

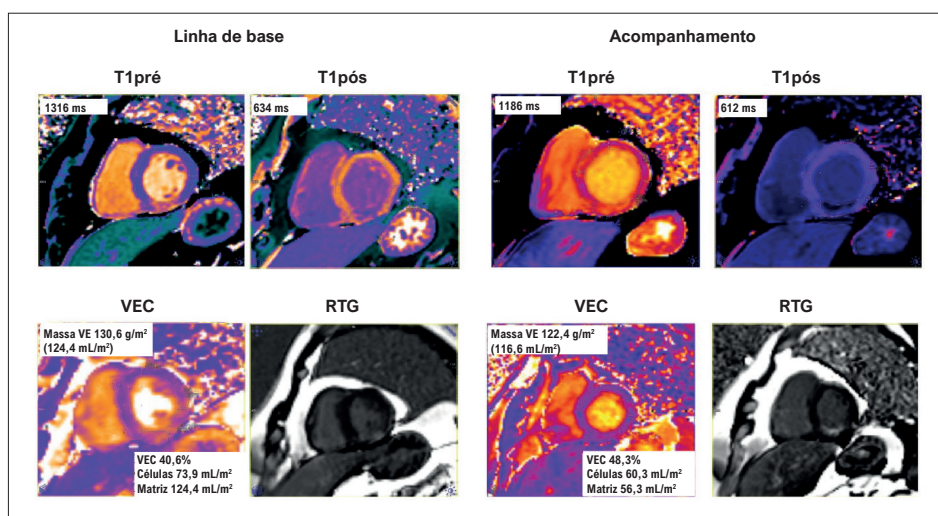


Figura 2 da Pág. 950

Editor-chefe
Carlos Rochitte

Coeditor Internacional
João Lima

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

Tortuosidade da Artéria Coronária e Isquemia

Complicação Cardiovascular na Anemia Falciforme e Hemoglobinopatias

Acometimento do VD por Cardiomiopatia

PRKAG2: Análise Ecocardiográfica

Gordura Epicárdica, Disfunção Endotelial e CC

Teste de Limiar de Desfibrilação na Doença de Chagas

Inflamação por OCT em Lesões Coronárias

WPW Alternante na Triagem de ECG Pré-Participação

Relação entre VEC e MMP-2 Pós IM

Gênero e Disparidade na Autoria

Mortalidade Hospitalar por Infarto do Miocárdio

Sumário – Contents

Artigo Original – Original Article

Tortuosidade das Artérias Coronárias como um Novo Fenótipo para Isquemia sem Doença Arterial Coronariana

Coronary Tortuosity as a New Phenotype for Ischemia without Coronary Artery Disease

André Estrada, André Silveira Sousa, Claudio Tinoco Mesquita, Humberto Villacorta

..... página 883

Minieditorial – Short Editorial

Tortuosidade Coronariana como um Novo Fenótipo para Isquemia sem Doença Arterial Coronariana

Coronary Tortuosity as a New Phenotype for Ischemia without Coronary Artery Disease

Mohammad Eltahlawi

..... página 891

Artigo Original – Original Article

Prevalência das Complicações Cardiovasculares nos Indivíduos com Anemia Falciforme e Outras Hemoglobinopatias: Uma Revisão Sistemática

Prevalence of Cardiovascular Complications in Individuals with Sickle Cell Anemia and Other Hemoglobinopathies: A Systematic Review

Andressa Lopes, Marina Tejo Dantas, Ana Marice Teixeira Ladeia

..... página 893

Minieditorial – Short Editorial

Hierarquizar a Anemia Falciforme nas Repercussões Cardíacas Sempre em Alerta ao Espectro Geral das Anemias Hemolíticas

Sickle Cell Anemia as the First in the Hierarchy for Cardiac Alterations, Drives Attention to the Whole Spectrum of Hemolytic Anemias

Ana Paula Marte Chacra, Anita L. R. Saldanha, Tania Leme da Rocha Martinez

..... página 900

Artigo Original – Original Article

Acometimento do Ventrículo Direito na Cardiomiopatia por Depósito de Glicogênio (PRKAG2): Análise Ecocardiográfica Convencional e Avançada

Right Ventricle Involvement by Glycogen Storage Cardiomyopathy (PRKAG2): Standard and Advanced Echocardiography Analyses

José Luiz Barros Pena, Fabricio Junqueira de Melo, Wander Costa Santos, Isabel Cristina Gomes Moura, Gabriela Pansanato Nakashima, Natalia Costa Freitas, Eduardo Back Sternick

..... página 902

Minieditorial – Short Editorial

Focando no Ventrículo Direito na Síndrome PRKAG2

Focusing on the Right Ventricle in PRKAG2 Syndrome

Luís Rocha Lopes

.....página 910

Artigo Original – Original Article

Volume de Gordura Epicárdica está Associada com Disfunção Endotelial, mas Não com Calcificação Coronariana: Do ELSA-Brasil

Epicardial Fat Volume Is Associated with Endothelial Dysfunction, but not with Coronary Calcification: From the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

Karina P. M. P. Martins, Sandhi M. Barreto, Daniel Bos, Jesiana Pedrosa, Douglas R. M. Azevedo, Larissa Fortunato Araújo, Murilo Foppa, Bruce B. Duncan, Antonio Luiz P. Ribeiro, Luisa C. C. Brant

.....página 912

Minieditorial – Short Editorial

Refinando o Risco Cardiovascular: Olhando Abaixo da Superfície do Cálcio

Refining Cardiovascular Risk: Looking Beneath the Calcium Surface

Nick S. Nurmohamed, Catherine Cantlay, Alfateh Sidahmed, Andrew D. Choi

.....página 921

Artigo Original – Original Article

Teste de Limiar de Desfibrilação e Seguimento a Longo Prazo de Pacientes com Cardiopatia Crônica da Doença de Chagas

Defibrillation Threshold Testing and Long-term Follow-up in Chagas Disease

Marco Paulo Cunha Campos, Luiz Fernando Gouveia Bernardes, João Paulo Chaves de Melo, Lucas Corsino dos Santos, Cristiano Honório Ribeiro Teixeira, Maria Licia Ribeiro Cury Pavão, Elerson Arfelli, Adilson Scorzoni Filho, Anis Rassi Jr, José A. Marin-Neto, André Schmidt

.....página 923

Minieditorial – Short Editorial

Limiar de Desfibrilação em Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica: Há Benefícios ou Não Vale o Risco?

Defibrillation Threshold in Patients with Chronic Chagas' Heart Disease: Are There Benefits or not Worth the Risk?

Ricardo Alkmim Teixeira

.....página 929

Artigo Original – Original Article

Fenótipo Inflamatório por Imagem de OCT Coronária: Características Específicas Entre Lesões De Novo, Hiperplasia Intimal e Neoaterosclerose Intra-Stent

Inflammatory Phenotype by OCT Coronary Imaging: Specific Features Among De Novo Lesions, In-Stent Neointima, and In-Stent Neo-Atherosclerosis

Luiz Fernando M. Pinheiro, Stefano Garzon, José Mariani Jr., Guy F. Almeida Prado, Adriano Mendes Caixeta, Breno Oliveira Almeida, Pedro Alves Lemos

.....página 931

Minieditorial – Short Editorial

Macrófagos e Neovascularização na Neoaterosclerose Intra-Stent: um Fenótipo Inflamatório Acelerado por OCT com Implicações Terapêuticas

Macrophages and Neovascularization in In-Stent Neoatherosclerosis: An Accelerated Inflammatory Phenotype by OCT with Therapeutic Implications

Maria Cristina Oliveira Izar e Francisco A. H. Fonseca

.....página 938

Artigo Original – Original Article

Wolff-Parkinson-White Apresentado como QRS Alternante e Outros Diagnósticos Diferenciais em uma Grande Coorte de Triagem de ECG Pré-Participação

Wolff-Parkinson-White Presenting as QRS Alternans and Other Differential Diagnoses in a Large Pre-Participation ECG Screening Cohort

Daniel Y. Z. Lim, Wilbert H. H. Ho, Luokai Wang, Wee Kiat Ang, Nishanth Thiagarajan, Gerald GR Sng, Hankun Wang, Wesley TW Loo, Lim Huai Yang, Weien Chow, Terrance J Chua, Tee Joo Yeo, Paul Lim, Thuan Tee Daniel Chong

.....página 940

Artigo Original – Original Article

A Relação entre Compartimentos de Volume Extracelular e Matriz Metaloproteinase 2 na Remodelação do Ventrículo Esquerdo após o Infarto do Miocárdio

The Relationship between Extracellular Volume Compartments and Matrix Metalloproteinases-2 in Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction

Ferhat Eyyupkoca, Nilnur Eyerci, Mehmet Sait Altintas, Mehmet Ali Felekoglu, Halil Ibrahim Biter, Siho Hidayet, Serkan Sivri, Bekir Demirtas, Omer Faruk Ates

.....página 946

Minieditorial – Short Editorial

Prognóstico após Infarto do Miocárdio – Um Olhar Profundo sobre o Tecido Miocárdico

Prognosis after Myocardial Infarction – A Deep Look into Myocardial Tissue

Sílvia Aguiar Rosa

.....página 958

Artigo Original – Original Article

Disparidade de Gênero na Autoria Principal e Sênior em Periódicos Brasileiros de Cardiologia

Gender Disparity in First and Senior Authorship in Brazilian Cardiology Journals

Claudio Tinoco Mesquita, Aline Goneli de Lacerda, Eliete Dalla Corte Frantz, Vinícius de Pádua Vieira Alves, Luana Evelyn de Oliveira Amorim, Bruna de Almeida Coutinho, Letícia Rodrigues Dalben, Juliana Cadilho da Silva Abrantes, Vanessa Dias Veloso, Luíza Lucchesi Cabral de Mello, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Fernando de Amorim Fernandes

.....página 960

Minieditorial – Short Editorial

O Primeiro Passo

The First Step

Paolo Blanco Villela

.....página 968

Artigo Original – Original Article

Mortalidade Hospitalar Por Infarto do Miocárdio na América Latina e no Caribe: Revisão Sistemática e Metanálise

Hospital Mortality from Myocardial Infarction in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis

Leonardo Alves, Patrícia K. Ziegelmann, Victor Ribeiro, Carisi Polanczyk

.....página 970

Minieditorial – Short Editorial

Alta Mortalidade por Infarto do Miocárdio na América Latina e Caribe: Defendendo a Implementação de Linha de Cuidado no Brasil

High Mortality for Myocardial Infarction in Latin America and the Caribbean: Making the Case for Systems of Care Implementation in Brazil

Luisa C. C. Brant e Luiz G. Passaglia

.....página 979

Artigo de Revisão – Review Article

Os Benefícios dos Exercícios Físicos no Câncer de Mama

The Benefits of Exercise in Breast Cancer

Milena dos Santos Barros Campos, Roberta Helena Fernandes Feitosa, Carolina Christianini Mizzaci, Maria do Rosário Toscano von Flach, Betty Janny Maia Siqueira, Luiz Eduardo Mastrocola

.....página 981

Carta Científica – Research Letter

Metástase Intracardiaca de Adenocarcinoma Colônico Diagnosticada 12 Anos após Controle do Tumor Primário e sem Sinais de Outras Metástases: Um Relato de Caso

Intracardiac Metastasis of Colonic Adenocarcinoma 12 Years After Primary Tumor Control and Without Any Sign of Other Metastasis: A Case Report

Isabela Galizzi Faé, Gabriela Zamunaro Lopes Ruiz, Gustavo Palmer Irffi, Robson de Souza Almeida Junior, Pedro Anjos Conceição, Eduardo Belisario Falchetto, Luiz Guilherme Passaglia, Geraldo Brasileiro Filho, Cláudio Leo Gelape, Clara Rodrigues Alves de Oliveira

.....página 991

Carta Científica – Research Letter

Trombose Ventricular Esquerda e Tromboembolismo Pulmonar em um Paciente de Covid-19 Assintomático

Left Ventricular Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism in an Asymptomatic Covid-19 Patient

Natalia Lorenzo, Veronica Hernandez, Alvaro Montes, Fernando Rivero, Guillermo Reyes, Rio Aguilar

.....página 996

Carta Científica – Research Letter

Calcificação Caseosa do Anel Mitral: Diagnóstico Pós-Transplante Cardíaco

Caseous Calcification of the Mitral Annulus: A Post-Heart Transplant Diagnosis

Bruno Jordão Chaves, Matheus Bitencourt Duarte, Luiz Guilherme Passaglia, Claudio Gelape, Paulo Hernane Rabelo Azevedo, Geraldo Brasileiro Filho

.....página 999

Imagem – Image

Volumosa Calcificação Caseosa do Anel Mitral em Localização Atípica

Bulky Mitral Annulus Caseous Calcification in an Atypical Location

Joana Laranjeira Correia e Miguel Correia

.....página 1002

Carta ao Editor – Letter to the Editor

Miocardite Aguda após Vacina de mRNA contra a COVID-19: Uma Correspondência

Acute Myocarditis after mRNA COVID-19 Vaccine: A Correspondence

Rujittika Mungmunpuntipantip e Viroj Wiwanitkit

.....página 1006

Errata – Erratum

.....página 1008



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

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não Invasivos

Nuno Bettencourt

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

Alan Maisel – Long Island University, Nova York – EUA

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – EUA

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

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

Conselho Administrativo – Mandato 2022 (Sociedade Brasileira de Cardiologia)

Região Norte/Nordeste

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

Região Leste

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

Região Paulista

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

Região Central

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

Região Sul

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

Comitê Científico

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

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Henrique Oliveira de Albuquerque

SBC/BA – Roberto Pinheiro Sena

SBC/DF – Fausto Stauffer Junqueira de Souza

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Humberto Graner Moreira

SBC/MA – Francisco de Assis Amorim de Aguiar Filho

SBC/MG – Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto

SBC/MS – Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior

SBC/NNE – José Albuquerque de Figueiredo Neto

SBC/PB – Guilherme Veras Mascena

SBC/PE – Carlos Japhet Da Matta Albuquerque

SBC/PI – Jônatas Melo Neto

SBC/PR – Olímpio R. França Neto

SOCERJ – Ronaldo de Souza Leão Lima

SBC/RN – Antônio Amorim de Araújo Filho

SOCERGS – Fábio Cañellas Moreira

SOCESP – Ieda Biscegli Jatene

Departamentos e Grupos de Estudo

SBC/DA – Marcelo Heitor Vieira Assad

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Cristiane Nunes Martins

SBC/DCM – Maria Cristina Costa de Almeida

SBC/DECAGE – José Carlos da Costa Zanon

SBC/DEIC – Mucio Tavares de Oliveira Junior

SBC/DEMCA – Álvaro Avezum Junior

SBC/DERC – Ricardo Quental Coutinho

SBC/DFCVR – Elmiro Santos Resende

SBC/DHA – Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães

SBC/DIC – André Luiz Cerqueira de Almeida

SBCCV – João Carlos Ferreira Leal

SOBRAC – Fatima Dumas Cintra

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

DCC/GECOP – Maria Verônica Câmara dos Santos

DCC/GEPREVIA – Isabel Cristina Britto Guimarães

DCC/GAPO – Luciana Savoy Fornari

DCC/GEAT – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECETI – João Luiz Fernandes Petriz

DCC/GEDORAC – Sandra Marques e Silva

DCC/GEECG – Nelson Samesima

DCC/GERTC – Adriano Camargo de Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

DERC/GECESP – Marconi Gomes da Silva

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira

DERC/GERCPC – Pablo Marino Corrêa Nascimento

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 119, Nº 6, Dezembro 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 Científico

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.

Tortuosidade das Artérias Coronárias como um Novo Fenótipo para Isquemia sem Doença Arterial Coronariana

Coronary Tortuosity as a New Phenotype for Ischemia without Coronary Artery Disease

André Estrada,¹ André Silveira Sousa,^{1,2} Claudio Tinoco Mesquita,³ Humberto Villacorta⁴

Universidade Federal Fluminense Hospital Universitário Antônio Pedro,¹ Niterói, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense Faculdade de Medicina – Departamento de Radiologia,³ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense – Cardiologia,⁴ Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: As artérias coronárias tendem a ser mais tortuosas que outras artérias e acompanham os movimentos repetidos de flexão e relaxamento que ocorrem durante o ciclo cardíaco. A Tortuosidade das artérias Coronárias (TCor) causa alterações no fluxo coronariano, com uma redução na pressão de perfusão distal, o que pode levar à isquemia miocárdica.

Objetivo: Avaliar a associação entre TCor e isquemia miocárdica.

Métodos: Entre janeiro de 2015 e dezembro de 2017, 57 pacientes com angina e doença arterial coronariana não obstrutiva pela angiografia coronária invasiva (ACI) foram incluídos retrospectivamente. Variáveis angiográficas foram analisadas para avaliar a presença e grau de tortuosidade e correlacionadas com seus respectivos territórios vasculares na cintilografia de perfusão miocárdica com estresse. A TCor foi definida como artérias coronárias com três ou mais curvaturas com ângulos $\leq 90^\circ$, medidos durante diástole. Um nível de 5% foi estabelecido como estatisticamente significativo. Um nível de 5% foi definido como estatisticamente significativo.

Resultados: Um total de 17 homens e 40 mulheres foram incluídos (idade média de 58,3 anos). A TCor foi observada em 16 pacientes (28%) e em 24 das 171 artérias. Observou-se uma associação significativa entre TCor e isquemia na análise por artéria ($p < 0,0001$). O fator angiográfico mais associado com isquemia foi o número de curvaturas em uma artéria epicárdica medido na sístole ($p = 0,021$).

Conclusão: Este estudo mostrou uma associação da TCor com isquemia miocárdica em pacientes com artérias coronárias não obstruídas e angina. Observou-se uma relação entre número aumentado de curvaturas na artéria coronária medido por angiografia durante sístole e isquemia.

Palavras-chave: Vasos Coronários; Isquemia; Isquemia Miocárdica.

Abstract

Background: Coronary arteries tend to be more tortuous than other arteries and follow the repeated flexion and relaxation movements that occur during the cardiac cycle. Coronary tortuosity (CorT) leads to changes in coronary flow with a reduction in distal perfusion pressure, which could cause myocardial ischemia.

Objective: To assess the association between CorT and myocardial ischemia.

Methods: Between January 2015 and December 2017, 57 patients with angina and nonobstructive coronary artery disease detected by invasive coronary angiography (ICA) were retrospectively enrolled. Angiographic variables were analyzed to assess the presence and degree of tortuosity and correlated with their respective vascular territories on stress myocardial perfusion imaging (MPI). CorT was defined as coronary arteries with three or more bend angles $\leq 90^\circ$, measured during diastole. Statistical significance was determined at the 5% level.

Results: A total of 17 men and 40 women were enrolled (mean age 58.3 years). CorT was observed in 16 patients (28%) and in 24 of 171 arteries. There was a significant association between CorT and ischemia when analyzed per artery ($p < 0.0001$). The angiographic factor most associated with ischemia was the number of bend angles in an epicardial artery measured at systole ($p = 0.021$).

Conclusion: This study showed an association of CorT and myocardial ischemia in patients with unobstructed coronary arteries and angina. An increased number of coronary bend angles measured by angiography during systole was related to ischemia.

Keywords: Coronary Vessels; Ischemia; Myocardial Ischemia.

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

Correspondência: André Estrada •

Hospital dos Servidores do Estado – Rua Sacadura Cabral, 178. CEP 20221-903, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: andrepde@gmail.com

Artigo recebido em 13/09/2021, revisado em 11/03/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210787>

Introdução

A doença cardíaca isquêmica é a principal causa de morte nos países desenvolvidos, e limita a qualidade de vida dos pacientes nos âmbitos físico, social, financeiro, e de saúde.¹ As recentes diretrizes da *European Society of Cardiology* para o diagnóstico e manejo das síndromes coronarianas crônicas (SCCs) descrevem cenários clínicos de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de SCC.² O perfil clínico de angina sem obstrução coronária tem sido cada vez mais reconhecido e associado com obesidade, intolerância à glicose, e expectativa de vida mais longa.³ Estudos sugerem que até 55% dos pacientes encaminhados para angiografia coronária, mesmo com sintomas típicos, não apresentam obstruções; e até 40% dos pacientes com artérias normais ou quase normais (sem lesões obstrutivas) na angiografia coronária apresentam isquemia, como demonstrado nos testes de estresse.⁴ Pacientes com angina pectoris que não apresentam obstrução coronária importante ainda têm risco aumentado para eventos cardiovasculares maiores, tais como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, e mortalidade por todas as causas.⁵ Esses pacientes apresentam também maior risco de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.⁶

Um possível mecanismo relacionado à isquemia na doença não obstrutiva é a tortuosidade das artérias coronárias (TCor). A redução da pressão de perfusão distal e do fluxo coronariano, levando ao surgimento de isquemia do miocárdio pode ser observado em alguns casos de TCor. Há duas causas para essa redução de pressão: fricção devido ao estresse de cisalhamento e efeito centrífugo no interior das curvas.⁷ Essa associação tem sido pouco abordada na literatura. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a correlação entre TCor e isquemia do miocárdio em pacientes sem obstrução coronariana, e o segundo objetivo foi verificar as características geométricas de cada vaso coronário que poderiam estar correlacionadas com isquemia.

