explicação clara das relações entre as opções de cuidados alternativos e desfechos clínicos e, f) ser atualizada quando novas importantes evidências justificarem modificações de recomendações.⁹

As diretrizes podem melhorar desfechos clínicos, todavia, elas apresentam adesões variáveis.¹⁰ Elas raramente abordam prática médica onde as evidências são escassas. Portanto, torna-se necessária a utilização de estratégias inovadoras para facilitar a disseminação desses documentos. Vale ressaltar que as DPC não são livros de receitas, já que a maioria destes documentos apresenta limitações em sua disponibilidade e aplicabilidade no contexto do nível de evidência das recomendações, já que apenas uma pequena percentagem está embasada em estudos clínicos randomizados.¹¹ Consequentemente, se faz necessária a atualização frequente destas diretrizes para a incorporação de evidências mais robustas que eventualmente surgirem.

Documento de posicionamento

Estes documentos visam abordar um determinado tópico (diagnóstico, terapêutico ou laboratorial) de reconhecido interesse clínico, para o qual não existem (ou é improvável que venha a acontecer) evidências de qualidade substancial, notadamente aquelas oriundas de ensaios clínicos randomizados. Tais documentos são complementares às diretrizes e são elaborados por uma equipe de profissionais com experiência estabelecida no tema.

Como exemplo, poderíamos citar o uso dos anticoagulantes diretos em pacientes gestantes.¹¹ Em geral, as orientações contidas nestes documentos permanecem ancoradas nas melhores evidências disponíveis; todavia, incorporam, frequentemente, a opinião pessoal dos especialistas.

Documento de normatização

Estes dispositivos diferem dos acima relacionados uma vez que abordam tópicos primariamente direcionados para a padronização de práticas clínicas, laboratoriais e de metodologias de pesquisa. Como exemplo, poderíamos citar a comunicação do Subcomitê de Controle de Anticoagulação da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia para medir a atividade anticoagulante dos

inibidores do fator Xa.¹² Portanto, trata-se de ferramenta útil à disposição dos departamentos da SBC.

Concluindo, o movimento em direção aos cuidados de saúde baseados em evidências vem ganhando terreno rapidamente nos últimos anos, motivado por clínicos, políticos e gestores, preocupados com a qualidade, consistência e custos da assistência médica.

Assim, os documentos acima mencionados, baseados nas melhores práticas padronizadas, desde que redigidos de forma prática e objetiva, podem ser capazes de promover melhorias na qualidade e consistência dos cuidados com a saúde. Garantir a aplicabilidade e a implementação dessas recomendações dependerá da aceitabilidade do paciente, da disponibilidade do procedimento, da experiência necessária no contexto específico, além do seu impacto quando colocadas em prática.¹³

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Sousa AC, Markman-Filho B; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Sousa AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sousa AC, Corrêa-Filho H, Nascimento B, Issa AC, Vieira MLC, Markman-Filho B.

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. Murad MH. Clinical Practice Guidelines: A Primer on Development and Dissemination. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):423-33. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.01.001.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. 2nd ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
3. Mahtta D, Rodriguez F, Jneid H, Levine GN, Virani SS. Improving Adherence to Cardiovascular Guidelines: Realistic Transition from Paper to Patient. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18(1):41-51. doi: 10.1080/14779072.2020.1717335.
4. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P, et al. Guidelines International Network: Toward international Standards for Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med.* 2012;156(7):525-31. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00009.
5. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: Systematic Development of a Comprehensive Checklist for a Successful Guideline Enterprise. *CMAJ.* 2014;186(3):E123-42. doi: 10.1503/cmaj.131237.
6. Afíune Neto A, Zago AJ, Barreto ACP, Guimarães AC, Brito AH, Brandão AP, et al, et al. Relatório da Subcomissão de Título de Especialista e