Materiais e métodos

Seleção dos pacientes

Este foi um estudo retrospectivo conduzido em dois centros médicos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento antes de participarem no estudo.

Um total de 57 indivíduos foram incluídos na análise final. Selecionamos pacientes que se submeteram a testes provocativos e apresentaram alterações isquêmicas, e à angiografia coronária que não mostrou obstruções. Desses pacientes, 28 haviam se submetido a um teste de exercício positivo, mas não haviam se submetido à cintilografia do miocárdio, o qual foi então realizado prospectivamente. O intervalo máximo entre cintilografia do miocárdio e angiografia coronária foi de um ano, independentemente da ordem em que os exames foram realizados.

Foram incluídos pacientes com idade igual ou maior a 18 anos, com queixa clínica de angina pectoris, submetidos à angiografia coronária invasiva (ACI) que revelou ausência de lesões obstrutivas (uma lesão não obstrutiva foi definida

como ausência de obstrução ou uma obstrução inferior a 30%). Foram excluídos pacientes com qualquer das seguintes condições: insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, doença congênita, doença valvular cardíaca, revascularização prévia do miocárdio (cirúrgica ou percutânea), cardiomiopatia hipertrófica, miocardite, ponte miocárdica, anomalias congênitas de origem coronariana (distribuição e curso), fístulas arteriovenosas, e microfístula entre a artéria coronária e o ventrículo esquerdo, espasmo coronariano induzido por cateter, anemia (hemoglobina < 10 g/d/L), bloqueio de ramo esquerdo ou uso de marcapasso definitivo.

Dados clínicos

Foram realizadas revisão de prontuários médicos e entrevista com os pacientes. A classe funcional de angina foi verificada de acordo com os critérios da *Canadian Cardiology Society* (CCS),² além de sintomas associados de dispneia, história de comorbidades tais como hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, história de tabagismo e inatividade física, e exames complementares disponíveis.

Angiografia coronária invasiva

A ACI foi utilizada para excluir presença de obstruções coronárias e pontes miocárdicas, e avaliar a presença e o grau de TCor. Análise quantitativa da ACI foi realizada usando técnicas padronizadas. A TCor foi definida como a presença de pelo menos três curvaturas consecutivas, com um ângulo de curvatura inferior a 90 graus e de uma artéria coronária epicárdica maior que 2 mm durante a diástole⁷ (Figura 1).

Para a análise dos parâmetros geométricos, foi considerada a definição de TCor grave. Assim, foram medidos o ângulo das curvaturas (ângulo formado pela interseção de duas linhas no ponto do exato onde ocorre a mudança de direção do fluxo



Figura 1 – Angiografia coronária mostrando como é realizada a medida da curvatura (graus).

sanguíneo – Figura 1) e o ângulo mais agudo (quanto mais agudo o ângulo, mais tortuoso é a artéria). Observe as Figuras 2 e 3 mostrando a TCor em diferentes projeções angiográficas.

A análise angiográfica foi realizada na diástole e na sístole, nas artérias descendente anterior esquerda (ADAE), circunflexa (ACX), e coronária direita (ACD) (além da artéria descendente posterior no caso de dominância esquerda). As medidas angiográficas da ACX foram realizadas a 30 graus da visão

oblíqua anterior esquerda com 30 graus de angulação caudal, e a 30 graus da visão oblíqua anterior direita com 30 graus de angulação caudal. As medidas da ADAE foram realizadas a 30 graus da visão oblíqua anterior direita com 60 graus de angulação cranial, e a 30 graus da visão oblíqua anterior esquerda com 60 graus de angulação cranial. As medidas da artéria coronária direita foram realizadas a 30 graus da visão oblíqua anterior direita e a 30 graus da visão oblíqua anterior esquerda.

A análise das imagens de ICA foi realizada por um observador cego em relação aos resultados da cintilografia miocárdica.

Avaliação de perfusão miocárdica por imagem

O exame de imagem para perfusão miocárdica (PM) foi realizado para a avaliação fisiológica da presença e local da isquemia miocárdica em todos os pacientes. As imagens foram adquiridas por meio dos aparelhos Millenium MPR (General Electric, Nova Iorque, Estados Unidos) e Infinia Hawk Eye (General Electric, Nova Iorque, Estados Unidos).

As imagens foram interpretadas por médicos da divisão de Medicina Nuclear dos respectivos hospitais, e revisadas por um examinador experiente. Os segmentos com déficits na captura do radiotraçador que se normalizaram nas imagens adquiridas em repouso foram definidas como isquêmicas. Foi usada a segmentação do miocárdio em 17 segmentos, seguindo as diretrizes do comitê de imagens cardíacas da comissão de cardiologia clínica da Associação Americana do Coração (Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association's Clinical Cardiology Board).⁸

Os 28 pacientes que se submeteram à cintilografia miocárdica após a ACI foram avaliados de modo cego.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos e porcentagem. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas em média e desvio padrão e as variáveis contínuas sem distribuição normal em mediana e intervalo interquartil. Para avaliar a associação entre variáveis clínicas individuais e variáveis categóricas da TCor, foi usada regressão logística (análise bivariada). As variáveis explanatórias clínicas e cardíacas foram avaliadas de acordo com a presença e a ausência de TCor com o risco relativo (RR) correspondente, seu intervalo de confiança respectivo (IC95%) e o nível descritivo (valor p). Análise de regressão multivariada foi realizada para identificar preditores independentes para o desfecho TCor. As variáveis explanatórias incluídas na regressão multivariada foram as mesas da análise bivariada, por regressão logística. O processo de seleção das variáveis foi o método *stepwise*, com nível de significância de 5%. As diferenças entre os grupos quanto os parâmetros numéricos de angiografia coronária e isquemia foram analisados pelo teste de Mann-Whitney e, para os parâmetros categóricos pelo teste do qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher. Realizou-se uma análise prévia para verificar a normalidade das variáveis. Para tanto, realizou-se o teste de Shapiro-Wilk, juntamente com uma análise gráfica dos histogramas. A significância estatística foi definida em 5%. A análise estatística



Figura 2 – Angiografia coronária mostrando curvatura grave: loop da artéria coronária.



Figura 3 – Angiografia coronária mostrando loop da artéria coronária em visão ortogonal à apresentada na Figura 2.

Artigo Original

foi realizada usando o programa de estatística SAS®, versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, Carolina do Norte).

Resultados

Características basais

Características clínicas, angiográficas, e de PM por SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) estão listadas na Tabela 1. Os pacientes tinham idade média de $58,3 \pm 8,8$ anos e índice de massa corporal médio de $29 \pm 5,2$ Kg/m², e majoritariamente do sexo feminino (70,2%). A maioria dos pacientes apresentaram angina pectoris classe II ou III (71,9%) de acordo com a classificação da SCC. Os pacientes eram muito sintomáticos, sendo que 56% dos pacientes apresentavam dispneia. O teste de estresse escolhido foi o teste com dipiridamol em 39 pacientes (68%), exercício em 17 pacientes (29,8%) e dobutamina em um paciente (1,7%). A cintilografia miocárdica foi anormal em 37 pacientes (64,9%), com área média de isquemia de $5,9\% \pm 3,3\%$. Vinte pacientes apresentaram resultados normais de cintilografia. Os segmentos miocárdicos que apresentaram o maior déficit de perfusão transiente foram aqueles irrigados pela ADAE (43,9%), seguidos da ACX (33,3%) e ACD (22,8%). A ACI mostrou presença de TCor em 28,1% dos pacientes, e a prevalência de tortuosidade foi maior na ADAE e ACX (17,5% cada) e mais baixa na ACD (7%).

A idade foi o único preditor independente de TCor em nossa amostra ($p = 0,042$; $RR=1,08$; $CI=1,03-1,17$), como pode ser visto na Tabela 2.

Associação entre isquemia e presença de TCor por vaso e nas amostras de territórios arteriais

Avaliada por vaso ($n=171$), a associação entre TCor e isquemia foi altamente significativa. A frequência de isquemia em territórios com TCor versus territórios sem TCor foi 67% versus 28% ($p<0,0001$). A presença de TCor foi associada com isquemia na ACX (80% vs 21%; $p=0,001$) e na ACD (75% vs. 19%; $p=0,034$) mas não na ADAE (50% vs 42%; $p=0,46$).

Associação entre isquemia e parâmetros angiográficos por tipo de vaso

A Tabela 3 apresenta o número de casos, mediana, mínimo e máximo, e nível descritivo correspondente (valor p) do teste de Mann-Whitney dos parâmetros da ACI, por ocorrência de isquemia e tipo de artéria.

Nesta amostra, não foi observada associação entre isquemia e parâmetros de tortuosidade na ADAE ou na ACD, mas essa associação foi significativa para o número de curvaturas consecutivas com ângulo $<90^\circ$ ($p=0,0025$) e para o número de curvaturas com ângulo $<90^\circ$ medidos na sístole ($p=0,005$) na ACX.

Associação entre isquemia e parâmetros angiográficos nas amostras de territórios arteriais

A Tabela 4 apresenta o número de casos, mediana, mínimo e máximo, e nível descritivo correspondente (valor p)

Tabela 1 – Características clínicas, de perfusão miocárdica por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), e angiográficas dos 57 pacientes incluídos na análise

Características	Valores
Demográficas	
Idade (anos), média $\pm$ DP	58,3 $\pm$ 8,8
Sexo feminino	40 (70,2%)
Índice de massa corporal (Kg/m ²), média $\pm$ DP	29 $\pm$ 5,2
Clearance de creatinina (mL/min)	93,6 $\pm$ 29,4
Sintomas presentes	
Angina CCS I	14 (24,6%)
Angina CCS II	21 (36,8%)
Angina CCS III	20 (31,5%)
Angina CCS IV	2 (3,5%)
Dispneia	32 (56,1%)
Fatores de risco cardiovascular	
Tabagismo	8 (14%)
Sedentarismo	47 (82,5%)
Hiperlipidemia	27 (47,4%)
Diabetes	17 (29,8%)
Hipertensão	51 (89,5%)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%), média $\pm$ DP	66,5 (10,2)
Medicamentos	
Betabloqueador ou bloqueador de canal de cálcio	42 (73,7%)
Nitratos ou trimetazidina	34 (59,6%)
Estatinas	30 (52,6%)
Aspirina	48 (84,2%)
Perfusão miocárdica (SPECT)	
SPECT anormal	37 (64,9%)
Se anormal, disfunção miocárdica (%), média $\pm$ DP	5,9 (3,3)
SPECT anormal no território da ADAE	25 (43,9%)
SPECT anormal no território da ACX	19 (33,3%)
SPECT anormal no território da ACD	13 (22,8%)
Angiografia coronária invasiva	
Indivíduos com TCor	16 (28,1%)
TCor na ADAE	10 (17,5%)
TCor na ACX	10 (17,5%)
TCor na ACD	4 (7%)

CCS: classificação da Canadian Cardiovascular Society, ADAE: artéria descendente anterior esquerda; ACX: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita; TCor: tortuosidade das artérias coronárias.

do teste de Mann-Whitney dos parâmetros da ACI, por ocorrência de isquemia e territórios arteriais ($n=171$). Houve uma associação significativa entre isquemia e número de curvaturas com ângulos $<90^\circ$ medido na sístole ($p = 0,021$) nos territórios arteriais.

Tabela 2 – Comparação das características clínicas por resultados angiográficos (presença ou ausência de tortuosidade das artérias coronárias)

Características	Com TCor (n = 16)	Sem TCor (n = 41)	Valor p
Idade (anos)	62,2 ± 7,5	56,8 ± 8,9	0,042
Sexo feminino	13 (81,3%)	27 (65,9%)	0,26
IMC (Kg/m ²)	29,2 ± 5,0	28,9 ± 5,3	0,84
Ácido acetilsalicílico	14 (87,5%)	34 (82,9%)	0,67
Estatina	8 (50,0%)	22 (53,7%)	0,80
Betabloqueador/ bloqueador de canal de cálcio	13 (81,3%)	29 (70,7%)	0,42
Nitrato/ trimetazidina	8 (50,0%)	26 (63,4%)	0,36
Angina CCS I	2 (12,5%)	12 (29,3%)	
Angina CCS II	7 (43,8%)	14 (34,1%)	0,22
Angina CCS III/IV	7 (43,8%)	15 (36,6%)	0,25
Dispneia	9 (56,3%)	23 (56,1%)	0,99
Hipertensão	15 (93,8%)	36 (87,8%)	0,52
Diabetes	5 (31,3%)	12 (29,3%)	0,88
Dislipidemia	6 (37,5%)	21 (51,2%)	0,35
Sedentarismo	13 (81,3%)	34 (82,9%)	0,88
Tabagismo	2 (13%)	6 (14,6%)	0,84

IMC: índice de massa corporal; TCor: tortuosidade das artérias coronárias.

Discussão

Nosso estudo é dedicado a um fenômeno que é cada vez mais reconhecido na prática clínica. Há evidências importantes de que pacientes com isquemia sem obstrução coronária não apresentam um prognóstico benigno, mas, até o momento, não existem diretrizes que orientem a prática clínica.⁶

Embora a ACI não tenha boa sensibilidade para diagnosticar doenças coronárias funcionais, o exame pode claramente detectar algumas anormalidades, tais como TCor. Até o presente, em nosso conhecimento, não existem estudos que avaliem se a TCor representa outro mecanismo fisiopatológico que leva à isquemia, ou se é um marcador de disfunção microvascular coronariana.

Reconhecer a presença de diferentes mecanismos de isquemia nesses pacientes seria importante para se desenvolver a medicina estratificada, uma nova abordagem terapêutica para os pacientes. No ensaio CorMicA,^{9,10} assim como em muitos outros estudos, as mulheres eram predominantes e apresentaram um fenótipo diferente de DAC na angiografia coronária em comparação aos homens, devido a um menor número de obstruções coronárias e reserva de fluxo coronário reduzido, achados associados com eventos cardiovasculares maiores tais como morte cardiovascular e hospitalização por infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca.¹¹ Li et al.¹² demonstraram que a TCor está positivamente relacionada com hipertensão e sexo feminino, mas negativamente associado com DAC.

El. Tahlawi et al.¹³ descreveram que a TCor está associada com aterosclerose subclínica e com escore de cálcio coronariano aumentado mesmo na ausência de lesão obstrutiva significativa.

Tabela 3 – Isquemia segundo parâmetros angiográficos, por vaso

	Isquemia			Sem isquemia			Valor p
	N	Mediana	Intervalo	N	Mediana	Intervalo	
ADAE							
Maior grau de curvatura durante diástole (graus)	25	114	82-135	32	108	78,5-136	0,6
Número de ângulos <90° durante diástole	25	0	0-1	32	0,0	0-1	0,89
Maior grau de curvatura durante sístole (graus)	25	78	59,5-112	32	74,5	61,3-117	0,92
Número de ângulos <90° durante sístole	25	1	0-2,5	32	1	0-3	0,9
ACX							
Maior grau de curvatura durante diástole (graus)	19	79	58-109	38	102	74,3-120	0,083
Número de ângulos <90° durante diástole	19	1	0-3	38	0	0-1	0,025
Maior grau de curvatura durante sístole (graus)	19	55	46-96	38	97	52,5-121	0,077
Número de ângulos <90° durante sístole	19	3,0	0-3	38	0	0-2	0,005
ACD							
Maior grau de curvatura durante diástole (graus)	13	88	59,5-106,5	44	104	74,8-121	0,16
Número de ângulos <90° durante diástole	13	1	0-1,5	44	0	0-1	0,31
Maior grau de curvatura durante sístole (graus)	13	71	44-93	44	94	57,5-112	0,14
Número de ângulos <90° durante sístole	13	1	0-2	44	0	0-1	0,24

ADAE: artéria descendente anterior esquerda; ACX: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita.

Tabela 4 – Parâmetros angiográficos relacionados à presença de isquemia em todas as artérias

Parâmetros angiográficos	Isquemia (n = 57)		Sem isquemia (n = 114)		Valor p
	mediana	Intervalo	mediana	Intervalo	
Maior grau de curvatura durante diástole (graus)	92	67-118	105	76-122	0,3
Número de ângulos <90° durante diástole	0	0-2,5	0	0-1	0,1
Maior grau de curvatura durante sístole (graus)	73	48,5-107	85,5	56,5-115	0,074
Número de ângulos <90° durante sístole	1,5	0-3	1	0-2	0,021

Outro estudo foi conduzido mostrando a relação entre espessura da camada íntima-média carótida e presença de TCor, e na presença de tortuosidade associada na artéria retinal, sugerindo, assim, uma associação com a forma subclínica de aterosclerose.¹⁴

A alta prevalência de indivíduos do sexo feminino, idade avançada, e hipertensão é observada em pacientes com TCor e em pacientes com disfunção microvascular coronariana.^{6,15-17} Podemos comparar nossos resultados com aqueles apresentados em dois outros estudos em que se utilizou a mesma definição de TCor e foi demonstrada uma correlação entre TCor e isquemia. Gaibazzi et al.¹⁶ encontraram, em um subgrupo de 34 pacientes com as mesmas características (angina aos esforços e teste provocativo positivo), a prevalência de 27,3% (n=9). Yang et al.¹² observaram uma prevalência de 37,5% em uma amostra de 48 pacientes. Gaibazzi et al.¹⁸ e Yang et al.¹² não encontraram nenhum fator de risco cardiovascular relacionado à presença de TCor, como em nosso estudo.

Observamos uma relação significativa, já descrita na literatura, de TCor com idade avançada^{16,19,20} (p=0,042). Assim, a TCor parece ser o resultado final de mudanças estruturais e funcionais do coração e talvez represente um mecanismo de adaptação que permita que o coração mude dinamicamente seu tamanho e sua função.²¹ Isso pode depender da hipertrofia ventricular esquerda e relaxamento deficiente concomitante, o que parece ser mais comum em idosos. Uma possível explicação é que a hipertrofia possa afetar o padrão geodésico das artérias coronárias provavelmente devido a fatores angiogênicos, o que pode ser mediado pelo fluxo sanguíneo, estresse da parede, e fatores de crescimento.²¹

Diferentemente de outros estudos, nós analisamos a relação entre TCor e isquemia por vaso e território correspondente. Em nossa amostra, TCor esteve presente na ACX e na ADAE em 10 pacientes (17,5%) e na ACD em quatro pacientes (7%). Houve uma relação significativa entre TCor e isquemia na ACX e na ACD, o que não foi observado no território da ADAE. Achados angiográficos anormais de TCor foram mais evidentes na ACX (número de curvaturas tanto na sístole como na diástole, e menor ângulo de curvatura medido tanto na sístole como na diástole), o que pode explicar a maior frequência de isquemia neste território.

Nosso estudo é o primeiro a demonstrar que um parâmetro específico de tortuosidade do vaso está relacionado com a presença de isquemia miocárdica. O maior número de curvaturas detectadas durante a sístole na angiografia esteve relacionado com isquemia miocárdica em pacientes sem obstruções coronárias. Estudos investigando mudanças específicas na

geometria coronária e sua correlação com isquemia do miocárdio são escassos. Hassan et al.²² criaram um índice de gravidade da tortuosidade e observaram que esse foi um forte preditor de dor anginal entre os pacientes com artérias coronárias normais, apesar de um teste de estresse positivo. Porém, os autores não avaliaram a presença de isquemia nos territórios coronarianos como nós fizemos.