- Educação Médica Continuada e Política Científica dos Congressos. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(4):1-8.
- Douketis JD, Weitz JI. Guidance, Guidelines, and Communications. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1744-5. doi: 10.1111/jth.12708.
 - Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines; Field MJ, Lohr KN, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990.
 - Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
 - Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY, et al. Adherence to Antithrombotic Therapy Guidelines Improves Mortality Among Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the REPOSI Study. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(11):912-20. doi: 10.1007/s00392-016-0999-4.
 - Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC Jr, Lopes RD. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA.* 2019;321(11):1069-80. doi: 10.1001/jama.2019.1122.
 - Ginsberg JS, Crowther MA. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) and Pregnancy: A Plea for Better Information. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):590-1. doi: 10.1160/TH16-08-0602.
 - Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of Thrombin and Factor Xa: A Recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2013. doi: 10.1111/jth.12149.



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

Avaliação Ecocardiográfica Transesofágica Bi e Tridimensional de Dissecção Espontânea do Átrio Esquerdo

Transesophageal Two- and Three-Dimensional Echocardiographic Assessment of Spontaneous Left Atrial Dissection

Javier Ivan Armenta-Moreno,*¹ Joaquin Berarducci,*¹ Abel Mauricio Garcia-Cardenas,*¹ José Carlos Armendariz-Ferrari,² Jorge Luis Bermudez-Gonzalez,¹ Juan Ignacio Straface,¹ Jose Antonio Luna-Alvarez-Amezquita,¹ Nilda Espinola-Zavaleta^{1,3}

*Os autores contribuíram igualmente nesse trabalho

Departamento de Cardiologia Nuclear – Instituto Nacional de Cardiologia Ignacio Chavez,¹ Cidade do México – México

Departamento de Cardiologia Clínica e Ecocardiografia – Hospital Nacional Hipólito Unanue,² Lima – Peru

Departamento de Ecocardiografia – Centro Médico ABC I.A.P.,³ Cidade do México – México

Uma mulher de 41 anos de idade veio ao atendimento de emergência com início de dispneia aguda, ingurgitamento jugular, e com o primeiro som cardíaco diminuído, seguido de um sopro holossistólico de grau III/IV que era melhor ouvido no vértice e no edema das extremidades inferiores. Os sinais vitais eram frequência cardíaca de 91 bpm, frequência respiratória de 21 rpm, pressão arterial 110/60 mmHg e saturação de oxigênio de 91%. O raio X do tórax mostrou cardiomegalia com um índice cardiotorácico de 0,62, e hipertensão venocapilar pulmonar.

A ecocardiografia transtorácica bidimensional mostrou uma lesão com aparência de cisto, ocupando um espaço com parede fina no átrio esquerdo (Figura 1, Painéis A e B), regurgitação mitral moderada, função sistólica ventricular de 68% e efusão pleural esquerda (Figura 1, Painéis C e D). Uma técnica transesofágica (TEE) a 60° (Figura 1, Painel E) e a 90° (Figura 1, Painel F) foi realizada para se obter uma melhor caracterização que confirmou a presença de uma massa com aparência de cisto não-homogêneo no átrio esquerdo envolvendo o anel mitral posterior e ocupando aproximadamente 60% da câmara atrial (Vídeo 1). O Doppler colorido revelou fluxo sanguíneo na direção dessa pseudocavidade (Figura 1, Painel G). A TEE 3D vista do cirurgião mostrou claramente uma pseudocavidade dentro do átrio esquerdo que aparecia e desaparecia em relação ao ciclo cardíaco (Figura 2, Painel A) e incluía o segmento pósterio-medial do anel mitral (Figura 2, Painel B) (Vídeo 2).

O tratamento médico para insuficiência cardíaca aguda foi iniciado com resposta fraca e evolução para choque

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Função do Átrio Esquerdo/fisiologia; Diagnóstico por Imagem/métodos; Ecocardiografia Tridimensional/métodos; Choque Cardiogênico

Correspondência: Nilda Espinola-Zavaleta •

Instituto Nacional de Cardiologia Ignacio Chavez – Juan Badiano No. 1
Colonia Sección XVI 14080 Tlalpan, 14080 – México

E-mail: niesza2001@hotmail.com

Artigo recebido em 30/08/2021, revisado em 30/11/2021,
aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210740>

cardiogênico. A paciente foi levada imediatamente para o bloco cirúrgico.

Foi executada uma abordagem de emergência de acordo com os achados ecocardiográficos. Foi realizada uma pericardiotomia, foi iniciada uma abordagem do átrio esquerdo, em que o se observou perfuração de P2 e P3 no folheto retraído e fibrótico anterior, com evidência do orifício de dissecção no anel e na parede posterior do átrio.

A gestão do controle de danos e o sistema de suporte à vida foram iniciados com resposta fraca e, infelizmente, a paciente morreu durante a cirurgia.

A dissecção espontânea do átrio esquerdo é uma doença extremamente rara e deve ser suspeitada como causa incomum da insuficiência cardíaca aguda. Sua incidência real, fisiopatologia, evolução clínica e gestão não são entendidas satisfatoriamente.^{1,2} A TEE, especialmente o método 3D, é a modalidade diagnóstica de escolha para essa entidade. Antes da era da TEE, o diagnóstico era baseado em achados intraoperatórios brutos ou achados autopsiais incidentais.^{2,3}

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Armenta-Moreno JI, Berarducci J, Espinola-Zavaleta N; Obtenção de dados: Armenta-Moreno JI, Garcia-Cardenas AM, Armendariz-Ferrari JC, Espinola-Zavaleta N; Análise e interpretação dos dados: Garcia-Cardenas AM, Armendariz-Ferrari JC, Luna-Alvarez-Amezquita JA; Análise estatística: Bermudez-Gonzalez JL; Obtenção de financiamento: Straface JI; Redação do manuscrito: Armenta-Moreno JI, Berarducci J, Armendariz-Ferrari JC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Berarducci J, Garcia-Cardenas AM, Armendariz-Ferrari JC, Bermudez-Gonzalez JL, Straface JI, Luna-Alvarez-Amezquita JA, Espinola-Zavaleta N.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Imagem