A relação da isquemia com TCor foi diferente entre os territórios coronarianos. Não se observou associação entre TCor e isquemia na ADAE. Yokota et al.²³ estudaram um grupo de pacientes com SPECT normal e sintomas persistentes usando a reserva de fluxo fracionada (FFR, *functional flow reserve*). Neste estudo, os autores encontraram que a FFR foi significativamente mais anormal na ADAE, demonstrando que a diferente quantidade de miocárdio nos territórios coronarianos pode criar interações heterogêneas com anatomia coronária e isquemia.²³ A massa de miocárdio subtendida por uma lesão é um importante fator preditor de uma FFR < 0,80 como demonstrado por Yoon et al.²⁴ Novos métodos de estimar o comprometimento hemodinâmico no fluxo coronário, tais como o *contrast-flow quantitative flow ratio* (cQFR), demonstraram que o mesmo tipo de discrepâncias em comparação às medidas de SPECT do miocárdio.²⁵ Podemos especular que as diferenças nos territórios irrigados pelas artérias coronárias possam explicar parte de nossos resultados, uma vez que o aumento na massa miocárdica pode recrutar mais vasos colaterais na microcirculação.

Um resultado importante é a necessidade de uma definição mais precisa e uniformemente aceita de TCor para a padronização de novos estudos.²⁶ É importante a adoção de mais de uma variável angiográfica além da gravidade e do número dos ângulos, bem como as medidas dinâmicas em ambas as fases do ciclo cardíaco (sístole e diástole). Isso se torna ainda mais importante quando observamos que a angiografia coronária realiza somente medidas bidimensionais de uma estrutura altamente dinâmica com três dimensões.²⁷ Estudos sobre fluidodinâmica computacional chamam a atenção à importância das medidas realizadas por equações matemáticas complexas que explicariam melhor como ocorre a distribuição da pressão ao longo da circulação e do fluxo coronários.²⁸⁻³⁴

Limitações

Nosso estudo tem algumas limitações. A primeira limitação é o pequeno tamanho amostral e sua natureza retrospectiva (Figura 4). Nós não usamos informação angiográfica para estabelecer um índice de tortuosidade, o que pode ser proposto por estudos futuros. Não realizamos exames para

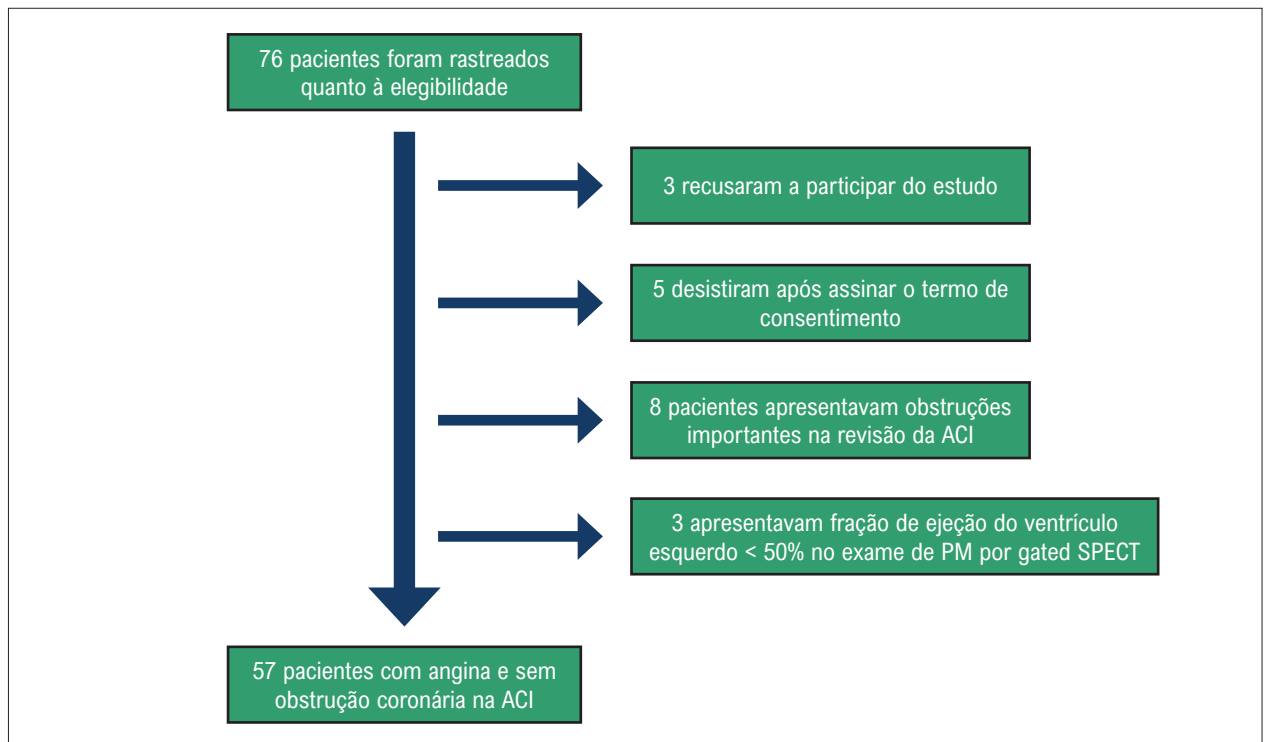


Figura 4 – Fluxograma da pesquisa; PM: perfusão miocárdica; gated SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único de sincronização cardíaca; ACI: angiografia coronária invasiva.

avaliar a função coronariana, por esses não serem utilizados rotineiramente na prática clínica.

Conclusões

A TCor está associada com isquemia miocárdica em casos selecionados. O número de curvaturas avaliado na sístole na angiografia coronária está associado a um risco aumentado de isquemia miocárdica. É necessária uma análise individualizada da anatomia da artéria coronária e seu território correspondente antes de se considerar um resultado falso-positivo na cintilografia miocárdica em pacientes com TCor.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Estrada A, Sousa AS, Mesquita CT, Villacorta H; Obtenção de dados: Estrada A; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Estrada A, Villacorta H; Redação do manuscrito: Estrada A, Mesquita CT, Villacorta H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sousa AS, Mesquita CT, Villacorta H.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de André Estrada pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal Fluminense sob o número de protocolo CAAE 55255916.2.0000.5243. 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.

Errata

Edição de Dezembro de 2022, vol. 119(6), págs. 883-890

No artigo original “Tortuosidade das Artérias Coronárias como um Novo Fenótipo paralsquemia sem Doença Arterial Coronariana”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210787>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 119(6): 883-890, na página 884, a figura correta encontra-se no link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2022/11906/2021_0787_fig-01_corrigida.jpg

Referências

- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;2018(12):e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Taqeti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2625-41. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
- Ouellette ML, Löffler AJ, Beller GA, Workman VK, Holland E, Bourque JM. Clinical Characteristics, Sex Differences, and Outcomes in Patients with Normal or Near-Normal Coronary Arteries, Non-Obstructive or Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10):e007965. doi: 10.1161/JAHA.117.007965.
- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable Angina Pectoris with no Obstructive Coronary Artery Disease Is Associated with Increased Risks of Major Adverse Cardiovascular Events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehr331.
- Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*. 2017;135(11):1075-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534.
- Zegers ES, Meursing BT, Zegers EB, Oude Ophuis AJ. Coronary Tortuosity: A Long and Winding Road. *Neth Heart J*. 2007;15(5):191-5. doi: 10.1007/BF03085979.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. A Statement for Healthcare Professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42. doi: 10.1161/hc0402.102975.
- Ford TJ, Berry C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interv Cardiol*. 2019;14(2):76-82. doi: 10.15420/icr.2019.04.R1.
- Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23 Pt A):2841-55. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.006.
- Taqeti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, et al. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated with Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease. *Circulation*. 2017;135(6):566-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266.
- Li Y, Liu NF, Gu ZZ, Chen Y, Lu J, Feng Y, et al. Coronary Tortuosity is Associated with Reversible Myocardial Perfusion Defects in Patients Without Coronary Artery Disease. *Chin Med J*. 2012;125(19):3581-3.
- El Tahlawi M, Sakrana A, Elmurr A, Gouda M, Tharwat M. The Relation between coronary tortuosity and Calcium Score in Patients with Chronic Stable Angina and Normal Coronaries by CT angiography. *Atherosclerosis*. 2016;246:334-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.029.
- Davutoglu V, Dogan A, Okumus S, Demir T, Tatar G, Gurler B, et al. Coronary Artery Tortuosity: Comparison with Retinal Arteries and Carotid Intima-Media Thickness. *Kardiol Pol*. 2013;71(11):1121-8. doi: 10.5603/KPa.2013.0292.
- Chihai J, Mitchell P, Gopinath B, Burlutsky G, Kovoov P, Thiagalingam A. Gender Differences in the Prevalence of Coronary Artery Tortuosity and its Association with Coronary Artery Disease. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;14:23-27. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.11.005.
- Esfahani M, Farzamnia H, Nezarat. Chronic Stable Angina Patients with Tortuous Coronary Arteries: Clinical Symptoms and Risk Factors. *ARYA Atheroscler J*. 2012;115-118.
- Dagianti A, Rosanio S, Luongo R, Dagianti A, Fedele F. Morfometria Coronarica Nell'ipertensione Arteriosa Essenziale. *Cardiologia*. 1993;38(8):497-502.
- Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Severe Coronary Tortuosity or Myocardial Bridging in Patients with Chest Pain, Normal Coronary Arteries, and Reversible Myocardial Perfusion Defects. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):973-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.030.
- Hutchins GM, Bulkley BH, Miner MM, Boitnott JK. Correlation of Age and Heart Weight with Tortuosity and Caliber of Normal Human Coronary Arteries. *Am Heart J*. 1977;94(2):196-202. doi: 10.1016/s0002-8703(77)80280-9.
- Carboni P, Cocchi A, Zuccalà G, Menichelli P. Heart Aging and its Clinical Implications. *Recenti Prog Med*. 1990;81(4):215-20.
- Turgut O, Tandogan I, Yalta K, Yilmaz MB, Dizman R. Geodesic Pattern of Coronary Arteries as a Predictor for Cardiovascular Risk: Clinical Perspectives. *Int J Cardiol*. 2010;142(3):e38-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.160.
- Hassan AKM, Abd-El Rahman H, Hassan SG, Ahmed TAN, Youssef AAA. Validity of Tortuosity Severity Index in Chest Pain Patients with Abnormal Exercise Test and Normal Coronary Angiography. *Egypt Heart J*. 2018;70(4):381-387. doi: 10.1016/j.ehj.2018.07.002.
- Yokota S, Borren NM, Ottervanger JP, Mouden M, Timmer JR, Knollemas S, et al. Does Fractional Flow Reserve Overestimate Severity of LAD Lesions? *J Nucl Cardiol*. 2020;27(4):1306-1313. doi: 10.1007/s12350-019-01712-0.
- Yoon MH, Tahk SJ, Lim HS, Yang HM, Seo KW, Choi BJ, et al. Myocardial Mass Contributes to the Discrepancy between Anatomic Stenosis Severity Assessed by Intravascular Ultrasound and Fractional Flow Reserve in Intermediate Lesions of the Coronary Artery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91(2):182-191. doi: 10.1002/ccd.27072.
- Smit JM, Koning G, van Rosendaal AR, Dibbets-Schneider P, Mertens BJ, Jukema JW, et al. Relationship between Coronary Contrast-Flow Quantitative Flow Ratio and Myocardial Ischemia Assessed by SPECT MPI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(11):1888-1896. doi: 10.1007/s00259-017-3769-2.
- Estrada APD, Lopes RO, Villacorta H Jr. Coronary Tortuosity and its Role in Myocardial Ischemia in Patients with no Coronary Obstructions. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(2):163-70. doi: 10.5935/2359-4802.20170014.
- Han HC. Twisted Blood Vessels: Symptoms, Etiology and Biomechanical Mechanisms. *J Vasc Res*. 2012;49(3):185-97. doi: 10.1159/000335123.
- Xie X, Wang Y, Zhu H, Zhou H, Zhou J. Impact of Coronary Tortuosity on Coronary Blood Supply: A Patient-Specific Study. *PLoS One*. 2013;8(5):e64564. doi: 10.1371/journal.pone.0064564.
- Xie X, Wang Y, Zhu H, Zhou J. Computation of Hemodynamics in Tortuous Left Coronary Artery: A Morphological Parametric Study. *J Biomech Eng*. 2014;136(10):101006. doi: 10.1115/1.4028052.
- Li Y, Shi Z, Cai Y, Feng Y, Ma C, Shen C, et al. Impact of Coronary Tortuosity on Coronary Pressure: Numerical Simulation Study. *PLoS One*. 2012;7(8):e42558. doi: 10.1371/journal.pone.0042558.
- Xie X, Wang Y, Zhou H. Impact of Coronary Tortuosity on the Coronary Blood Flow: a 3D Computational Study. *J Biomech*. 2013;46(11):1833-41. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.05.005.
- Bulant CA, Blanco PJ, Clause A, Assunção AN Jr, Lima TP, Ávila LFR, et al. Association Between Three-dimensional Vessel Geometry and the Presence of Atherosclerotic Plaques in the Left Anterior Descending Coronary Artery of High-risk Patients. *Biomed. Signal Process. Control*. 2016;31(1):569-75. doi: 10.1016/j.bspc.2016.09.023.
- Bulant CA, Blanco PJ, Lima TP, Assunção AN Jr, Liberato G, Parga JR, et al. A Computational Framework to Characterize and Compare the Geometry of Coronary Networks. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2017;33(3). doi: 10.1002/cnm.2800.
- Blanco PJ, Bulant CA, Bezerra CC, Maso Talou GD, Pinto FA, Ziemer PG, et al. Coronary Arterial Geometry: A Comprehensive Comparison of two Imaging Modalities. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2021;37(5):e3442. doi: 10.1002/cnm.3442.



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

Tortuosidade Coronariana como um Novo Fenótipo para Isquemia sem Doença Arterial Coronariana

Coronary Tortuosity as a New Phenotype for Ischemia without Coronary Artery Disease

Mohammad Eltahlawi¹

Zagazig University – Cardiology,¹ Zagazig – Egito

Minieditorial referente ao artigo: Tortuosidade das Artérias Coronárias como um Novo Fenótipo para Isquemia sem Doença Arterial Coronariana

A doença arterial coronariana constitui uma grande carga em muitos países. Em muitos casos, a detecção de isquemia coronariana por imagem não invasiva pode não se correlacionar com a presença de estenose coronariana significativa. Assim, surgiu o termo “Isquemia com artéria coronária não obstrutiva (INOCA)”. Muitas teorias foram propostas para tal fenômeno. A tortuosidade coronariana (TCor) é uma dessas etiologias que se mostrou associada à aterosclerose subclínica e aumento do escore de cálcio coronariano.¹ Além disso, a TCor está associada aos mesmos fatores de risco de isquemia, como tabagismo, idade avançada, hipertensão arterial e dislipidemia.² TCor foi pensada para ser um fenômeno; entretanto, a associação desse fenômeno com múltiplas doenças cardiovasculares aumenta seu impacto clínico. Li et al.,³ verificaram que pacientes hipertensos com TCor apresentam maior incidência de infarto lacunar.³ Turgut et al.,⁴ concluíram que a TCor pode indicar relaxamento ventricular esquerdo prejudicado.⁴ Dogdus et al.,⁵ comprovaram que a TCor afeta negativamente a função ventricular esquerda avaliada por parâmetros de deformação 3D com considerável depressão da deformação longitudinal do miocárdio.⁵

Neste estudo de Estrada et al.,⁶ os pesquisadores encontraram uma associação altamente significativa entre TCor e isquemia. A presença de isquemia nos territórios com TCor foi mais frequente do que naqueles sem TCor (67% versus 28% ($p < 0,0001$)) detectada pela cintilografia de perfusão miocárdica (CPM). Este estudo analisou as características específicas da tortuosidade quanto à presença de isquemia miocárdica. Eles descobriram que o número de ângulos de curvatura detectados na sístole durante a angiografia coronária está associado a um alto risco de isquemia miocárdica ($p = 0,021$). Alguns estudos anteriores consideraram a geometria da TCor e sugeriram índices para graduar tal tortuosidade dependendo principalmente do grau de angulação ou flexão.⁷⁻⁹

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana/complicações; Isquemia Miocárdica; Aterosclerose; Dislipidemias; Transtornos do Metabolismo do Cálcio/complicações, Fatores de Risco; Diagnóstico por Imagem/métodos

Correspondência: Mohammad Eltahlawi •

6 St. Macca, Elsalam Quarter, Zagazig 44519 – Egito
E-mail: tahlawi_basha@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220826>

Várias teorias foram propostas para explicar o mecanismo pelo qual a TCor pode precipitar isquemia. A TCor pode causar disfunção microcirculatória ao reduzir as pressões de enchimento distais e o fluxo sanguíneo. Isso pode ser devido a forças de cisalhamento em artérias tortuosas que podem perturbar a dinâmica do fluxo.¹⁰ Outros sugeriram que a simples degeneração da camada de elastina do vaso aterosclerótico pode levar à TCor.⁹ Além disso, a TCor é considerada por alguns pesquisadores como um achado comum em pacientes idosos e hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda devido ao alongamento e dilatação das coronárias em um espaço limitado dos sulcos coronários levando à flexão ou dobramento das artérias.¹¹

Além das teorias mecânicas e hemodinâmicas acima mencionadas, alguns pesquisadores estabeleceram uma teoria inflamatória como mecanismo de aterosclerose no caso de TCor. Li et al.,³ propuseram um papel para a reação inflamatória evidenciada por altos níveis de PCR que foram encontrados associados à TCor. No mesmo contexto, Naguib et al.,¹² estudaram a associação entre TCor em pacientes sem lesões coronarianas e alta contagem de monócitos a baixa relação HDL-C (MHR) como marcador de inflamação e estresse oxidativo. Eles descobriram que o TCor tem uma relação significativa com a MHR, que agora é considerada um marcador prognóstico para muitas doenças cardiovasculares. Além disso, Cerit et al.,¹³ verificaram que o plaquetócrito, importante para inflamação e trombose, estava independentemente associado à TCor.

Este estudo de Estrada et al.,⁶ estudou a relação entre a isquemia induzida por TCor e o ramo coronariano acometido. Eles encontraram uma associação significativa entre TCor e isquemia na ACX e ACD, mas essa associação não foi significativa na ADAE. Além disso, o grau de TCor (evidenciado por ângulos de curvatura consecutivos e o número de ângulos de curvatura) teve uma associação significativa com isquemia apenas em ACX. Acho que este é o primeiro estudo a analisar a relação entre TCor e isquemia em territórios coronarianos individuais.

No entanto, ainda há controvérsia sobre a real relação entre TCor e isquemia coronariana. Apesar dos achados anteriores, há alguns votos contra o papel do TCor na aterosclerose. Li et al.,² não encontraram uma correlação significativa entre TCor e escore de cálcio ou estenose de diâmetro na análise multivariada. No entanto, essa associação existia entre TCor e escore de cálcio moderado entre as mulheres.² Na mesma direção, Khosravani-Rudpishi et al.,¹⁴ encontraram que vasos tortuosos tinham menor probabilidade de estenose significativa da artéria coronária e menor escore de Gensini.¹⁴

Além disso, foram encontrados dados controversos sobre a gravidade do TCor e sua associação com doença arterial coronariana significativa. Enquanto Hassan et al.,⁸ verificaram que a tortuosidade grave está associada a um risco aumentado de isquemia, ao contrário, Groves et al.,⁷ descobriram que pacientes com tortuosidade coronariana grave tiveram uma incidência significativamente menor de estenose significativa da artéria coronária na angiografia coronária.⁷

Esses dados aparentemente controversos poderiam ser justificados pela hipótese de que os vasos tortuosos podem desenvolver alterações ateroscleróticas e calcificadas; no entanto, essas alterações estão longe das próprias curvas.

Acho que precisamos de mais estudos para desenvolver um índice de tortuosidade mais válido e correlacionar diferentes graus de TCor com modalidades funcionais de avaliação de isquemia como FFR e iFR.