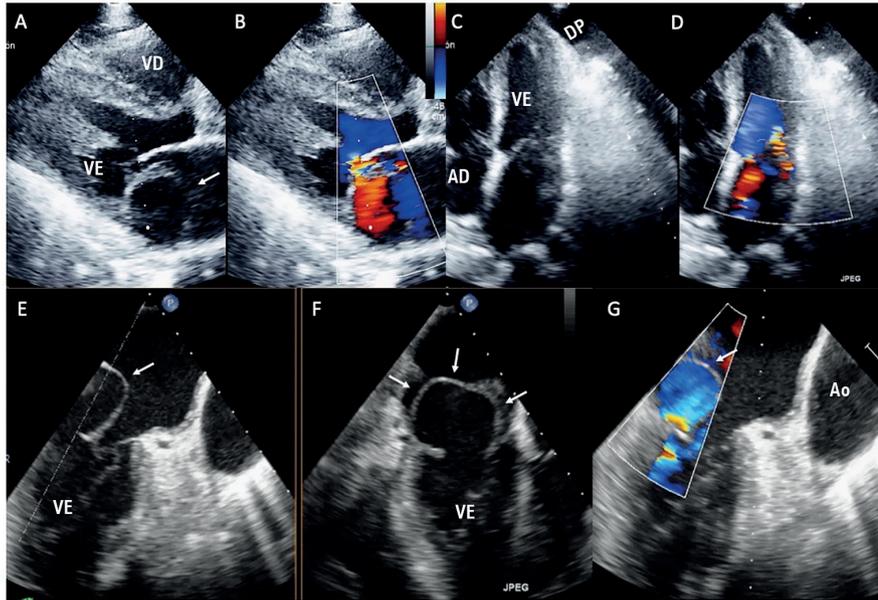


Figura 1 – Ecocardiograma com Doppler 2D transtorácico no corte paraesternal eixo longo mostrando átrio de paredes finas tipo cisto (A) e regurgitação mitral moderada (B). Na 4 câmara apical foi visualizado derrame pleural esquerdo (C) e também regurgitação mitral moderada (D). Imagens transesofágicas 2D a 60° e 90° (E, F) confirmaram a presença de uma massa heterogênea tipo cisto (setas brancas) no átrio esquerdo envolvendo o anel mitral posterior. O Doppler colorido revelou fluxo sanguíneo para esta pseudocavidade (G). VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; Ao: aorta; DP: derrame pleural.

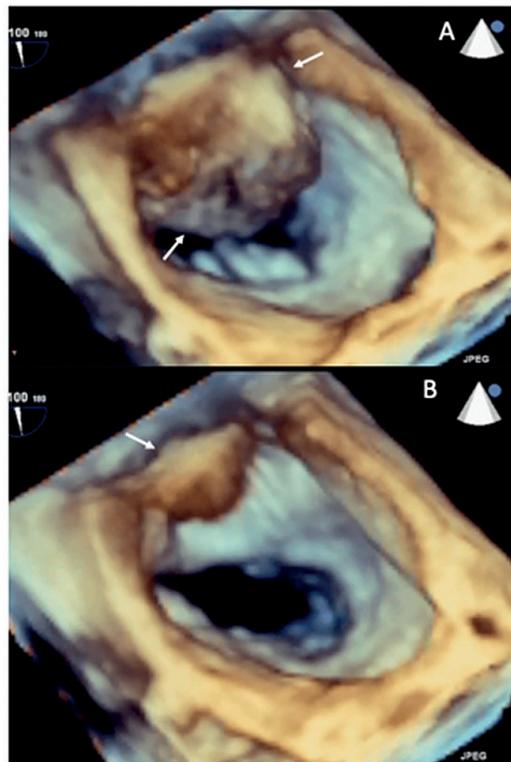


Figura 2 – Ecocardiografia 3D transesofágica na visão do cirurgião com pseudocavidade dentro do átrio esquerdo aparecendo e desaparecendo (setas brancas) em relação ao ciclo cardíaco (A) e compreendendo o segmento póstero-medial do anel mitral (setas brancas), (B).

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. Fukuhara S, Dimitrova KR, Geller CM, Hoffman DM, Tranbaugh RF. Left atrial dissection: an almost unknown entity. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(1):96-100. doi: 10.1093/icvts/ivu317.
2. Choi JH, Kang JK, Park KJ, Jung JW, Choi SY, Yoo MH, et al. Spontaneous left atrial dissection presenting as pulmonary edema. *Circulation.* 2005;111(22):e372-e373. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.477463
3. Lang RM, Addetia K, Narang A, Mor-Avi V. 3-Dimensional Echocardiography: Latest Developments and future directions. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(12):1854-78. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.06.024

*Material suplementar

Para assistir ao vídeo suplementar 1, por favor, clique aqui.

Para assistir ao vídeo suplementar 2, por favor, clique aqui.



Impacto da Síndrome Metabólica Relacionada à Infecção por *Helicobacter pylori* Ativa na Hipertensão Arterial Sistêmica

Impact of Active Helicobacter pylori Infection-related Metabolic Syndrome on Systemic Arterial Hypertension

Jannis Kountouras,¹ Apostolis Papaefthymiou,^{1,2,3} Stergios A. Polyzos,³ Evangelos Kazakos,¹ Elisabeth Vardaka,^{1,4} Maria Touloumtzi,¹ Maria Tziritidou-Chatzopoulou,^{1,5} Christos Liatsos,⁶ Ioanna-Konstantina Sgantzos,⁷ Jürg Knuchel,⁸ Michael Doulberis^{1,3,8}