Referências

1. El Tahlawi M, Sakrana A, Elmurr A, Gouda M, Tharwat M. The relation between coronary tortuosity and calcium score in patients with chronic stable angina and normal coronaries by CT angiography. *Atherosclerosis*. 2016;246:334–7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.029
2. Li M, Wang ZW, Fang LJ, Cheng SQ, Wang X, Liu NF. Correlation analysis of coronary artery tortuosity and calcification score. *BMC Surg*. 2022;22(1):1–7. Doi.org/10.1186/s12893-022-01470-w
3. Li Y, Nawabi AQ, Feng Y, Ma G, Tong J, Shen C, et al. Coronary tortuosity is associated with an elevated high-sensitivity C-reactive protein concentration and increased risk of ischemic stroke in hypertensive patients. *J Int Med Res*. 2018;46(4):1579–84. Doi.org/10.1177/0300060517748527
4. Turgut O, Yilmaz A, Yalta K, Yilmaz BM, Ozyol A, Kendirlioglu O, et al. Tortuosity of coronary arteries: An indicator for impaired left ventricular relaxation? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23(6):671–7. DOI: 10.1007/s10554-006-9186-4
5. Dogdus M, Demir E, Cinar CS, Gurgun C. Coronary tortuosity affects left ventricular myocardial functions: a 3D-speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(4):627–32. Doi.org/10.1007/s10554-019-01760-0
6. Estrada A, Sousa AS, Mesquita CT, Villacorta H. Coronary Tortuosity as a New Phenotype for Ischemia without Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(6):883–890.
7. Groves SS, Jain AC, Warden BE, Gharib W, Beto 2nd RJ. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *W V Med J*. 2009;105(4):14–7. PMID: 19585899
8. Hassan AKM, Abd-El Rahman H, Hassan SG, Ahmed TAN, Youssef AAA. Validity of tortuosity severity index in chest pain patients with abnormal exercise test and normal coronary angiography. *Egypt Heart J*. 2018;70(4):381–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2018.07.002>
9. Jakob M, Spasojevic D, Krogmann ON, Wiher H, Hug R, Hess OM. Tortuosity of coronary arteries in chronic pressure and volume overload. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;38(1):25–31. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0304(199605)38:1<25::AID-CCD7>3.0.CO;2-5
10. Zegers ES, Meursing BTJ, Zegers EB, Ophuis AJMO. Coronary tortuosity: a long and winding road. *Neth Heart J*. 2007;15(5):191–5. Doi.org/10.1007/BF03085979
11. Hutchins GM, Bulkley BH, Miner MM, Boitnott JK. Correlation of age and heart weight with tortuosity and caliber of normal human coronary arteries. *Am Heart J*. 1977;94(2):196–202. Doi: 10.1016/s002-8703(77)80280-9
12. Naguib TA, Farag ESM, El Tahlawi MAA, Shawky AF. Relationship between Monocyte to High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Coronary Artery Tortuosity. *Egypt J Hosp Med*. 2022;88(1):2917–22. DOI:10.21608/ejhm.2022.242995
13. Cerit L, Cerit Z. Relationship between coronary tortuosity and plateletcrit coronary tortuosity and plateletcrit. *Cardiovasc J Afr*. 2017;28(6):385–8. doi: 10.5830/CVJA-2017-023
14. Khosravani-Rudpishi M, Joharimoghadam A, Rayzan E. The significant coronary tortuosity and atherosclerotic coronary artery disease; What is the relation? *J Cardiovasc Thorac Res*. 2018;10(4):209–13. DOI: 10.15171/jcvtr.2018.36



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

Prevalência das Complicações Cardiovasculares nos Indivíduos com Anemia Falciforme e Outras Hemoglobinopatias: Uma Revisão Sistemática

Prevalence of Cardiovascular Complications in Individuals with Sickle Cell Anemia and Other Hemoglobinopathies: A Systematic Review

Andressa Lopes,¹ Marina Tejo Dantas,¹ Ana Marice Teixeira Ladeia¹

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária cujas complicações cardiovasculares são a principal causa de morte, o mesmo sendo observado em outras hemoglobinopatias. A identificação precoce dessas alterações pode modificar favoravelmente o curso da doença.

Objetivo: Comparar a prevalência de complicações cardiovasculares entre indivíduos com AF e indivíduos com outras hemoglobinopatias.

Métodos: Seguindo recomendações do protocolo PRISMA, realizou-se revisão sistemática da literatura com buscas nas bases de dados PubMed/Medline, associadas à busca manual. Incluídos estudos que analisaram a prevalência das alterações cardiovasculares nas hemoglobinopatias (AF, traço falciforme, hemoglobinopatia SC, alfa-talassemia e beta-talassemia). A qualidade metodológica dos artigos foi realizada pela escala de Newcastle-Ottawa.

Resultados: Foram selecionados para análise quatro estudos, resultando em um tamanho amostral de 582 participantes: 289 portadores de AF, 133 possuem hemoglobinopatia SC, 40 com betatalassemia, 100 indivíduos saudáveis e nenhum com alfa-talassemia ou traço falcêmico. Dilatação das câmaras cardíacas, hipertrofia ventricular esquerda e direita, hipertensão pulmonar, disfunção diastólica, insuficiência mitral e insuficiência tricúspide são mais prevalentes na AF do que nas demais hemoglobinopatias consideradas. A sobrecarga miocárdica de ferro é mais frequente na talassemia maior do que na AF. A função sistólica foi similar entre as hemoglobinopatias.

Conclusão: Verificou-se maior comprometimento cardiovascular nos indivíduos com AF do que naqueles com as demais hemoglobinopatias, reforçando a necessidade de acompanhamento cardiovascular regular e frequente nos pacientes falcêmicos.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Complicações Cardiovasculares na Gravidez; Hemoglobinopatias.

Abstract

Background: Sickle cell anemia (SCA) is a hereditary disease whose cardiovascular complications are the main cause of death, the same being observed in other hemoglobinopathies. Early identification of these changes can favorably modify the course of the disease.

Objective: To compare the prevalence of cardiovascular complications between individuals with SCA and individuals with other hemoglobinopathies.

Method: Following the recommendations of the PRISMA protocol, a systematic literature review was carried out with searches in PubMed/Medline databases, associated with a manual search. Studies that analyzed the prevalence of cardiovascular alterations in hemoglobinopathies (SCA, sickle cell trait, SC hemoglobinopathy, alpha-thalassemia and beta-thalassemia) were included. The methodological quality of the articles was assessed using the Newcastle-Ottawa scale.

Results: Four studies were selected for analysis, resulting in a sample size of 582 participants: 289 with SCA, 133 with SC hemoglobinopathy, 40 with beta-thalassemia, 100 healthy individuals and none with alpha-thalassemia or sickle cell trait. Dilatation of the cardiac chambers, left and right ventricular hypertrophy, pulmonary hypertension, diastolic dysfunction, mitral regurgitation and tricuspid regurgitation are more prevalent in SCA than in the other hemoglobinopathies considered. Myocardial iron overload is more frequent in thalassemia major than in sickle cell anemia. Systolic function is similar between different hemoglobinopathies.

Correspondência: Andressa Lopes •

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Avenida Dom João VI, 275. CEP 40290-000, Salvador, BA – Brasil

E-mail: andressalopes18.1@bahiana.edu.br

Artigo recebido em 22/03/2022, revisado em 21/04/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220207>

Conclusion: There is greater cardiovascular impairment in individuals with SCA than in those with other hemoglobinopathies, reinforcing the necessity for regular cardiovascular follow-up in sickle cell patients.

Keywords: Anemia, Sickle Cell; Pregnancy Complications, Cardiovascular; Hemoglobinopathies.

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

Introdução

A redução da morbimortalidade dos indivíduos com doença falciforme advinda do avanço nas terapias específicas tem se tornado evidente. À medida que a idade desses pacientes aumenta, os efeitos crônicos da anemia hemolítica e episódios vaso-oclusivos levam a lesões crônicas de órgãos-alvo, destacando-se as complicações cardiovasculares,¹ que são a principal causa de morte.² Apesar do avanço terapêutico, a mortalidade nos adultos continua alta mesmo nos países desenvolvidos, com média de idade abaixo dos 50 anos.³

Ainda que as melhorias nos protocolos de transfusão sanguínea e de uso de agentes quelantes de ferro aumentaram a sobrevida dos pacientes com talassemia, a principal causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes é a doença cardíaca,⁴ responsável por 75% das mortes.⁵ No Brasil, 10 a 20% dos indivíduos com talassemia dependentes de transfusão apresentam sobrecarga de ferro severa, com incidência de cardiopatias de 5%.⁶

Assim, diversas são as complicações cardiovasculares implicadas no curso clínico da anemia falciforme, bem como no das demais hemoglobinopatias. Este estudo visou comparar a prevalência de complicações cardiovasculares entre indivíduos com anemia falciforme e com outras hemoglobinopatias.

Métodos

Desenho do estudo

Revisão sistemática de literatura com busca norteada pela diretriz PRISMA, registrada no PROSPERO, sob o número CRD42021225542.

Estratégia de busca

A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed/Medline, sendo aplicados os seguintes descritores consultados pelos sites *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS): "Sickle cell disease", "Sickle Cell Anemia", "Hemoglobinopathies", "Hemoglobin SC Disease", "Haemoglobin SC", "Sickle Cell Trait", "Beta-thalassemia", "Alpha-thalassemia", "Cardiac", "Cardiovascular". Foi também realizada a busca manual dos artigos. Utilizou-se o operador booleano "AND" para agregar os descritores.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados e não randomizados, que atendessem o critério de analisar a prevalência das alterações cardiovasculares nas seguintes hemoglobinopatias (anemia falciforme, traço falciforme, hemoglobinopatia SC, alfa-talassemia e beta-talassemia). Incluídos artigos em inglês e português,

publicados entre fevereiro de 2011 e fevereiro de 2021. Foram excluídas: publicações duplicadas, revisões sistemáticas e metanálises, relatos de caso, relatos de série e estudos em animais.

Identificação e seleção de estudos

Dois autores analisaram, separadamente, o título e o resumo de cada trabalho, identificando quais preenchiam os critérios de inclusão. Um terceiro pesquisador avaliou os artigos em que houve discordância, completando a seleção de artigos elegíveis para leitura integral. Posteriormente, foi feita a leitura completa de cada estudo por um dos autores, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática, até se chegar à lista final dos trabalhos incluídos na revisão.

Extração e análise de dados

Os dados extraídos foram: título, autor, ano de publicação, desenho, período e local de realização do estudo, tamanho amostral e objetivos. As variáveis hipertensão pulmonar, disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo, disfunção ventricular direita, presença de insuficiência mitral e de insuficiência tricúspide foram analisadas.

Qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela escala de Newcastle-Ottawa, ferramenta indicada para análise de estudos de coorte e de caso-controle. A pontuação da qualidade metodológica dos estudos de coorte foi calculada em três componentes: seleção dos grupos (0 – 4 pontos), qualidade de ajuste para confusão (0 – 2 pontos) e avaliação do desfecho (0 – 3 pontos). Nos estudos de caso-controle, foi avaliada a seleção dos grupos (0 – 4 pontos), a qualidade de ajuste para confusão (0 – 2 pontos) e a exposição (0 – 4 pontos). A pontuação máxima é de 9 pontos, representando alta qualidade metodológica. Dois pesquisadores independentes julgaram a qualidade/risco de viés dos trabalhos.

Resultados

Identificação e seleção dos estudos

A partir do banco de dados eletrônicos e da busca manual, 325 artigos foram identificados. Após remoção de artigos duplicados e seleção pela leitura de títulos, resumos e textos completos, obteve-se 4 artigos incluídos na síntese qualitativa do trabalho. A seleção dos estudos está representada no fluxograma na Figura 1.

Características gerais dos estudos

Dos quatro artigos selecionados, três são estudos de coorte e um é caso-controle. Os anos de publicação variaram de

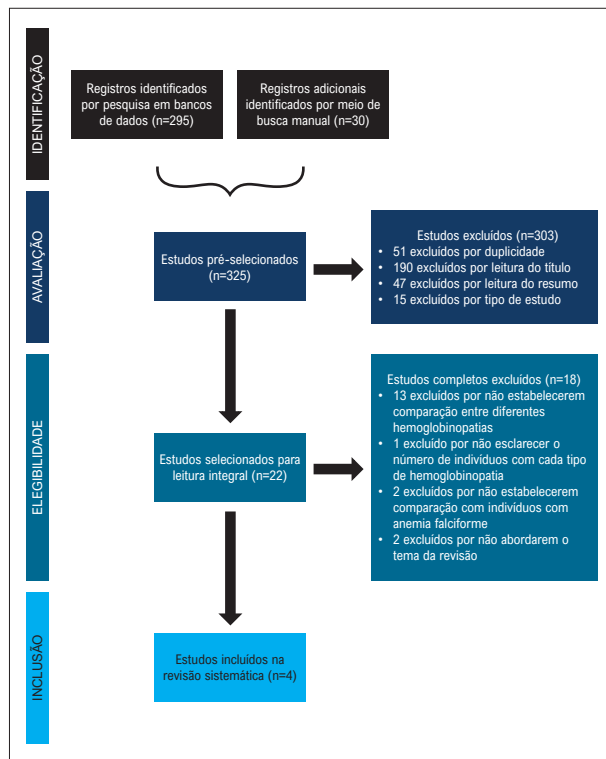


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.

2016 a 2019. O tamanho amostral variou de 110 a 180 participantes, totalizando 582 participantes: 289 portadores de anemia falciforme, 133 com hemoglobinopatia SC, 40 com betatalassemia, 100 indivíduos saudáveis e nenhum com alfatalassemia ou traço falcêmico. Vinte indivíduos possuíam outros genótipos de doença falciforme que não preenchem os critérios de inclusão deste estudo. A Tabela 1 apresenta as características gerais dos estudos.

Resultados

Adjagba et al. constataram que, embora a dilatação ventricular direita tenha sido similar entre os pacientes HbSS e os HbSC, a dilatação ventricular esquerda foi mais frequente na AF do que na hemoglobinopatia SC, tendo sido observada em 51,4% vs 24,2% dos pacientes, respectivamente [OR = 2,1 (1,11-4,03)], o mesmo ocorrendo com a dilatação de ambos ventrículos, presente em 38,9% x 12,5% dos pacientes com cada genótipo, respectivamente [OR = 3,4 (1,19-8,13)]. Não se observou diferenças significativas entre os genótipos na frequência de disfunção miocárdica esquerda medida pela fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e pela relação E/e⁻. Verificou-se hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em 25% dos pacientes com AF, dado não constatado na amostra com HbSC.

Harrington et al. avaliaram 829 ecocardiogramas realizados em 172 pacientes, sendo observada uma incidência cumulativa das anormalidades ecocardiográficas. A idade média do primeiro eletrocardiograma foi 8,74 ± 3,49 anos de idade (variando entre 5,12 a 19,7 anos de idade), com

uma média de 4,82 ± 3,06 estudos realizados por paciente por um período de 6,88 ± 5,16 anos. A distribuição por idade do primeiro ecocardiograma foi: 78 (45,4%) na idade de 5 a 7 anos ou menos, 72 (41,8%) na idade acima de 7 a 13 anos ou menos e 22 (12,8%) acima de 13 anos de idade. HVE, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE) e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) aumentados foram encontradas em uma idade mais precoce do que a velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) anormal, esta última encontrada principalmente na infância tardia e na adolescência. A prevalência das anormalidades ecocardiográficas foi 25%, 41%, 58%, 7% e 25% para HVE, aumento DSFVE e DDFVE, redução da FE de VE e aumento de VRT, respectivamente. Além disso, os pacientes com HbSS e HbSβ⁰-talassemia tiveram 8,04% mais chances de apresentar HVE, 8,37% mais chances de apresentar dilatação de VE ao final da sístole e 11,9% mais chances de apresentar dilatação de VE ao final da diástole. A chance de desenvolver aumento da velocidade de regurgitação tricúspide e diminuição da fração de encurtamento de VE foram similares entre os genótipos envolvidos no estudo.

Guedeney et al. compararam o remodelamento cardíaco entre indivíduos com as hemoglobinopatias HbSS e HbSC e indivíduos saudáveis, envolvendo 180 pacientes. A dilatação de VE foi maior nos pacientes com HbSS do que nos indivíduos com HbSC [DDFVE/SC = 32 mm/m² (IIQ: 29-33) x 28 mm/m² (IIQ: 26-30), respectivamente, p < 0,0001; VDFVE/SC = 91 mL/m² (IIQ: 73-105) x 64 mL/m² (IIQ: 54-72), respectivamente, p < 0,001], o mesmo ocorrendo com AE [VAE/SC = 49 mL/m² (IIQ: 42-60) x 33 mL/m² (IIQ: 30-38), respectivamente, p < 0,001]. Da mesma forma, HVE foi mais frequente na AF do que na HbSC [MVE/SC = 101 g/m² (IIQ: 84-115) x 76 g/m² (IIQ: 65-87), p < 0,001; MVE/A = 39 g/m (IIQ: 24-48) x 32 g/m (IIQ: 28-36), p < 0,001], independentemente do método de indexação (superfície corpórea ou altura), ressaltando-se que a HVE foi principalmente excêntrica. Nos pacientes com HbSS, observou-se aumento da pressão arterial sistólica pulmonar – avaliada pela VRT – em 32 (53%) pacientes, sendo similar entre pacientes HbSC e controles. A disfunção diastólica de VE foi mais prevalente na AF do que nos indivíduos com HbSC e nos saudáveis (p = 0,04). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi similar nos três grupos.

AbdelMassih et al. avaliaram o padrão de envolvimento miocárdico em 120 pacientes em estudo de caso-controle. O T2* miocárdico foi mais indicativo de sobrecarga miocárdica de ferro nos pacientes com betatalassemia maior do que naqueles com AF (T2* miocárdico = 16,6 ± 1,8 ms; 25,5 ± 2,2 ms, respectivamente). O strain global longitudinal (SGL) foi semelhante entre os pacientes com betatalassemia maior e os com AF, porém ambos grupos apresentaram menores valores de SGL quando comparados com os indivíduos saudáveis (SGL = -15 ± 1,6%; -21,5 ± 1,9%, indivíduos com betatalassemia maior e saudáveis, respectivamente; SGL = -15 ± 1,2%; -21,5 ± 1,9%, indivíduos com AF e saudáveis, respectivamente). Houve diferença entre os grupos de hemoglobinopatias quando se avaliou o SGL epicárdico e endocárdico: o SGL epicárdico

Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados

Autor	Ano de publicação	Título	Período de realização	Local de realização	Desenho do estudo	Tamanho amostral	Objetivos
Philippe M. Adjagba, Gaston Habib, Nancy Robitaille, et al.	2016	Impact of sickle cell anemia on cardiac chamber size in the paediatric population	Não mencionado	Canadá	Coorte retrospectiva	n = 110	Descrever a extensão das anormalidades miocárdicas e determinar os índices hematológicos que poderiam afetar principalmente a função cardíaca nos pacientes com doença falciforme
Jamie K. Harrington, Usha Krishnan, Zhezhen Jun, et al.	2017	Longitudinal analysis of echocardiographic abnormalities in children with sickle cell disease	1994-2013	Estados Unidos	Coorte retrospectiva	n = 172	Identificar parâmetros clínicos e laboratoriais associados ao desenvolvimento de anormalidade cardíacas
Paul Guedeney, François Lionnet, Alexandre Ceccaldi, et al.	2018	Cardiac manifestations in sickle cell disease varies with patient genotype	Maio 2008 Maio 2015	França	Coorte retrospectiva	n = 180	Descrever o remodelamento cardíaco e suas correlações em pacientes com HbSC e comparar com os pacientes com anemia falciforme e com os indivíduos saudáveis
Antonie Fakhry Abdel Massih, Khaled M. Salama, Carolyne Ghobrial, et al.	2019	Discrepancy in patterns of myocardial involvement in beta-thalassemia vs. Sickle cell anemia	Abril 2017 Out 2018	Egito	Caso controle	n = 120	Comparar a mecânica ventricular esquerda nos pacientes com talassemia e nos com anemia falciforme através da "ecocardiografia com strain"

foi mais baixo nos pacientes com betatalassemia maior (SGL epicárdico = $-10,9 \pm 2\%$; $-19,9 \pm 1,7\%$, na betatalassemia maior e na AF, respectivamente), o SGL endocárdico foi mais baixo nos pacientes falcêmicos (SGL endocárdico = $-19,95 \pm 1,7\%$; $-10,65 \pm 1,6\%$, na betatalassemia maior e na AF, respectivamente). Verificou-se que a função sistólica pela FEVE avaliada pelo modo M e pela fração de encurtamento de VE foi normal e similar nos 3 grupos de pacientes (FEVE = $73,2 \pm 3,3\%$; $71,2 \pm 1,7$; $72,4 \pm 2,9$, no grupo de betatalassemia maior, AF e indivíduos saudáveis, respectivamente; fração de encurtamento de VE = $35,5 \pm 2\%$; $35,5 \pm 0,98\%$; $37,5 \pm 3,3\%$, no grupo de betatalassemia maior, AF e indivíduos saudáveis, respectivamente), o mesmo sendo observado para a função diastólica de VE pela relação E/e' (E/e' = $6,89 \pm 2$; $6,6 \pm 1,9$; $6,52 \pm 1,49$, no grupo de betatalassemia maior, AF e indivíduos saudáveis, respectivamente). A FEVE avaliada pelo modo 3D foi menor nos pacientes com AF e do que nos controles (FEVE = $62\% \pm 11,2$ x $66\% \pm 13,2$, respectivamente) e também menor nos pacientes com betatalassemia maior do que nos controles (FEVE = $61\% \pm 10,1$ x $66\% \pm 13,2$, respectivamente), sendo similar nas duas hemoglobinopatias. Os principais resultados se encontram na Tabela 2.

Risco de viés dos estudos selecionados

A qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foi alta. Dos estudos de coorte, um obteve oito pontos na escala de Newcastle-Ottawa e dois obtiveram nove pontos na mesma escala. O estudo de caso-controle obteve 8 pontos na escala empregada.

Discussão

As complicações cardiovasculares são a principal responsável pela morbimortalidade nos pacientes com HbSS. Ressalta-se o papel do ecocardiograma para a identificação precoce das alterações cardíacas nesses pacientes, tal como foi evidenciado pelos achados do presente trabalho. Assim, constatou-se a maior prevalência de hipertrofia ventricular, dilatação das câmaras cardíacas, disfunção diastólica, insuficiência mitral e tricúspide e hipertensão pulmonar nos indivíduos com anemia falciforme em comparação com aqueles com as demais hemoglobinopatias consideradas neste estudo.

A dilatação das câmaras cardíacas, principalmente do VE decorre do remodelamento miocárdico compensatório em resposta à anemia crônica.⁷⁻¹² A análise de associações entre variáveis ecocardiográficas em indivíduos falcêmicos demonstrou que indivíduos com maior DDFVE/SC apresentaram maiores valores de VAE/SC e de VRT, bem como menor FEVE, indicando disfunção sistólica esquerda com repercussão em câmaras direitas.^{2,10} A HVE foi independentemente associada a alterações dos parâmetros ecocardiográficos de disfunção diastólica, como diminuição do tempo de desaceleração da velocidade de influxo mitral precoce, aumento da relação E/e' e aumento da velocidade de regurgitação tricúspide, que pode ser explicado pela redução da complacência ventricular esquerda nesses pacientes.

Tabela 2 – Principais resultados dos estudos selecionados

Autor/ano de publicação	População	Variável cardiovascular analisada	Alteração cardiovascular encontrada	Conclusão
Philippe M. Adjagba et al. (2016)	110 pacientes com Doença Falciforme (72 HbSS; 32 HbSC; 6 HbSβ – talassemia)	VVD VVE MVE FE de VE Relação E/e' IPM	DVD DVE Disfunção diastólica Disfunção sistólica Anormalidade na MVE	DVE foi maior nos pacientes com anemia falciforme (HbSS) do que nos pacientes com hemoglobinopatia SC (HbSC); HVE foi observada apenas nos pacientes com anemia falciforme (HbSS) e a anormalidade na MVE foi mais prevalente nesse grupo de pacientes; DVD, FE de VE e relação E/e' foram similares entre os pacientes com anemia falciforme (HbSS) e os indivíduos com hemoglobinopatia SC (HbSC).
Jamie K. Harrington et al. (2017)	172 pacientes com Doença Falciforme (117 HbSS; 41 HbSC; 5 HbSβ ⁰ – talassemia; 9 HbSβ ⁺ – talassemia)	MVE DSFVE DDFVE FE de VE VRT	HVE DVE ao final da sístole e ao final da diástole ↓FE de VE ↑VRT	Pacientes com genótipo HbSS e HbSβ ⁰ -talassemia foram mais propensos a desenvolver HVE, DVE ao final da sístole e ao final da diástole. A chance de desenvolver aumento da VRT e diminuição da FE de VE foram similares entre todos os genótipos envolvidos no estudo.
Paul Guedeney et al. (2018)	120 pacientes com Doença Falciforme (60 HbSS; 60 HbSC) e 60 pacientes saudáveis	DDFVE/SC MVE/SC MVE/A VDFVE/SC IC VRT FEVE Onda EM Onda A Relação E/A TD Onda e' Relação E/e' VAE/SC	DVE ao final da diástole DAE HVE ↑IC ↑VRT ↑Relação E/e' Disfunção diastólica de VE	DAE, DVE e IC foram maiores nos pacientes HbSS do que nos pacientes HbSC e do que nos controles; HVE, aumento da VRT e disfunção diastólica de VE foram mais frequentes nos pacientes HbSS do que nos pacientes HbSC e nos controles (pacientes HbSS tiveram maiores: onda E, relação E/A, TD, onda e', relação E/e'); DAE, DVE, MVE/SC, MVE/A, relação E/e' foram maiores nos pacientes HbSC do que nos controles; Onda e' foi menor nos pacientes HbSC do que nos controles; IC e VRT foram similares entre os pacientes HbSC e os controles; FEVE foi similar entre os 3 grupos.
Antoine Fakhry AbdelMassih et al. (2019)	40 pacientes com Anemia Falciforme (HbSS), 40 pacientes com Betatalassemia Maior (β ⁰ /β ⁰) e 40 pacientes saudáveis	FEVE FE de VE Relação E/e' SGL SGL epicárdico SGL endocárdico T2* miocárdico	Sobrecarga miocárdica de ferro ↓SGL Disfunção subendocárdica Disfunção subepicárdica	T2* miocárdico foi maior nos pacientes com betatalassemia maior do que nos pacientes com anemia falciforme; SGL foi semelhante entre os pacientes com betatalassemia maior e aqueles com anemia falciforme, porém ambos os grupos de pacientes tiveram SGL reduzido em comparação com os indivíduos saudáveis; SGL epicárdico foi mais baixo nos pacientes com betatalassemia maior do que nos pacientes com anemia falciforme; SGL endocárdico foi mais baixo nos pacientes com anemia falciforme do que nos pacientes com betatalassemia maior; A função sistólica e a função diastólica de VE foram normais e similares entre os 3 grupos.

DAE: dilatação do átrio esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DDFVE/SC: diâmetro diastólico final do ventrículo indexado por superfície corpórea; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DVD: dilatação do ventrículo direito; DVE: dilatação do ventrículo esquerdo; FE: fração de encurtamento; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IC: índice cardíaco; IPM: índice de performance miocárdica; MVE: massa ventricular esquerda; MVE/A: massa ventricular esquerda indexada por altura; MVE/SC: massa ventricular esquerda indexada por superfície corpórea; Onda A: onda da contração atrial no fluxo mitral; Onda E: onda do enchimento rápido no fluxo mitral; Onda e': onda da velocidade diastólica precoce por doppler tissular; Onda EM: onda do enchimento rápido no fluxo mitral do anel mitral; Relação E/A: relação entre as ondas E e A no fluxo mitral; Relação E/e': relação entre a onda E no fluxo mitral e a onda e' por doppler tissular; SGL: strain global longitudinal; SGLVD: strain global longitudinal do ventrículo direito; SGLVE: strain global longitudinal do ventrículo esquerdo; TD: tempo de desaceleração; T2*: relaxometria miocárdica da ressonância magnética cardíaca; VDFVE/SC: volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado por superfície corpórea; VE: ventrículo esquerdo; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide; VVD: volume do ventrículo direito; VVE: volume do ventrículo esquerdo. Todos os artigos adotaram nível de significância estatística de 5%.

Artigo Original

A disfunção diastólica está entre as principais alterações cardiovasculares relatadas na doença falciforme, sendo a frequência desse achado dependente dos parâmetros ecocardiográficos utilizados para avaliar a função diastólica, da idade do paciente e de comorbidades associadas.⁹ Vasconcelos et al.⁹ explicaram a ocorrência de função diastólica normal nos indivíduos com doença falciforme como resultado de uma idade jovem (média da idade de 26,5 anos), ausência de comorbidades e utilização do doppler tissular, cuja maior especificidade decorre de sua capacidade de medir as velocidades miocárdicas, não sofrendo alterações com mudanças da pré-carga.¹³

A associação verificada por Whipple et al.¹⁴ entre E' e E' diminuídos e SGLVE e SGLVD também diminuídos, sugere que a prevalência aumentada de disfunção diastólica nas crianças com doença falciforme reduz a deformabilidade miocárdica, medida pelo SGL. Em pacientes com HbSC, enquanto Adjagba et al.⁷ observaram uma relação E'/e' similar entre esses pacientes e os indivíduos com HBSS, Guedeney et al.¹⁵ constataram maior frequência de disfunção diastólica ventricular esquerda nos pacientes com AF e hipertensão arterial sistêmica, o que corrobora a hipótese sugerida por Desai et al.⁸ de que o comprometimento da função diastólica nesse grupo de pacientes decorre da pós-carga aumentada. Esses dados sugerem que a disfunção diastólica é frequente, precoce e de provável etiologia multifatorial em indivíduos com AF.

Nos pacientes com doença falciforme, a função sistólica encontra-se normalmente preservada. Contudo, já foi demonstrada significativa prevalência de função sistólica ventricular esquerda baixa em pacientes com HbSS e com HbSC.⁷ Marcador precoce da disfunção sistólica, o SGL mede a deformabilidade miocárdica e, o aumento dos seus valores indica a existência de uma condição de base alterando a deformabilidade miocárdica como mecanismo compensatório. Ao avaliar a associação do SGL com medidas tradicionais de função sistólica ventricular – FEVE e ESPAT – nas crianças com doença falciforme, Whipple et al.¹⁴ demonstraram concordância entre tais variáveis: SGLVE e SGLVD diminuídos associados com FEVE e ESPAT também diminuídos. A diminuição da ESPAT reflete a função sistólica prejudicada de VD. Como a função sistólica de VE está geralmente preservada na doença falciforme, a ESPAT anormal pode indicar elevação crônica das pressões pulmonares. Outrossim, o SGLVD mostrou-se prejudicado pela elevada pressão pulmonar e pela disfunção diastólica do VD.¹²

Na comparação entre AF e betatalassemia maior, o estudo de caso-controle incluído¹⁶ demonstrou predominância de disfunção subendocárdica na AF e de disfunção subepicárdica na betatalassemia maior, explicada pela alta vascularidade do epicárdio com consequente deposição de ferro. O T2* miocárdico foi fortemente correlacionado com o SGL epicárdico, mas não com o SGL endocárdico. Por sua vez, a diminuição do SGL subendocárdico verificado na AF justifica-se pela doença microvascular nesses pacientes, caracterizada por possível isquemia microvascular subendocárdica, por meio da depleção de NO e sugerida pelo aumento de LDH.

A respeito dos parâmetros para avaliar a função sistólica, vale ressaltar que, no mesmo estudo, as medidas

da FEVE diferiram de acordo com o método utilizado: quando avaliada pelo modo-M, a FEVE foi similar entre os 3 grupos, porém, quando analisada pela ecocardiografia 3D, a FEVE mostrou ser menor nos indivíduos com AF do que nos saudáveis e similar na comparação com aqueles com betatalassemia maior.

A função ventricular direita é comumente avaliada por meio da VRT e da excursão sistólica do plano do anel tricúspide. A VRT esteve incluída entre os preditores de eventos adversos no trabalho de Vasconcelos et al.⁹ Outrossim, $VRT \geq 2,5$ m/s foi preditor de mortalidade dentro de 3 anos por Damy et al.¹⁰ Neste último trabalho, VRT elevada foi associada com FEVE mais baixa e com VAE/SC mais alto, alterações comumente associadas a altas pressões de enchimento e ao risco de hipertensão pulmonar pós-capilar.

Ressalta-se que a maioria dos estudos foi realizada com amostras relativamente pequenas. Além disso, as variáveis cardiovasculares analisadas diferiram nos estudos incluídos. A despeito das limitações, a presente revisão deve ser considerada um instrumento de atualização sobre uma patologia de comprometimento sistêmico, permitindo a melhor compreensão das alterações cardiovasculares nos diferentes genótipos de hemoglobinopatias.

Conclusão

A prevalência de complicações cardiovasculares como dilatação das câmaras cardíacas, HVE e HVD, hipertensão pulmonar, disfunção diastólica, insuficiência mitral e insuficiência tricúspide são maiores nos pacientes com AF do que nos indivíduos com as demais hemoglobinopatias consideradas neste estudo. Globalmente, não houve diferenças entre a função sistólica dos pacientes com AF e a daqueles com as demais hemoglobinopatias.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Lopes A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lopes A, Dantas MT, Ladeia AMT.

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. Gladwin MT. Cardiovascular Complications and Risk of Death in Sickle-cell Disease. *Lancet*. 2016;387(10037):2565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00647-4.
2. Hammoudi N, Lionnet F, Redheuil A, Montalescot G. Cardiovascular Manifestations of Sickle Cell Disease. *Eur Heart J*. 2020;41(13):1365-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehz217.
3. Rai P, Niss O, Malik P. A Reappraisal of the Mechanisms Underlying the Cardiac Complications of Sickle Cell Anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11). doi: 10.1002/psc.26607.
4. Dimitroglou Y, Anagnostopoulos F, Aggeli C, Delicou S, Xydaki A, Patsourakos D, et al. Severity of Heart Failure and Health-related Quality of Life in Beta-thalassemia Patients: A Cross-sectional Study. *Ann Hematol*. 2020;99(9):2037-46. doi: 10.1007/s00277-020-04032-3.
5. Paul A, Thomson VS, Refat M, Al-Rawahi B, Taher A, Nadar SK. Cardiac Involvement in Beta-thalassemia: Current Treatment Strategies. *Postgrad Med*. 2019;131(4):261-7. doi: 10.1080/00325481.2019.1608071.
6. Ministério da Saúde. Orientações para o Diagnóstico e Tratamento das Talassemias Beta. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
7. Adjagba PM, Habib G, Robitaille N, Pastore Y, Raboisson MJ, Curnier D, et al. Impact of Sickle Cell Anaemia on Cardiac Chamber Size in the Paediatric Population. *Cardiol Young*. 2017;27(5):918-24. doi: 10.1017/S1047951116001633.
8. Desai AA, Patel AR, Ahmad H, Groth JV, Thiruvoipati T, Turner K, et al. Mechanistic Insights and Characterization of Sickle Cell Disease-associated Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):430-7. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001420.
9. Vasconcelos MC, Nunes MC, Barbosa MM, Fernandes BM, Passaglia LG, Silva CM, et al. Left Ventricular Remodeling in Patients with Sickle Cell Disease: Determinants Factors and Impact on Outcome. *Ann Hematol*. 2015;94(10):1621-9. doi: 10.1007/s00277-015-2430-z.
10. Damy T, Bodez D, Habibi A, Guellich A, Rappeneau S, Inamo J, et al. Haematological Determinants of Cardiac Involvement in Adults with Sickle Cell Disease. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1158-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehv555.
11. Harrington JK, Krishnan U, Jin Z, Mardy C, Kobsa S, Lee MT. Longitudinal Analysis of Echocardiographic Abnormalities in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(7):500-5. doi: 10.1097/MPH.0000000000000930.
12. Chiadika S, Lim-Fung M, Llanos-Chea F, Serauto Canache A, Yang W, Paruthi C, et al. Echocardiographic Parameters to Identify Sickle Cell Patients with Cardio-pathology. *Echocardiography*. 2018;35(9):1271-6. doi: 10.1111/echo.14028.
13. Pedone M, Castro I, Feier F, Pandolfo F. Doppler Tissular na Avaliação da Função Diastólica Ventricular Esquerda e Variações com a Idade; 2003.
14. Whipple NS, Naik RJ, Kang G, Moen J, Govindaswamy SD, Fowler JA, et al. Ventricular Global Longitudinal Strain is Altered in Children with Sickle Cell Disease. *Br J Haematol*. 2018;183(5):796-806. doi: 10.1111/bjh.15607.
15. Guedeney P, Lionnet F, Ceccaldi A, Stojanovic KS, Cohen A, Mattioni S, et al. Cardiac Manifestations in Sickle Cell Disease Varies with Patient Genotype. *Br J Haematol*. 2018;181(5):664-71. doi: 10.1111/bjh.15238.
16. AbdelMassih AF, Salama KM, Ghobrial C, Haroun B, Rahman MA. Discrepancy in Patterns of Myocardial Involvement in Beta-thalassemia vs. Sickle Cell Anaemia. *Acta Cardiol*. 2020;75(5):442-9. doi: 10.1080/00015385.2019.1610836.



Hierarquizar a Anemia Falciforme nas Repercussões Cardíacas Sempre em Alerta ao Espectro Geral das Anemias Hemolíticas

Sickle Cell Anemia as the First in the Hierarchy for Cardiac Alterations, Drives Attention to the Whole Spectrum of Hemolytic Anemias

Ana Paula Marte Chacra,¹ Anita L. R. Saldanha,² Tania Leme da Rocha Martinez^{1,2} 

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - InCor-FMUSP,¹ São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Nefrologia - Beneficência Portuguesa de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Prevalência das Complicações Cardiovasculares nos Indivíduos com Anemia Falciforme e Outras Hemoglobinopatias: Uma Revisão Sistemática

O enfoque nas repercussões cardíacas das Anemias Hemolíticas tem sido enfatizado sobremaneira por documentos que alcançam toda a classe médica nacional no presente editorial, tendo tido maiores destaques a Anemia Falciforme^{1,2} e a Talassemia.^{3,4}

A doença falciforme é a hemoglobinopatia genética mais frequente em todo o mundo.⁵ Graças ao aprimoramento do manejo médico desses pacientes, sua expectativa de vida melhorou nos últimos anos.⁶ No entanto, as complicações cardiopulmonares continuam sendo uma das principais causas de morte em pacientes adultos com doença falciforme.⁷ O conhecimento atual sobre o envolvimento cardíaco na doença falciforme é derivado principalmente de estudos dos genótipos da anemia falciforme.^{8,9} A hipertensão sistólica pulmonar, avaliada pela elevação da velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) e a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo diagnosticada por ultrassonografia, têm sido associadas ao aumento da mortalidade e são características da anemia falciforme pela homozigose da hemoglobina S.⁸⁻¹⁰ Por outro lado, a doença da hemoglobina SC (HbSC), resultante da heterozigose composta para duas mutações diferentes do gene da betaglobina, tem fisiopatologia diferente¹¹ e perfil clínico mais atenuado de apresentação clínica.¹² Os pacientes com HbSC geralmente têm uma taxa de hemólise relativamente baixa e apenas anemia leve.¹¹ Além disso, a prevalência de obesidade é maior em pacientes com HbSC do que na anemia falciforme.¹³ Essa comorbidade não hematológica pode contribuir para a remodelação cardíaca.¹⁴ Atualmente, a ecocardiografia é recomendada para acompanhamento de rotina de todos os pacientes com doença falciforme, independentemente do genótipo.

Apesar dos avanços no manejo da talassemia maior, a doença cardíaca continua sendo a principal causa de mortalidade em pacientes portadores desta doença.¹⁵

O envolvimento cardíaco na talassemia abrange um espectro de distúrbios que inclui disfunção miocárdica, arritmias, hipertensão e doença vascular periférica.¹⁶ Embora a siderose cardíaca (acúmulo de ferro nos miócitos cardíacos) como consequência de repetidas transfusões de sangue é considerada o principal fator etiológico para disfunção miocárdica em pacientes dependentes de transfusão, outros mecanismos fisiopatológicos são cada vez mais reconhecidos, especialmente nos pacientes não dependentes de transfusão.¹⁷ O manejo das complicações cardíacas na talassemia maior depende do tratamento da fisiopatologia subjacente, a qual muitas vezes é a sobrecarga de ferro.