Second Medical Clinic, School of Medicine, Ippokraton Hospital, Aristotle University of Thessaloniki,¹ Macedônia – Grécia

Department of Gastroenterology, University Hospital of Larisa,² Larisa – Grécia

First Laboratory of Pharmacology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki,³ Macedônia – Grécia

Department of Nutritional Sciences and Dietetics, School of Health Sciences, International Hellenic University,⁴ Macedônia – Grécia

School of Healthcare Sciences, Midwifery Department, University of West Macedonia,⁵ Macedônia – Grécia

Department of Gastroenterology - General Military Hospital of Athens,⁶ Atenas – Grécia

Radiology Department, University Hospital of Larisa,⁷ Larisa – Grécia

Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University Department,⁸ Aarau – Suíça

Ao Editor

Em sua metanálise, Huang et al.,¹ concluíram que a infecção por *Helicobacter pylori* (infecção por *H. pylori*) está positivamente associada à hipertensão arterial sistêmica, particularmente pela introdução do teste respiratório diagnóstico de 13C-ureia, significando infecção atual por *H. pylori*.

Nesse sentido, a hipertensão arterial sistêmica é um dos parâmetros mais significativos da síndrome metabólica (SM), e sua patogênese pode consistir principalmente de uma interação nociva entre mecanismos vasculares, renais, neurais e hormonais, dos quais a ativação aumentada do sistema simpático sistema nervoso (SNS) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) predominam.² A atividade aumentada do SNS é uma característica usual de hipertensão arterial sistêmica resistente, acompanhada de aumento da liberação de norepinefrina, significando um elemento neurogênico que contribui para o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica; e a superativação do SNS está associada a morbidade e mortalidade de distúrbios cardiovasculares relacionados à SM.³ Além disso, a desregulação do SRAA, incluindo o SRAA sistêmico e cerebral, tem sido documentada como uma das principais causas de vários tipos de hipertensão arterial sistêmica; e a superativação do SRAA também contribui para a obesidade associada à SM e morbidade e mortalidade cardiovascular.⁴

Da mesma forma, a infecção por *H. pylori* também está associada a patologias sistêmicas relacionadas à SM, especialmente doenças cardiocerebrovasculares e neurodegenerativas, os desfechos da SM.⁵⁻⁸ Especificamente,

a infecção por *H. pylori* parece contribuir para a resistência à insulina (RI), o principal mecanismo subjacente responsável pela SM,⁹ que também desempenha um papel crítico na patogênese e progressão das lesões de órgãos-alvo desencadeadas pela hipertensão arterial sistêmica.¹⁰ A SM contribui para um risco aumentado de desenvolver aterosclerose,¹¹ e, nesse sentido, a invasão de *H. pylori* em ateroma foi detectada pela introdução da reação em cadeia da polimerase (PCR).¹² Foi observada a colonização direta de *H. pylori* nas paredes arteriais foi observada. *H. pylori* está associada à rigidez arterial, marcador precoce de aterosclerose sistêmica correlacionado com hipertensão arterial sistêmica e preditor independente de complicações cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Assim, o *H. pylori* tem sido associado à aterosclerose relacionada à SM por meio de uma diversidade de mecanismos envolvidos, potencialmente desencadeando hipertensão arterial sistêmica. A infecção por *H. pylori* pode estar envolvida independentemente na aterosclerose e na hipertensão arterial por meio de mecanismos distintos das causas convencionais de aterosclerose, incluindo os três fatores de risco não convencionais para doença arterial coronariana homocisteína, fibrinogênio e lipoproteína(a).^{6,13,14}