A suscetibilidade à toxicidade ao ferro e suas manifestações fenotípicas variam muito entre os pacientes com talassemia. Atualmente, a detecção de deposição de ferro miocárdico por meio da ressonância magnética cardíaca continua sendo o melhor marcador de disfunção cardíaca futura.¹⁸

Estudos ecocardiográficos sugerem que a deposição miocárdica pode afetar diretamente a contratilidade ventricular esquerda, enquanto em outros casos pode causar restrição miocárdica do ventrículo esquerdo com hipertensão pulmonar concomitante e insuficiência cardíaca predominante à direita.¹⁹

As formas mais raras de Anemias Hemolíticas têm que ser pesquisadas pois apresentam características particulares que envolvem seus acompanhamentos clínicos.²⁰

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Anemia Falciforme; Anemia Hemolítica; Hemoglobinopatias/complicações; Hipertensão Pulmonar/complicações; Diagnóstico por Imagem/métodos.

Mailing Address: Tania Leme da Rocha Martinez •

Rua Comandante Ismael Guilherme, 358. Postal Code 04031-120, Jardim Lusitânia, São Paulo, SP - Brazil
E-mail: tamar@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220831>

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual da anemia falciforme para a população. Brasília: 2007. 24 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN: 978-85-334-1327-6. <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Manual-da-Anemia-Falciforme-para-a-populacao.pdf>
2. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes. Brasília; 2001. 142 p. ISBN 85-88233-04-5. <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta. Brasília; 2016. 184 p. ISBN 978-85-334-2358-9.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Área de Assessoramento Técnico às Talassemias. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/folder/talassemias_folder.pdf
5. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115(22):4331-6. doi: 10.1182/blood-2010-01-251348
6. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol*. 2016;91(1):5-14. doi: 10.1002/ajh.24235
7. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85(1):36-40. doi: 10.1002/ajh.21569
8. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):886-95. doi: 10.1056/NEJMoa035477
9. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):472-9. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.038
10. Cabrita IZ, Mohammed A, Layton M, Ghorashian S, Gilmore A, Cho G, et al. The association between tricuspid regurgitation velocity and 5-year survival in a North West London population of patients with sickle cell disease in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2013;162(3):400-8. doi: 10.1111/bjh.12391
11. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev*. 2003;17(3):167-78. doi: 10.1016/s0268-960x(03)00003-1
12. Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, Avellino V, Grateau G, Girot R, et al. Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica*. 2012;97(8):1136-41. doi: 10.3324/haematol.2011.055202
13. Chawla A, Sprinz PG, Welch J, Heeney M, Usmani N, Pashankar F, et al. Weight status of children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1168-e1173. doi: 10.1542/peds.2012-2225
14. Kim SH, Després JP, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J*. 2016;37(48):3560-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv509
15. Fattizzo B, Giannotta JA, Cecchi N, Barcellini W. Confounding factors in the diagnosis and clinical course of rare congenital hemolytic anemias. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):415. doi: 10.1186/s13023-021-02036-4
16. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1135-46. doi: 10.1056/NEJMra050436
17. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann NY Acad Sci*. 1998;850:191-201. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10475.x
18. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev*. 2008;22 Suppl 2(Suppl 2):S14-S21. doi: 10.1016/S0268-960X(08)70004-3
19. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT) [Internet]. 3rd ed. Nicosia (CY): Thalassemia International Federation; 2014. PMID:25610943
20. Kremastinos DT. Heart failure in beta-thalassemia. *Congest Heart Fail*. 2001;7(6):312-4. doi: 10.1111/j.1527-5299.2001.00259.x
21. Lopes A, Dantas MT, Ladeia AMT. Prevalence of Cardiovascular Complications in Individuals with Sickle Cell Anemia and Other Hemoglobinopathies: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(6):893-899.



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

Acometimento do Ventrículo Direito na Cardiomiopatia por Depósito de Glicogênio (PRKAG2): Análise Ecocardiográfica Convencional e Avançada

Right Ventricle Involvement by Glycogen Storage Cardiomyopathy (PRKAG2): Standard and Advanced Echocardiography Analyses

José Luiz Barros Pena,^{1,2} Fabricio Junqueira de Melo,¹ Wander Costa Santos,¹ Isabel Cristina Gomes Moura,¹ Gabriela Pansanato Nakashima,¹ Natalia Costa Freitas,¹ Eduardo Back Sternick¹

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – Pós-Graduação,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Felício Rocho – Ecocardiografia,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A síndrome do PRKAG2 é uma doença hereditária autossômica dominante rara, de início precoce. Objetivamos descrever os achados ecocardiográficos do ventrículo direito (VD) usando modalidades bi e tridimensionais (2D e 3D), incluindo índices de deformação miocárdica nesta cardiomiopatia. Também objetivamos demonstrar se esta técnica poderia identificar alterações na função do VD que pudessem distinguir quaisquer achados particulares.

Métodos: Trinta pacientes com síndrome do PRKAG2 (R302Q e H401Q) geneticamente comprovada, 16 (53,3%) do sexo masculino, com idade média de $39,1 \pm 15,4$ anos, foram submetidos a exame ecocardiográfico completo. A visão de 4 câmaras com foco no VD foi adquirida para medições 2D e 3D. Os testes t de Student ou Wilcoxon-Mann-Whitney foram usados para comparar as variáveis numéricas entre 2 grupos, e $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Doze pacientes (40%) tiveram marca-passo implantado por $12,4 \pm 9,9$ anos. A espessura diastólica média da parede livre do VD foi de $7,9 \pm 2,9$ mm. O *strain* longitudinal de 4 câmaras do VD (SL4VD), incluindo a parede livre e o septo interventricular, foi de $-17,3\% \pm 6,7\%$, e o *strain* longitudinal da parede livre do VD (SLPLVD) foi de $-19,1\% \pm 8,5\%$. A razão apical do SLPLVD mediu $0,63 \pm 0,15$. A fração de ejeção (FE) 3D média do VD foi de $42,6\% \pm 10,9\%$ e abaixo dos limites normais em 56,7% dos pacientes. Correlação positiva ocorreu entre FE 3D do VD, SL4VD e SLPLVD, principalmente para pacientes sem marca-passo ($p = 0,006$).

Conclusão: O envolvimento do VD em PRKAG2 é frequente e ocorre em diferentes graus. A ecocardiografia é uma ferramenta valiosa na detecção de anormalidades miocárdicas do VD nesta condição. O uso de SL4VD 2D, SLPLVD e FE 3D oferecem indicadores confiáveis de disfunção sistólica do VD nesta cardiomiopatia rara e desafiadora.

Palavras-chave: Síndrome PRKAG2/genética; Doença de Depósito de Glicogênio/complicações; Hipertrofia Ventricular Direita; Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar; Ecocardiografia/métodos; Marca-Passo Artificial; Volume Sistólico.

Abstract

Background: PRKAG2 syndrome is a rare, early-onset autosomal dominant inherited disease. We aimed to describe the right ventricle (RV) echocardiographic findings using two and three-dimensional (2D and 3D) modalities including myocardial deformation indices in this cardiomyopathy. We also aimed to demonstrate whether this technique could identify changes in RV function that could distinguish any particular findings.

Methods: Thirty patients with genetically proven PRKAG2 (R302Q and H401Q), 16 (53.3%) males, mean age 39.1 ± 15.4 years, underwent complete echocardiography examination. RV-focused, 4-chamber view was acquired for 2D and 3D measurements. Student's t or Wilcoxon-Mann-Whitney tests were used to compare numerical variables between 2 groups, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Twelve patients (40%) had a pacemaker implanted for 12.4 ± 9.9 years. RV free wall mean diastolic thickness was 7.9 ± 2.9 mm. RV 4-chamber longitudinal strain (RV4LS), including the free wall and interventricular septum, was $-17.3\% \pm 6.7\%$, and RV free wall longitudinal strain (RVFWLS) was $-19.1\% \pm 8.5\%$. The RVFWLS apical ratio measured 0.63 ± 0.15 . Mean RV 3D ejection fraction (EF) was $42.6\% \pm 10.9\%$ and below normal limits in 56.7% of patients. Positive correlation occurred between RV 3DEF, RV4LS, and RVFWLS, especially for patients without a pacemaker ($p = 0.006$).

Correspondência: José Luiz Barros Pena •

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – Pós-Graduação – Alameda Ezequiel Dias, 275. CEP 30130-110, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: jlbpena@cardiol.br

Artigo recebido em 18/09/2021, revisado em 27/04/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210801>

Conclusion: RV involvement in PRKAG2 syndrome is frequent, occurring in different degrees. Echocardiography is a valuable tool in detecting RV myocardial abnormalities in this condition. The use of 2D RV4LS, RVFWLS, and 3DEF offers reliable indicators of RV systolic dysfunction in this rare, challenging cardiomyopathy.

Keywords: PRKAG2 Syndrome/genetics; Glycogen Storage Disease/complications; Hypertrophy, Right Ventricular; Cardiomyopathy, Hypertrophic Familial; Echocardiography/methods; Pacemaker, Artificial; Stroke Volume.

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

Introdução

O gene PRKAG2 foi inicialmente descrito em 2000 como parte ativa do metabolismo no processo de transcrição da proteína quinase ativada por AMP (AMPK).^{1,2} Em quase metade dos casos relatados, as alterações genômicas envolvendo esse gene são devidas à mutação Arg302Gln, que substitui a arginina por glutamina no códon 302, conhecido como R302Q. A literatura também descreve 28 mutações adicionais.³ A mutação PRKAG2 resulta na perda da função da subunidade $\gamma 2$ da AMPK e apresenta um defeito metabólico responsável pela glicogenose. O principal fenótipo consiste em hipertrofia ventricular associada a anormalidades no sistema de condução cardíaca, incluindo síndrome de pré-excitação ventricular.⁴

A mutação PRKAG2 é considerada uma doença rara, embora esteja provavelmente subestimada, pois muitos casos são diagnosticados inadequadamente, sendo muitas vezes classificados como cardiomiopatia hipertrófica familiar. O padrão de herança é dominante, com penetrância completa e graus variados de expressão e prevalência ainda não mencionados na literatura.^{5,6}

A ecocardiografia bi e tridimensional (2D e 3D) e os índices de deformação miocárdica (*strain/strain rate*) por *speckle tracking* (STE) são técnicas relativamente recentes, porém já utilizadas para a avaliação da função do ventrículo esquerdo (VE). Mais recentemente, essas técnicas também foram validadas para avaliação da função do ventrículo direito (VD).^{7,8}

Nosso grupo de pesquisa recentemente publicou um estudo dos achados ecocardiográficos do VE nesta mesma série de pacientes.⁹

A importância reconhecida do VD nas cardiomiopatias está mudando radicalmente, e isso afeta de forma significativa a fisiologia cardíaca, a hemodinâmica e o desenvolvimento de sintomas.¹⁰ Comparada à circulação sistêmica, a circulação pulmonar apresenta resistência vascular muito menor e maior distensibilidade da artéria pulmonar.¹¹⁻¹⁴

Objetivamos descrever os achados ecocardiográficos do VD utilizando ecocardiografia 2D e 3D e STE. Também objetivamos identificar se esta técnica poderia eventualmente detectar quaisquer alterações particulares na função do VD na cardiomiopatia por depósito de glicogênio quando comparada ao VE. Visto que existem poucas pesquisas associando os achados ecocardiográficos do VD com a síndrome do PRKAG2, buscamos investigar a presença de parâmetros ecocardiográficos que possam sugerir hipertrofia do VD associada à cardiomiopatia por depósito de glicogênio.

Métodos

Pacientes e protocolo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, clínico, transversal, baseado em uma coorte de pacientes com síndrome do PRKAG2 geneticamente comprovada. Foram excluídos pacientes com outras etiologias de cardiomiopatia hipertrófica. A população-alvo consistiu em 30 pacientes de 5 famílias com mutação no gene PRKAG2 (28 Arg302Gln e 2 His401Gln), detectados por meio de teste genético de sequenciamento Sanger. Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico, com eletrocardiograma convencional de 12 derivações e ecocardiograma. O conselho de revisão institucional aprovou o protocolo e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento informado. Nosso estudo foi realizado seguindo as diretrizes das Boas Práticas Clínicas e foi aprovado pelos comitês de ética locais.

Análise ecocardiográfica

Todos os pacientes foram submetidos a exame ecocardiográfico transtorácico completo, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular (EACVI).¹⁵ Todos os estudos foram realizados utilizando um sistema ecocardiográfico disponível comercialmente, máquina Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Noruega). O exame incluiu o modo M, medidas 2D, STE 2D de *strain* longitudinal e medidas 3D de acordo com as Diretrizes para a Avaliação Ecocardiográfica do Coração Direito em Adultos: um relatório da ASE.¹⁶ A visão de 4 câmaras com foco no VD foi adquirida para medidas 2D e 3D, tendo-se o cuidado para obter a imagem que demonstrasse o diâmetro máximo. Foram medidas as dimensões lineares 2D do VD, incluindo as dimensões basais, médias e longitudinais do VD. A via de saída do VD foi medida no final da diástole no corte paraesternal eixo longo. A espessura da parede do VD foi medida na diástole, a partir do corte subcostal, utilizando-se o modo M.

A excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) foi obtida pelo modo M, medida a partir do anel lateral tricúspide.

A veia cava inferior foi medida proximal à junção das veias hepáticas no final da expiração. O *strain* longitudinal de 4 câmaras do VD (SL4VD) foi calculado pela média dos valores de todos os 6 segmentos do VD. O *strain* longitudinal da parede livre do VD (SLPLVD) foi obtida pela média dos 3 segmentos da parede livre do VD: basal, médio e apical. Também calculamos a razão apical da parede livre do VD usando a equação: [*strain* longitudinal de pico sistólico (SLPS) apical / (SLPS basal + mid-SLPS)]. Todos os dados foram revisados offline. O ecocardiograma transtorácico 3D

Artigo Original

do VD foi realizado em todos os pacientes. Seis batimentos consecutivos controlados por eletrocardiograma foram adquiridos para gerar o volume completo do VD. O pós-processamento das imagens 3D em tempo real foi realizado no software TomTec 1.1, com o traçado endocárdico de todos os planos. Os volumes do VD foram calculados de forma semiautomática ao longo de todo o ciclo cardíaco, a partir dos quais foram obtidos o volume diastólico final e o volume sistólico final e calculados o volume sistólico e a fração de ejeção (FE). A reprodutibilidade intra e interobservador foi avaliada em uma subamostra de 9 pacientes selecionados aleatoriamente.

Análise estatística

O tamanho amostral utilizado foi de conveniência devido à raridade dessa condição. As variáveis categóricas foram apresentadas por frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas como média $\pm$ desvio padrão se distribuídas normalmente e mediana $\pm$ intervalo interquartil se distribuídas anormalmente. A normalidade das variáveis numéricas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os testes t de Student ou Wilcoxon-Mann-Whitney foram usados para comparar variáveis numéricas entre 2 grupos usados para amostras independentes. A associação entre as variáveis categóricas foi avaliada pelo teste exato de Fisher. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a associação entre 2 variáveis numéricas.

Os 30 casos foram atribuídos aleatoriamente números de 1 a 30 usando o software R. Para avaliar a consistência e reprodutibilidade, 2 observadores independentes selecionaram aleatoriamente 9 números para remensuração. A escolha do número de casos foi arbitrária.

As diferenças médias e coeficientes de correlação intraclass (CCI) foram obtidos. Seus intervalos de confiança (IC) intra e interobservador foram ambos de 95%. As medidas intra e interobservador foram avaliadas pelo teste de Shapiro-Wilk. Testes t de Student para amostras pareadas foram usados para comparar as diferenças médias.

As análises foram realizadas no software R versão 3.5.2, e $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

A Tabela 1 mostra as características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo. A maioria era do sexo masculino e mais da metade era assintomática. A palpitação foi o sintoma clínico mais frequente. Síndrome de pré-excitação, hipertensão e flutter foram os sinais prevalentes.

Os parâmetros ecocardiográficos do VD estão listados na Tabela 2. A qualidade da imagem 3D foi inadequada em 2 pacientes.

É importante relatar que, durante o ecocardiograma, apenas 1 paciente apresentou fibrilação atrial. Medida pelo corte subcostal em modo M, a espessura diastólica mediana da parede lateral do VD foi de $7,0 \pm 3,0$ mm (Figura 1). Apenas 3 pacientes apresentaram valores normais e, em 1 paciente, a medida chegou a 20 mm. Apenas 3 pacientes apresentaram valores de TAPSE abaixo de 17 mm.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes

População, n = 30	
Sexo masculino	16 (53,3%)
Idade (anos)*	39,1 $\pm$ 15,2
IMC (kg/m ²) *	26,9 $\pm$ 3,8
ASC (m ²)*	1,8 $\pm$ 0,2
Frequência cardíaca (bpm)**	60,0 (53,0 – 63,0)
Pressão arterial	
Sistólica (mmHg)**	120,0 (112,5 – 130,0)
Diastólica (mmHg)**	77,5 (70,0 – 80,0)
Sinais e sintomas	
Pré-excitação	19 (63,3%)
Assintomático	16 (53,3%)
Marca-passo	12 (40%)
Hipertensão	10 (33,3%)
Palpitações	7 (23,3%)
Flutter	6 (20%)
Fibrilação atrial	4 (13,3%)
Falta de ar	2 (6,7%)
Pré-síncope	2 (6,7%)

ASC: área de superfície corporal; bpm: batimentos por minuto; IMC: índice de massa corporal. Dados apresentados como * média $\pm$ desvio padrão, ** median (1° – 3° quartil).

A porção anterior do eixo longo paraesternal da dimensão da via de saída do VD no nível proximal apresentou valores superiores ao normal em 23% dos pacientes, conforme relatado na literatura, exceto para a dimensão longitudinal. Esse valor sugere que o aumento da câmara do VD ocorreu na seção transversal.

A regurgitação tricúspide foi detectada em metade dos pacientes, mas apenas 4 apresentaram pressão sistólica da artéria pulmonar acima dos limites normais, e o valor máximo estimado atingiu 48 mmHg.

A veia cava inferior estava dilatada em apenas 2 pacientes.

Em 3 pacientes, o SL4VD estava significativamente reduzido, relacionado à parede lateral mais espessada (Figura 2).

A Tabela 2 também mostra os valores médios de SLPLVD de cada segmento. Podemos observar que os valores basais de SLPLVD são inferiores aos segmentos medial ($p = 0,016$) e apical ($p < 0,001$).

A FE do VD estava dentro dos limites normais em 13 pacientes e abaixo de 35% em 7 pacientes (Figura 3).

Os pacientes com marca-passo eram significativamente mais velhos ($p < 0,001$), e apresentavam maior proporção

Tabela 2 – Parâmetros ecocardiográficos do VD de 30 pacientes

Variável	
Espessura da PLVD (mm)**	7,0 (6,0 – 9,0)
TAPSE (mm)*	18,8 ± 3,7
Diâmetro da cavidade basal do VD (mm)*	37,6 ± 5,7
Diâmetro da cavidade média do VD (mm)*	31,0 ± 6,1
Diâmetro longitudinal do VD (mm)**	49,0 (35,0 – 61,0)
Diâmetro da VSVD no PLAX (mm)*	28,0 ± 4,0
VCI no final da expiração (mm)**	17,0 (16,0 – 19,0)
SL4VD (%) **	–18,8 (–14,0 – –20,9)
SLPLVD (%) **	–20,3 (–16,6 – –25,3)
SL basal da PLVD (%) *	–18,0 ± 5,1
SL média da PLVD (%) *	–21,8 ± 5,8
SL apical da PLVD (%) *	–24,3 ± 7,1
Razão apical do VD*	0,63 ± 0,15
VDF 3D do VD (mL) **	95,2 (76,2 – 129,9)
VSF 3D do VD (mL) **	54,0 (44,8 – 69,6)
VS 3D do VD (mL) **	44,6 (30,4 – 59,6)
FE 3D do VD (%) *	42,6 ± 10,9

FE: fração de ejeção; PLAX: corte paraesternal eixo longo; PLVD: parede livre do ventrículo direito; SLPLVD: strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito; SL4VD: strain longitudinal de 4 câmaras do ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; 3D: tridimensional; VCI: veia cava inferior; VD: ventrículo direito; VDF: volume diastólico final; VS: volume sistólico; VSF: volume sistólico final; VSVD: dia de saída do ventrículo direito. Dados apresentados como * média ± desvio padrão, ** median (1º – 3º quartil).

de fibrilação atrial em comparação aos pacientes sem marca-passo ($p = 0,018$). O marca-passo foi implantado aos $38,1 \pm 13$ anos, e o tempo mediano de uso foi de $12,4 \pm 9,9$ anos.

Os pacientes com marca-passo apresentaram valores significativamente menores de FEVE 3D, encurtamento fracionado e strain circunferencial global 3D.

Verificamos uma diferença estatisticamente significativa entre as medidas do segmento basal e médio da SLPLVD entre os pacientes com e sem marca-passo, conforme mostrado na Tabela 3.

No entanto, não apareceram outras diferenças significativas entre os achados ecocardiográficos do VD entre os pacientes com e sem marca-passo.

As correlações entre as variáveis de *strain* e FE do VD foram avaliadas, conforme apresentado na Tabela 4. Ocorreu uma correlação positiva entre FE e SLPLVD ($r = 0,65$, $p = 0,006$), indicando que quanto maior o valor absoluto de SLPLVD, maiores os valores de EF. Considerando o SL4VD, a correlação foi menor em todos os pacientes e ausente nos pacientes com marca-passo.

Também verificamos uma correlação positiva entre a redução da FEVE e SLPLVD (menos de 50% e –18%, respectivamente) ($r = 0,80$, $p = 0,05$).

A reprodutibilidade do *strain* e das medidas de 3D, bem como a CCI e o IC para variabilidade inter e intraobservador estão resumidos na Tabela 5.

Discussão

Mutações no gene PRKAG2 alteram a homeostase da AMPK, e a avaliação ecocardiográfica de pacientes com a mutação é uma oportunidade para avaliar as potenciais consequências sistêmicas a longo prazo da ativação da AMPK. Ao avaliar essas consequências, novas linhas de pesquisa podem indicar vias metabólicas envolvidas na fisiopatologia da doença levando ao reconhecimento parcial ou total do fenótipo.¹⁷ A síndrome do PRKAG2 possui diferentes fenótipos cardíacos, que variam desde uma condição assintomática até a morte súbita cardíaca, incluindo hipertrofia biventricular, pré-excitação, anormalidades na condução atrioventricular, flutter atrial e fibrilação.^{18,19}

Uma grande coorte multicêntrica da Europa foi publicada recentemente relatando dados de 90 pacientes com variantes de PRKAG2.²⁰ Este estudo mostrou que pacientes com variantes genéticas de PRKAG2 apresentam prognóstico desfavorável, com alta taxa de complicações, incluindo início juvenil de doença de condução, IC avançada e arritmias potencialmente letais.

A avaliação do tamanho do VD e do desempenho sistólico é cada vez mais solicitada devido ao seu significado reconhecível e prognóstico, especialmente na cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia arritmogênica do VD e amiloidose.²¹ Até onde sabemos, esta pesquisa representa o maior estudo ecocardiográfico do VD em uma população com mutação PRKAG2. Visamos descrever os achados do VD nessa rara doença genética e a ocorrência, incidência e grau de disfunção.

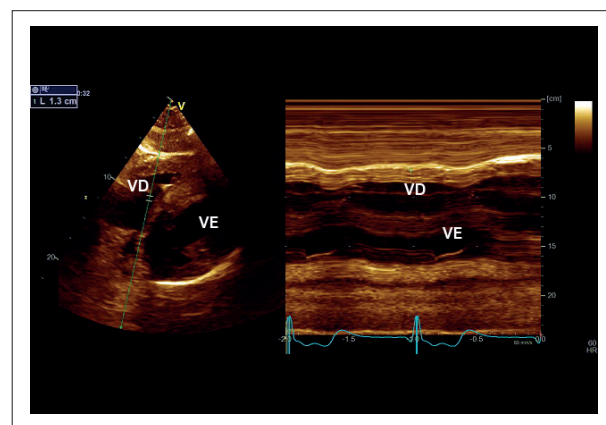


Figura 1 – Medida da espessura diastólica final da parede livre do ventrículo direito. Imagem bidimensional subcostal da visão de 4 câmaras. Imagem em modo M indicando a espessura da parede no final da diástole (1,3 cm). VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

Artigo Original

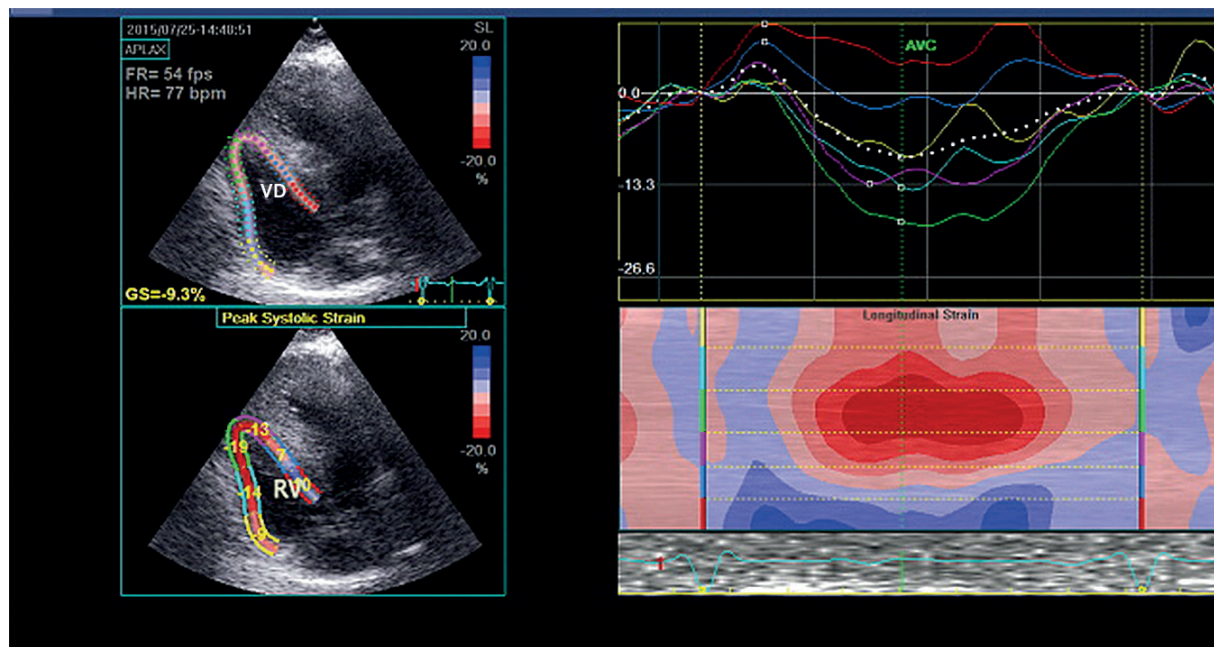


Figura 2 – Análise bidimensional do speckle tracking do ventrículo direito a partir de uma visão de 4 câmaras em corte apical. Os valores médios de strain sistólico global e as curvas de tempo foram obtidos pelo rastreamento de uma região de interesse de 6 segmentos. Strain longitudinal de 4 câmaras do ventrículo direito mediu -9,3%. GS: strain global; VD: ventrículo direito.

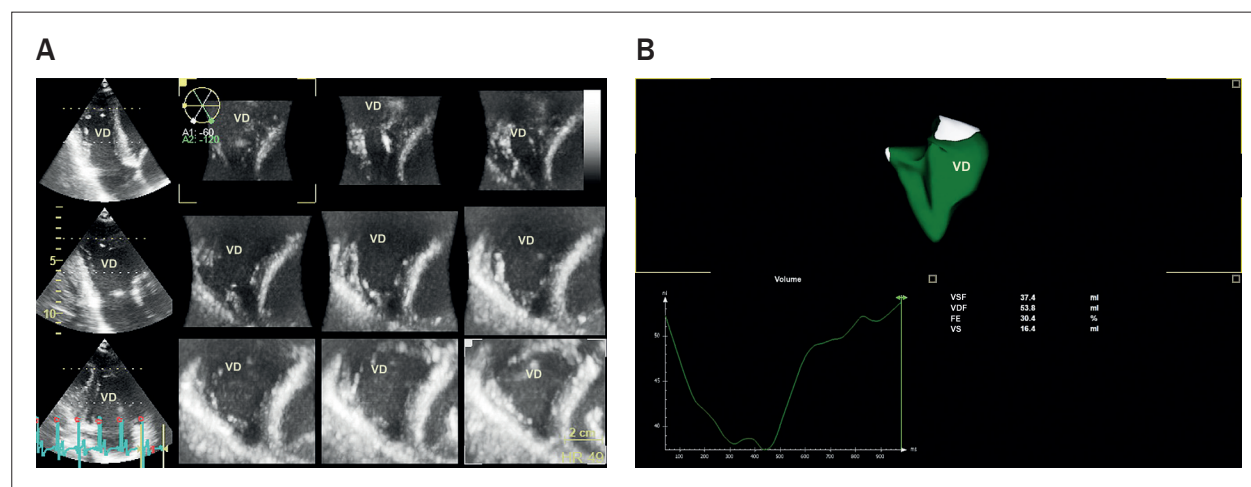


Figura 3 – O conjunto de dados tridimensionais foi adquirido a partir de uma visão apical de 4 câmaras com foco no VD. Em A, visão multiplanar em eixo curto para verificação das bordas endocárdicas. Em B, podemos ver o modelo 3D do VD obtido com a curva de volume. VDF: volume diastólico final; FE: fração de ejeção; VSF: volume sistólico final; VD: ventrículo direito; VS: volume sistólico.

O VD foi acometido na grande maioria dos pacientes. A hipertrofia do VD ocorreu em 90% dos pacientes, apresentou padrão regular, envolveu todas as porções da câmara e atingiu 20 mm em 1 caso. Esse achado é semelhante a outras doenças infiltrativas ou genéticas.^{22,23} Rosca et al.,²³ relataram que pacientes com cardiomiopatia hipertrófica apresentaram aumento da espessura da parede do VD em comparação com controles, com aumento do risco calculado de morte súbita cardíaca.²³

Avaliamos a deformação miocárdica (SL4VD e SLPLVD), volumes do VD e FE desses pacientes. Verificamos que o SLPLVD dos segmentos basais apresentou valores inferiores aos dos segmentos médio e apical. Entretanto, a razão da parede livre do VD mostrou que as análises de strain do VD não apresentaram padrão de *apical sparing*, conforme descrito na amiloidose cardíaca sistêmica de cadeia leve.²⁴ Vale ressaltar que o SLPLVD foi viável em todos os pacientes.

Tabela 3 – Parâmetros ecocardiográficos do VD de pacientes sem e com marca-passo

Variável	Sem MP (n=18)	Com MP (n=12)	Valor p
Espessura da PLVD (mm)**	7,0 (6,0 – 8,8)	8,0 (6,5 – 9,0)	0,233 ^w
TAPSE (mm)*	19,9 ± 2,9	17,0 ± 4,1	0,060 ^t
Diâmetro da cavidade basal do VD (mm)*	36,8 ± 4,7	39,0 ± 7,1	0,372 ^t
Diâmetro da cavidade média do VD (mm)*	31,0 ± 5,4	31,1 ± 7,5	0,973 ^t
Diâmetro longitudinal do VD (mm)*	49,8 ± 13,4	49,0 ± 15,5	0,892 ^t
Diâmetro da VSVD no PLAX (mm)*	27,0 ± 4,2	29,6 ± 3,3	0,088 ^t
VCI no final da expiração (mm)**	17,0 (16,0 – 18,8)	18,0 (16,5 – 19,5)	0,440 ^w
SL4VD (%) *	-18,5 ± 6,8	-15,4 ± 6,4	0,233 ^t
SLPLVD (%) **	-24,0 (-18,3 – -25,7)	-18,6 (-13,0 – -22,2)	0,187 ^w
SL basal da PLVD (%) *	-19,7 ± 4,9	-15,6 ± 4,5	0,037 ^t
SL média da PLVD (%) **	-26,0 (-18,5 – -26,5)	-19,0 (-14,5 – -23,5)	0,039 ^w
SL apical da PLVD (%) *	-25,8 ± 7,3	-22,2 ± 6,6	0,200 ^t
Razão apical do VD*	0,61 ± 0,18	0,65 ± 0,11	0,458 ^t
VDF 3D do VD (mL)**	95,7 (84,9 – 119,0)	92,9 (69,2 – 149,5)	0,746 ^w
VSF 3D do VD (mL)**	56,0 (45,7 – 68,4)	51,5 (43,4 – 79,8)	0,963 ^w
VS 3D do VD (mL)**	45,1 (36,2 – 59,2)	30,6 (29,3 – 59,4)	0,742 ^w
FE 3D do VD (%) **	48,5 (36,7 – 51,6)	37,5 (32,8 – 40,6)	0,259 ^w

FE: fração de ejeção; MP: marca-passo; PLAX: corte paraesternal eixo longo; PLVD: parede livre do ventrículo direito; SLPLVD: strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito; SL4VD: strain longitudinal de 4 câmaras do ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; 3D: tridimensional; VCI: veia cava inferior; VD: ventrículo direito; VDF: volume diastólico final; VS: volume sistólico; VSF: volume sistólico final; VSVD: dia de saída do ventrículo direito. Dados apresentados como * média ± desvio padrão, ** median (1º – 3º quartil). ^t Teste t de Student e ^w teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para amostras independentes.

Tabela 4 – Correlações entre FE 3D do VD e SL4VD e SLPLVD em todos os pacientes e naqueles sem e com marca-passo

Grupo	Variável	FE 3D VD	Valor p
Todos pacientes	SL4VD	r = 0,445	0,018
	SLPLVD	r = 0,594	0,001
Sem MP	SL4VD	r = 0,475	0,054
	SLPLVD	r = 0,654	0,006
Com MP	SL4VD	r = 0,355	0,286
	SLPLVD	r = 0,533	0,091

FE: fração de ejeção; MP: marca-passo; r: coeficiente de correlação de Spearman; SLPLVD: strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito; SL4VD: strain longitudinal de 4 câmaras do ventrículo direito; 3D: tridimensional; VD: ventrículo direito.

Verificamos que a FE do VD estava abaixo dos limites normais em mais da metade dos pacientes (56,7%) e, em 7 pacientes, a FE do VD estava abaixo de 35%. Esses valores não foram afetados pelo marca-passo, podendo indicar um sinal diferencial desta doença quando comparado a outros fenótipos hipertróficos. Consideramos FE do VD $\geq 45\%$ como normal.⁸ Alguns pacientes (17,2%) também apresentavam FEVE reduzida, principalmente aqueles com marca-passo. Conforme relatado

anteriormente, pacientes com marca-passo apresentaram valores significativamente mais baixos de FEVE 3D, encurtamento fracionado e strain circunferencial global 3D.²⁵

Uma redução da FE do VD ocorreu em uma proporção maior de pacientes e provavelmente será um sinal diferencial em comparação com outras cardiomiopatias hipertróficas, como as doenças de Fabry e Danon.

A ecocardiografia é uma técnica prática e não invasiva para identificar alterações morfológicas e funcionais na prática clínica.¹⁵

Mesmo pacientes assintomáticos apresentaram SL4VD e SLPLVD abaixo dos limites normais de referência. Como a viabilidade da estimativa 3D do volume do VD tem sido comprovada nessa síndrome, esse método pode ser aplicado de forma confiável em diagnósticos clínicos.^{26,27}

A ecocardiografia não apresenta efeitos nocivos em pacientes com marca-passo e tem menor custo, maior portabilidade e maior facilidade de reaplicação do que a ressonância magnética cardíaca.²⁸

Observamos que os índices ecocardiográficos convencionais, como TAPSE, não eram indicadores confiáveis para detecção de disfunção do VD. Em estudos anteriores, com outras doenças infiltrativas, esses indicadores mostraram menor sensibilidade para detectar alterações miocárdicas funcionais do que as análises de STE 2D do VD.²⁷ É interessante notar que, com o uso do Doppler, não detectamos obstrução

Artigo Original

Tabela 5 – Variabilidade dos dados intra e interobservador

	Intraobservador		Interobservador	
	Média* (95% IC)	CCI (95% IC)	Média* (95% IC)	CCI (95% IC)
SL4VD	0,4 (0,6; 1,5) ^{NS}	0,99 (0,93; 1,00) [†]	1,0 (2,0; 0,7) ^{NS}	0,98 (0,74; 1,00) [†]
SLPLVD	0,1 (2,4; 2,6) ^{NS}	0,94 (0,65; 0,99) [†]	0,4 (1,9; 2,7) ^{NS}	0,96 (0,75; 0,99) [†]
FE 3D	1,3 (1,2; 3,9) ^{NS}	0,94 (0,66; 0,99) [†]	0,3 (2,5; 3,2) ^{NS}	0,93 (0,61; 0,99) [†]

*Média das diferenças entre as medidas intraobservador (primeira e segunda medidas) e interobservador (observador 1 e observador 2 [dados do estudo coletados]). CCI: coeficientes de correlação intraclass; FE: fração de ejeção; IC: intervalo de confiança; SLPLVD: strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito; SL4VD: strain longitudinal de 4 câmaras do ventrículo direito; 3D: tridimensional. †Valor $P < 0,05$; NS Valor $P \geq 0,05$. Todas as diferenças intra e interobservador apresentaram distribuição normal, conforme avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

na via de saída do VD em repouso. Um relato de caso recentemente publicado detectou uma obstrução dinâmica da via de saída biventricular em um paciente com episódio de síncope. Testes genéticos revelaram que o paciente era heterozigoto para mutação *missense* R302Q no gene PRKAG2, como na maioria dos nossos casos.²⁶

Confirmamos uma correlação positiva entre o SLPLVD e a FE do VD, com significância estatística. Esses achados indicam que os índices de deformação são um método rápido e amplamente disponível para detectar disfunção, comparável à FE 3D em pacientes com a mutação PRKAG2. Além disso, ocorreu uma correlação positiva, associando reduções tanto da FEVE quanto da SLPLVD.

Reconhecemos limitações no estudo, como um número relativamente pequeno de pacientes. O software para obtenção de SL4VD e SLPLVD foi adaptado do software desenvolvido para medir o VE. A regurgitação tricúspide foi detectada em metade da população estudada e o aumento da pressão pulmonar sistólica ocorreu em 4 pacientes, que foi avaliada exclusivamente por esse método.

São recomendadas pesquisas adicionais usando esses critérios prospectivamente e o uso de diferentes técnicas de imagem para comparação para validar ainda mais nossos achados.

Conclusão

O envolvimento do VD em PRKAG2 é frequente e ocorre em diferentes graus. A ecocardiografia é uma ferramenta valiosa na detecção de anormalidades miocárdicas do VD na cardiomiopatia PRKAG2. SL4VD 2D, SLPLVD e FE 3D são indicadores confiáveis de disfunção sistólica do VD nesta doença rara. Estudos longitudinais adicionais são necessários para melhor entender a história natural do envolvimento do VD e determinar seu impacto nos desfechos dos pacientes.

Referências

- Lang T, Yu L, Tu Q, Jiang J, Chen Z, Xin Y, et al. Molecular cloning, genomic organization, and mapping of PRKAG2, a heart abundant gamma2 subunit of 5' AMP-activated protein kinase, to human chromosome 7q36. *Genomics*. 2000;70(2):258–63. doi: 10.1006/geno.2000.6376.
- Cheung PC, Salt IP, Davies PD, Hardie DG, Carling D. Characterization of AMP-activated protein kinase γ -subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem J*. 2000;346(Pt 3):659–69. PMID:10698692
- Thevenon J, Laurent G, Ader F, Lafôret P, Klug D, Duva Pentiehl H, et al. High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to PRKAG2 mutations. *Europace*. 2017;19(4):651–9. doi: 10.1093/europace/euw067.
- Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2001;344(24):1823–31. doi:10.1056/NEJM200106143442403.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pena JLB, Melo FJ, Santos WC, Nakashima GP, Freitas NC, Sternick EB; Obtenção de dados: Pena JLB, Santos WC, Nakashima GP, Freitas NC, Sternick EB; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Pena JLB, Melo FJ, Santos WC, Moura ICG, Nakashima GP, Freitas NC, Sternick EB; Análise estatística: Pena JLB, Melo FJ, Santos WC, Moura ICG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pena JLB, Melo FJ, Moura ICG, Sternick EB.

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 Fabricio Junqueira de Melo pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade Ciências Médicas -MG sob o número de protocolo 98623018.9.0000.5134. 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.