Além disso, a dislipidemia relacionada à SM está associada à hipertensão arterial sistêmica¹⁵ e, nesse sentido, a infecção crônica por *H. pylori* pode desencadear metabolismo lipídico anormal do hospedeiro, incluindo, além da lipoproteína(a) mencionada, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e colesterol total (TC),¹⁶ também citados pelos autores;¹ O HDL-C mais baixo relacionado ao *H. pylori* parece promover dislipidemia.¹⁷ Em contraste, a erradicação do *H. pylori* diminui significativamente os níveis de CT, TG, LDL-C e fibrinogênio, um fator de risco independente para doença cardiovascular,⁶ enquanto aumenta as concentrações de HDL-C.^{18,19} Além de dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, a erradicação do *H. pylori* também melhora outros parâmetros relacionados à SM, incluindo índice de massa corporal (IMC),²⁰ RI,²¹ e status oxidante total.²² Portanto, a erradicação da infecção por *H. pylori* reduz a ocorrência de dislipidemia relacionada à SM e outros parâmetros, incluindo hipertensão arterial

Palavras-chave

Helicobacter pylori; Hipertensão; Síndrome Metabólica; Aterosclerose; Dislipidemias.

Correspondência: Jannis Kountouras •

8 Fanariou St, Byzantio. 551 33, Thessaloniki, Macedônia – Grécia
E-mail: jannis@auth.gr, ancoratus2010@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210931>

sistêmica,^{23,24} potencialmente prevenindo a ocorrência de doença cardiovascular relacionada à SM acompanhada de hipertensão arterial.

Dados recentes indicam que sarcopenia relacionada à SM, infecção por *H. pylori*, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, consumo de álcool e dieta (salgada e/ou condimentada) estão ligados a lesões pré-cancerosas da mucosa gástrica, incluindo atrofia gástrica, metaplasia intestinal e displasia.²⁵ A este respeito, evidências recentes interessantes também indicam que pacientes bariátricos com infecção por *H. pylori* apresentam taxas basais significativamente altas das lesões pré-malignas gástricas mencionadas, incluindo atrofia gástrica e metaplasia intestinal acompanhada de RI e hipertensão arterial.²⁶

Finalmente, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), recentemente renomeada como doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (DHGM), é o componente hepático da SM também associada à infecção por *H. pylori*, que parece contribuir para o seu desenvolvimento e progressão;²⁷ DHGNA/DHGM é associado a um risco aumentado de cerca de 1,6 vezes de desenvolver hipertensão arterial sistêmica; e características relacionadas à SM, incluindo IMC alto, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 no contexto da infecção por *H. pylori* apresentam uma tendência maior para o desenvolvimento de DHGNA/DHGM. A respeito disso, dados recentes indicam que a infecção por *H. pylori* está relacionada com RI e aumento da permeabilidade intestinal, o que poderia contribuir para o desenvolvimento

de DHGNA/DHGM;²⁸ e a infecção ativa por *H. pylori* é independentemente positivamente associada com a gravidade da esteato-hepatite não alcoólica e fibrose, achados que sugerem prováveis implicações clínicas.²⁷ Entre os pacientes com DHGNA/MAFLD, a prevalência de hipertensão arterial varia de 40-70%, e estudos relativos mostraram que DHGNA/MAFLD está fortemente relacionada ao risco aumentado de pré-hipertensão arterial sistêmica e hipertensão.²⁹ Em contrapartida, além da redução da referida hipertensão arterial sistêmica, a erradicação do *H. pylori* aumenta particularmente o HDL-C e reduz o LDL-C,³⁰ restaurando assim a atividade cardioprotetora da relação HDL-C/LDL-C e diminuindo o risco cardiovascular associado a DHGM.³⁰

Observando os dados mencionados, a infecção por *H. pylori* parece apresentar efeitos pleiotrópicos além do trato gastrointestinal e evidências crescentes a associam à SM, incluindo hipertensão arterial sistêmica. Mais pesquisas são necessárias, no entanto, para esclarecer o impacto potencial do *H. pylori* relacionado à SM na hipertensão arterial sistêmica, que representa um grave problema de saúde pública com alta incidência e prevalência globais que continuam aumentando e podem contribuir para a alta morbidade e mortalidade global. Identificar *H. pylori* e DHGNA/DHGM relacionados à SM e outros distúrbios relativos – como importantes fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica – pode ser útil para melhorar a predição de risco, identificar estratégias de prevenção primária e selecionar um programa terapêutico para hipertensão arterial sistêmica.

Referências

1. Huang M, Zhu L, Jin Y, Fang Z, Chen Y, Yao Y. Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Systemic Arterial Hypertension: A Meta-Analysis [Article in English, Portuguese]. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(4):626-36. DOI: 10.36660/abc.20200186.
2. Gupta R, Alcantara R, Popli T, Tariq U, Sood A, Mahajan S, et al. Fribastat: A Novel Brain Aminopeptidase Inhibitor - A New Era of Antihypertensive therapy. *Curr Probl Cardiol.* 2021;100859. [PubMed]
3. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015;116(6):976-90. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.
4. Vecchiola A, Fuentes CA, Solar I, Lagos CF, Opazo MC, Muñoz-Durango N, et al. Eplerenone Implantation Improved Adipose Dysfunction Averting RAAS Activation and Cell Division. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:223. DOI: 10.3389/fendo.2020.00223.
5. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2015;20 (Suppl 1): 40–46. DOI: 10.3389/fendo.2020.00223.
6. Kountouras J, Polyzos SA, Katsinelos P, Zeglinas C, Artemaki F, Tivras D, et al. Cardio-cerebrovascular disease and *Helicobacter pylori*-related metabolic syndrome: We consider eradication therapy as a potential cardio-cerebrovascular prevention strategy. *Int J Cardiol.* 2017;229:17–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.265.
7. Kountouras J, Doulberis M, Polyzos SA, Katsinelos T, Vardaka E, Kountouras C, et al. Impact of *Helicobacter pylori* and/or *Helicobacter pylori*-related metabolic syndrome on incidence of all-cause and Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Dement.* 2019;15(5):723–5. doi: 10.1016/j.jalz.2019.01.008.
8. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Polyzos SA, Papaefthymiou A, Katsinelos P, et al. Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of *Helicobacter pylori* infection involvement. *Int J Neurosci.* 2021;131(3):289–doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.265301.
9. Kountouras J, Polyzos SA, Doulberis M, Zeglinas C, Artemaki F, Vardaka E, et al. Potential impact of *Helicobacter pylori*-related metabolic syndrome on upper and lower gastrointestinal tract oncogenesis. *Metabolism.* 2018;87:18–24. doi: 10.1016/j.metabol.2018.06.008
10. Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, Losi AM, Barbaro E, Morisco C. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(6):515-26. doi: 10.1007/s40292-020-00408-8.
11. Xu J, Kitada M, Ogura Y, Koya D. Relationship Between Autophagy and Metabolic Syndrome Characteristics in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:641852. doi: 10.3389/fcell.2021.641852. doi: 10.3389/fcell.2021.641852.
12. Kowalski M. 2001. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic. *J Physiol Pharmacol.* 2001;52 (1 Suppl1):3–31. PMID: 11795863
13. Bostom AG, Shemin D, Lapane, KL, Sutherland P, Nadeau MR, Wilson PW, et al. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: A matched case-control study. *Atherosclerosis* 1996;125(1): 91–10.
14. Kountouras J, Gavalas E, Boziki M, Zavos C. *Helicobacter pylori* may be involved in cognitive impairment and dementia development through

- induction of atrophic gastritis, vitamin B-12-folate deficiency, and hyperhomocysteinemia sequence. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):805-7. DOI: 10.1093/ajcn/86.3.805.
15. Lillich FF, Iming JD, Proschak E. Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome. *Front Pharmacol.* 2021;11:554961. doi: 10.3389/fphar.2020.554961.
 16. Papamichael KX, Papaioannou GG, Karga H, Roussos A, Mantzaris CJ. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: Is there a link? *World J. Gastroenterol.* 2009;15:2701-2707. doi: 10.3748/wjg.15.2701.
 17. Abdu A, Cheneke W, Adem M, Belete R, Getachew A. Dyslipidemia and Associated Factors Among Patients Suspected to Have *Helicobacter pylori* Infection at Jimma University Medical Center, Jimma, Ethiopia. *Int J Gen Med.* 2020;13:311-321. doi: 10.2147/IJGM.S243848.
 18. Majka J, Róg T, Konturek PC, Konturek SJ, Bielański W, Kowalsky M, et al. Influence of chronic *Helicobacter pylori* infection on ischemic cerebral stroke risk factors. *Med Sci Monit.* 2002;8(10):CR675-84. PMID:12388919.
 19. Pellicano R, Oliaro E, Fagoonee S, Astegiano M, Berrutti M, Saracco G, et al. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after *Helicobacter pylori* eradication. *Int Angiol.* 2009; 28(6): 469-73. PMID:20087284.
 20. Jalalzadeh M, Ghadiani MH, Mousavinasab N. Association between *Helicobacter pylori* infection and body mass index, before and after eradication of infection in hemodialysis patients. *J Nephrothol.* 2012;1(3):170-6. doi:10.5812/numonthly.25560.
 21. Gen R M, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Insulin Resistance, Serum Lipids and Low-Grade Inflammation. *South Med J.* 2010;103(3):190-6. doi: 10.5812/numonthly.25560.
 22. Nazligul Y, Aslan M, Horoz M, Celik Y, Dulger AC, Celik H, et al. The effect on serum myeloperoxidase activity and oxidative status of eradication treatment in patients *Helicobacter pylori* infected. *Clin Biochem.* 2011;44(8-9):647-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.03.001.
 23. Migneco A, Ojetti V, Specchia L, Franceschi F, Candelli M, Mettimano M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection Improves Blood Pressure Values in Patients Affected by Hypertension. *Helicobacter* 2003;8(6): 585-9. doi: 10.1111/j.1523-5378.2003.00180.x.
 24. Fang Y, Xie H, Fan C. Association of hypertension with *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268686. doi: 10.1371/journal.pone.0268686.
 25. Kim YM, Kim JH, Baik SJ, Chun J, Youn YH. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity as Novel Risk Factors for Gastric Carcinogenesis: A Health Checkup Cohort Study. *Front Oncol.* 2019;9:1249. doi: 10.3389/fonc.2019.01249
 26. Douberis M, Pierre NT, Manzini G, Papaefthymiou A, Kountouras J, Klukowska-Rotzlwer J, et al. *Helicobacter pylori*-Related Metabolic Parameters and Premalignant Gastric Mucosoidoi: 10.3389/fonc.2019.01249a Histological Lesions in Swiss Bariatric Patients. *Microorganisms.* 2021;9(7):1361. doi: doi: 10.3390/microorganisms9071361. 10.3390/microorganisms9071361.
 27. Douberis Mdoi: 10.1097/MD.00000000000026706., Srivastava S, Polyzos SA, Kountouras J, Papaefthymiou A, Klukowska-Rotzlwer J, et al. Active *Helicobacter pylori* Infection is Independently Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *J Clin Med.* 2020;9(4):933.
 28. Wei L, Ding H-G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(31):e26706. doi: 10.1097/MD.00000000000026706.
 29. Aneni EC, Oni ET, Martin SS, Blaha MJ, Agatston AS, Feldman T, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens.* 2015;33(6):1207-14. doi: 10.1097/HJH.0000000000000532.
 30. Adachi K, Mishiro T, Toda T, Kano N, Fujihara H, Mishima Y, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on serum lipid levels. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;62(3):264-9. doi: 10.3164/jcbn.17-88