5. Hardie DG, Carling D. The AMP-activated protein kinase--fuel gauge of the mammalian cell? *Eur J Biochem.* 1997;246(2):259-73. doi: 10.1111/j.1432-1033.1997.00259.x.
6. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRG, et al. Clinical spectrum of PRKAG2 syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(1):1-9. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003121.
7. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, edwardsen T, et al. Standardization of Left Atrial, Right Ventricular, and Right Atrial Deformation Imaging Using Two-Dimensional Speckle Tracking. Echocardiography: A Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591-600. doi: 10.1093/ehjci/jeu042.
8. Maffessanti F, Muraru D, Esposito R, Gripari P, Ermacora D, Santoro C, et al. Age-, Body Size-, and Sex-Specific Reference Values for Right Ventricular Volumes and Ejection Fraction by Three-Dimensional Echocardiography: A Multicenter Echocardiographic Study in 507 Healthy Volunteers. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):700-10. Doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000.706
9. Pena JLB, Santos WC, Siqueira MHA, Sampaio IH, Moura OCG, Sternick EB, et al. Glycogen storage cardiomyopathy (PRKAG2): diagnostic findings of standard and advanced echocardiography techniques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(7):800-7. doi: 10.1093/ehjci/jeaa176.
10. Amsallem M, Mercier O, Kobayashi Y, Moneghetti K, Haddad F. Forgotten no more: a focused update on the right ventricle in cardiovascular disease. *JACC Heart Fail.* 2018 (11):891-903. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.022.
11. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(20):e578-e622. doi: 10.1161/CIR.0000000000000560.
12. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care.* 2016;20(1):266. doi: 10.1186/s13054-016-1440-0.
13. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 1991;16(10):653-720. doi: 10.1016/0146-2806(91)90009-y
14. Petitjean C, Rougon N, Cluzel P. Assessment of myocardial function: a review of quantification methods and results using tagged MRI. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7(2): 501-16. doi: 10.1081/jcmr-200053610
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo 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 European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
16. Rudski LG, Lai WW, Afkalo J, Hua L, Handschumaker 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.
17. Hu D, Hu D, Liu L, Barr D, Liu Y, Valderrabano-Saucedo N, et al. Identification, Clinical Manifestation and Structural Mechanisms of Mutations in AMPK Associated Cardiac Glycogen Storage Disease. *EBioMedicine.* 2020;54:102723. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102723.
18. Thevenon J, Laurent G, Ader F, Laforet P, Klug D, Pentiah AD, et al. High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to PRKAG2 mutations. *EP Europace.* 2017;19(4):651-9. doi:10.1093/europace/euw067.
19. Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, Magalhães L, Scarpelli R, Correia FS, et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Heart Rhythm.* 2011;8(1):58-64. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.09.081.
20. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barria-Villa R, Climent V, et al. Clinical features and natural history of PRKAG2 variant cardiac glycogenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(2):186-97. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.029.
21. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard H, Meije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1463-82. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.076.
22. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(7):855-68. doi: 10.1056/NEJMra1710575.
23. Roşca M, Călin A, Beladan CC, Enache R, Meetesu AD, Gurzun MN, et al. Right ventricular remodeling, its correlates, and its clinical impact in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(11):1329-38. Doi:10.1016/j.echo.2015.07.015.
24. Moñivas Palomero V, Durante-Lopez A, Sanabria MT, Cubero JS, Gonzalez-Mirelis J, Lopez-Ibor JV, et al. Role of Right Ventricular Strain Measured by Two-Dimensional Echocardiography in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(7):845-53. e1. doi: 10.1016/j.echo.2019.03.005.
25. Ahmed M, Gorcsan J 3rd, Marek J, Ryo K, Haugaa K, R Ludwig D, et al. Right ventricular apical pacing-induced left ventricular dyssynchrony is associated with a subsequent decline in ejection fraction. *Heart Rhythm.* 2014;11(4):602-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.12.020.
26. Nagata Y, Wu VC, Kado Y, Otani K, Lin FC, Otsugi Y, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(2):e005384 doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005384.
27. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kühl S, Plockinger U, Knobloch G, Walter TC, et al. Global cardiac alterations detected by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease: left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015 Feb;31(2):301-13. doi: 10.1007/s10554-014-0551-4.
28. Yogasundaram H, Paterson ID, Graham M, Sergi C, Oudit GY, et al. Glycogen storage disease because of a PRKAG2 mutation causing severe biventricular hypertrophy and high-grade atrio-ventricular block. *Circ Heart Fail.* 2016;9(8):e003367. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003367.



Focando no Ventrículo Direito na Síndrome PRKAG2

Focusing on the Right Ventricle in PRKAG2 Syndrome

Luís Rocha Lopes^{1,2} 

Barts Heart Centre, St Bartholomew's Hospital,¹ Londres - Reino Unido

Institute of Cardiovascular Science, University College London,² Londres - Reino Unido

Minieditorial referente ao artigo: Acometimento do Ventrículo Direito na Cardiomiopatia por Depósito de Glicogênio (PRKAG2): Análise Ecocardiográfica Convencional e Avançada

O gene PRKAG2 codifica a subunidade reguladora gama 2 da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK). A AMPK tem um papel central na homeostase da energia celular. A variação patogênica no PRKAG2 causa uma síndrome autossômica dominante composta por hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, pré-excitação eletrocardiográfica e anormalidades do sistema de condução.¹⁻³ A base genética desta apresentação sindrômica foi descoberta em 2001.⁴ Histologicamente há acúmulo de glicogênio no miócito, e o padrão típico de hipertrofia é geralmente descrito como biventricular e concêntrico, semelhante a outras fenocópias metabólicas da cardiomiopatia hipertrófica (CMH),⁵ com disfunção sistólica como outra possível característica “red-flag”. As variantes patogênicas mais frequentes são p.Arg302Gln e p.Asn488Ile.¹ Devido à raridade da condição, a maioria das publicações consiste em pequenas séries de casos ou relatos de casos, com poucas exceções.³ Nenhuma das publicações anteriores relata especificamente os achados de imagem do ventrículo direito nessa condição.

Expandindo seu trabalho anterior, onde os achados de ecocardiografia 3D e imagem de strain do ventrículo esquerdo foram descritos em uma coorte de 30 pacientes com síndrome PRKAG2,⁶ Pena et al.,⁷ fornecem um breve relatório com foco no ventrículo direito (VD), usando a mesma coorte, na edição atual desta Revista.

Achados relevantes incluem uma alta prevalência de hipertrofia do VD (presente em 27 de 30 pacientes), uma redução mais significativa do strain basal do ventrículo direito em comparação com os segmentos médio e apical e uma fração de ejeção do VD anormalmente baixa em 17 pacientes (que é inferior a 35% em 7). É importante ressaltar que apenas 4 pacientes apresentaram aumento das pressões sistólicas da artéria pulmonar, portanto, não parece que as anormalidades do VD sejam secundárias ao aumento das pressões de enchimento à esquerda. Os achados esperados incluíam pacientes com marca-passo com pior fração de ejeção do VD e pior deformação miocárdica e uma correlação entre o strain ventricular direito e a fração de ejeção.

Esses achados confirmam a impressão de hipertrofia biventricular como característica dessa condição, em comum com outras doenças metabólicas.⁵ O estudo também mostrou alta prevalência de disfunção sistólica do VD, com consequências clínicas e prognósticas potencialmente significativas. Investigações anteriores mostraram que a hipertrofia do VD na CMH foi correlacionada com um escore de risco de morte súbita cardíaca calculado aumentado e independentemente relacionado à presença de arritmias ventriculares.⁸ O próximo passo relevante será a investigação do impacto clínico desse envolvimento do VD em termos de desfechos na síndrome PRKAG2.

Referências

1. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, et al. Características Clínicas e História Natural da Glicogenose Cardíaca Variante PRKAG2. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):186-97. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.029
2. Thevenon J, Laurent G, Ader F, Laforet P, Klug D, Duva Pentiah A, et al. Alta prevalência de complicações arritmias e miocárdicas em pacientes com glicogenose cardíaca por mutações no PRKAG2. *Europace*. 2017;19(4):651-9. <https://doi.org/10.1093/europace/euw067>
3. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRG, et al. Espectro Clínico da Síndrome PRKAG2. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(1):e003121. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003121
4. Gollob MH, Seger JJ, Gollob TN, Tapscott T, Gonzales O, Bachinski L, et al. Nova mutação PRKAG2 responsável pela síndrome genética de pré-excitação ventricular e doença do sistema de condução com início na infância e ausência de hipertrofia cardíaca. *Circulation*. 2001;104(25):3030-3. DOI: 10.1161/hc5001.102111

Palavras-chave

Síndrome PRKAG2; Ecocardiografia/métodos; Hipertrofia Ventricular Direita; Deformação Miocárdica; Volume Sistólico.

Correspondência: Luís Rocha Lopes •

Barts Health NHS Trust - Barts Heart Centre - West Smithfield London E1 1RD
Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte
E-mail: luis.lopes.10@ucl.ac.uk

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220795>

5. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, et al. Investigação diagnóstica em cardiomiopatias: fazendo a ponte entre os fenótipos clínicos e o diagnóstico final. Uma declaração de posição do Grupo de Trabalho da ESC sobre Doenças do Miocárdio e do Pericárdio. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1448-58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs397
6. Pena JLB, Santos WC, Siqueira MHA, Sampaio IH, Moura ICG, Sternick EB. Cardiomiopatia de armazenamento de glicogênio (PRKAG2): achados diagnósticos de técnicas ecocardiográficas padrão e avançadas. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(7):800-7. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa176
7. Pena JLB, Mello FJ, Santos WC, Moura ICG, Nakadhima GP, Freitas MC, et al. Acometimento do Ventrículo Direito na Cardiomiopatia por Depósito Glicogênio PRKAG2: Análise Ecocardiográfica Convencional e Avançada. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(6):902-909.
8. Rosca M, Calin A, Beladan CC, Enache R, Mateescu AD, Gurzun MM, et al. Remodelação ventricular direita, seus correlatos e seu impacto clínico na cardiomiopatia hipertrófica. *J Am Soc Ecocardiogr*. 2015;28(11):1329-38. DOI: 10.1016/j.echo.2015.07.015



Volume de Gordura Epicárdica está Associada com Disfunção Endotelial, mas Não com Calcificação Coronariana: Do ELSA-Brasil

Epicardial Fat Volume Is Associated with Endothelial Dysfunction, but not with Coronary Calcification: From the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

Karina P. M. P. Martins,^{1,2} Sandhi M. Barreto,^{2,3} Daniel Bos,^{4,5,6} Jesiana Pedrosa,⁷ Douglas R. M. Azevedo,⁸ Larissa Fortunato Araújo,⁹ Murilo Foppa,¹⁰ Bruce B. Duncan,^{10,11} Antonio Luiz P. Ribeiro,^{1,2,12} Luisa C. C. Brant^{1,2,12}

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Departamento de Medicina Social e Preventiva da Universidade Federal de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Departamento de Epidemiologia,⁴ Erasmus MC – Holanda

Departamento de Radiologia e Medicina Nuclear,⁵ Erasmus MC – Holanda

Departamento de Epidemiologia Clínica - Harvard TH Chan School of Public Health,⁶ Boston – EUA

Departamento de Anatomia e Imagem da Universidade Federal de Minas Gerais,⁷ Belo Horizonte, MG – Brasil

Departamento de Estatística, Interno, Universidade Federal de Minas Gerais,⁸ Belo Horizonte, MG – Brasil

Secretaria de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará,⁹ Fortaleza, CE – Brasil

Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹⁰ Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós-Graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal de Minas Gerais,¹² Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: O aumento no volume de gordura epicárdica (VGE) está relacionado com doença arterial coronariana (DAC), independentemente de gordura visceral ou subcutânea. O mecanismo dessa associação não é claro. O escore de cálcio coronariano (CC) e a disfunção endotelial estão relacionados com eventos coronarianos, mas não está bem esclarecido se o VGE está relacionado com esses marcadores.

Objetivos: Avaliar a associação entre VGE medido por método automatizado, fatores de risco cardiovasculares, escore de CC, e função endotelial. **Métodos:** Em 470 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto LSA-Brasil com medidas de VGE, escore de CC e função endotelial, realizamos modelos multivariados para avaliar a relação entre fator de risco cardiovascular e VGE (variável resposta), e entre VGE (variável explicativa), e função endotelial ou escore de CC. Valor de $p < 0,05$ bilateral foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: A idade média foi 55 ± 8 anos, e 52,3% dos pacientes eram homens. O VGE médio foi 111 mL (86-144), e a prevalência de escore de CC igual a zero foi 55%. Nas análises multivariadas, um VGE mais alto relacionou-se com sexo feminino, idade mais avançada, circunferência da cintura, e triglicerídeos ($p < 0,001$ para todos). Um VGE mais alto foi associado com pior função endotelial: em comparação ao primeiro quartil, os valores de *odds ratio* para a amplitude de pulso basal foram ($q_2 = 1,22$; IC95% 1,07-1,40; $q_3 = 1,50$, IC95% 1,30-1,74; $q_4 = 1,50$, IC95% 1,28-1,79) e para a razão de tonometria arterial periférica foram ($q_2 = 0,87$; IC95% 0,81-0,95; $q_3 = 0,86$, IC95% 0,79-0,94; $q_4 = 0,80$, IC95% 0,73-0,89), mas não com escore de CC maior que zero.

Conclusão: Um VGE mais alto associou-se com comprometimento da função endotelial, mas não com escore de CC. Os resultados sugerem que o VGE esteja relacionado ao desenvolvimento de DAC por uma via diferente da via do CC, possivelmente pela piora da disfunção endotelial e doença microvascular.

Palavras-chave: Aterosclerose; Gordura Intra-Abdominal; Obesidade Abdominal.

Abstract

Background: The increase in epicardial fat volume (EFV) is related to coronary artery disease (CAD), independent of visceral or subcutaneous fat. The mechanism underlying this association is unclear. Coronary artery calcium (CAC) score and endothelial dysfunction are related to coronary events, but whether EFV is related to these markers needs further clarification.

Objectives: To evaluate the association between automatically measured EFV, cardiovascular risk factors, CAC, and endothelial function.

Methods: In 470 participants from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) with measures of EFV, CAC score and endothelial function, we performed multivariable models to evaluate the relation between cardiovascular risk factors and EFV (response variable), and between EFV (explanatory variable) and endothelial function variables or CAC score. Two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Correspondência: Luisa C. C. Brant •

Universidade Federal de Minas Gerais - Av. Alfredo Balena, 190. CEP 30112-010, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: luisabrant@gmail.com

Artigo recebido em 30/11/2021, revisado em 03/05/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210750>

Results: Mean age was 55 ± 8 years, 52.3% of patients were men. Mean EFV was 111 mL (IQ 86-144), and the prevalence of CAC score=0 was 55%. In the multivariable analyses, increased EFV was related to female sex, older age, waist circumference, and triglycerides ($p < 0.001$ for all). Higher EFV was associated with worse endothelial function: as compared with the first quartile, the odds ratio for basal pulse amplitude were ($q_2=1.22$, 95%CI 1.07-1.40; $q_3=1.50$, 95%CI 1.30-1.74; $q_4=1.50$, 95%CI 1.28-1.79) and for peripheral arterial tonometry ratio were ($q_2=0.87$, 95%CI 0.81-0.95; $q_3=0.86$, 95%CI 0.79-0.94; $q_4=0.80$, 95%CI 0.73-0.89), but not with CAC score >0 .

Conclusion: Higher EFV was associated with impaired endothelial function, but not with CAC. The results suggest that EFV is related to the development of CAD through a pathway different from the CAC pathway, possibly through aggravation of endothelial dysfunction and microvascular disease.

Keywords: Atherosclerosis; Intra-Abdominal Fat; Obesidade Abdominal.

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

Introdução

A gordura visceral é a deposição ectópica de gordura mais estudada, e a adiposidade visceral aumentada está relacionada à intolerância à glicose, resistência insulínica e doenças cardiovasculares, independentemente do índice de massa corporal (IMC).¹ A gordura epicárdica compartilha muitas das propriedades fisiopatológicas dos outros depósitos de gordura visceral, porém com efeitos potenciais adicionais sobre o processo aterosclerótico e inflamatório coronariano.² Pesquisadores do "The Framingham Heart Study"^{3,4} e do "Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)"^{5,6} estudaram a associação do volume de gordura epicárdica (VGE) com fatores de risco cardiovasculares, e identificaram que o VGE não só se correlaciona com obesidade e distúrbios metabólicos, como também com a presença de hipertensão e Doença Arterial Coronariana (DAC). Em uma revisão sistemática publicada em 2015, os autores descreveram nove estudos que avaliaram a capacidade do VGE em prever eventos cardiovasculares maiores. Embora os achados não sejam consistentes para todos os estudos, a maioria sugere que a quantificação do VGE está significativamente associada com desfechos clínicos.⁷

Estudos recentes mostraram que deposições de gordura epicárdicas estão associadas à DAC, mas não com escore de cálcio coronariano (CC), o qual avalia a calcificação nas artérias coronarianas e se mostrou associado com o risco de eventos cardiovasculares futuros em grandes estudos prospectivos.⁸ Esses estudos sugeriram que o VGE poderia estar relacionado a outros mecanismos de formação de placas diferentes de placas calcificadas.^{9,10} Nerlekar et al.¹¹ demonstraram, em uma metanálise publicada em 2017, a associação progressiva entre a presença de gordura epicárdica e placas ateroscleróticas de alto risco, ou seja, aquelas com elevado teor lipídico, pouca calcificação e uma fina capa fibrótica.¹¹ Outro estudo demonstrou que um VGE elevado foi associado à vulnerabilidade das placas nas artérias coronárias.¹²

Nosso objetivo foi avaliar a associação entre VGE e fatores de risco cardiovasculares e marcadores subclínicos da aterosclerose – escore de CC e função endotelial microvascular, ambos preditores de eventos cardiovasculares.^{13,14}

Métodos

Participantes

Nossa amostra incluiu participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), que tem como objetivo

estudar determinantes de doença cardiovascular e diabetes em 15 105 adultos brasileiros. Os critérios de elegibilidade incluíam: funcionários ativos ou aposentados de cinco universidades e um instituto de pesquisa, com idade entre 35 e 74 anos, que se voluntariaram a participar do estudo. Outros detalhes do delineamento do estudo foram publicados previamente.¹⁵ No centro de investigação do ELSA-Brasil em Minas Gerais (3115 participantes), foram realizadas tonometria arterial periférica (TAP) para avaliação da função endotelial, e tomografia computadorizada (TC) para avaliação do escore de CC. O exame de TAP foi introduzido no decorrer da linha de base, resultando em 1535 testes válidos.¹⁶ Desses, 550 participantes foram aleatoriamente selecionados para reavaliação da TAP no mesmo dia da TC, e 546 realizaram o exame. Medidas do VGE foram realizadas em 501 participantes selecionados aleatoriamente com exames de TC e TAP válidos usando o programa R Development Core Team software (2020) R. Trinta pacientes foram excluídos devido a problemas técnicos nas análises do VGE ($n=4$) e da TAP ($n=26$), e um paciente com medida do VGE considerada *outlier* foi excluído, resultando em uma amostra final de 470 participantes (Figura 1).¹⁶ O ELSA-Brasil foi aprovado pelos comitês de ética das instituições participantes e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP 976/2006). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento.

Protocolo do estudo

Variáveis demográficas foram coletadas na linha de base do estudo e as características clínicas coletadas na segunda visita. Idade, sexo, raça autorrelatada, escolaridade, atividade física, obesidade, obesidade central, tabagismo, consumo de álcool, hipertensão, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, hipertrigliceridemia, e escore de risco Framingham para DAC,¹⁷ que estima a probabilidade de se desenvolver um evento coronariano em 10 anos, foram usados nas análises. A coleta de dados seguiu o protocolo do ELSA-Brasil, cujos detalhes podem ser encontrados em outras publicações.¹⁸⁻²⁰ Atividade física foi avaliada usando o questionário internacional de atividade física, na versão curta (IPAQ-SF, *International Physical Activity Questionnaire-short form*).²¹ No IPAQ-SF, cada tipo de atividade é ponderado por sua demanda de energia definida em MET (equivalente metabólico). O tempo gasto em atividade física por semana é então convertido em MET-minuto (MET-min/semana). O participante é considerado sedentário se a soma de MET-min/semana for menor 600; moderadamente ativo se a soma for 600-3000 MET-min/

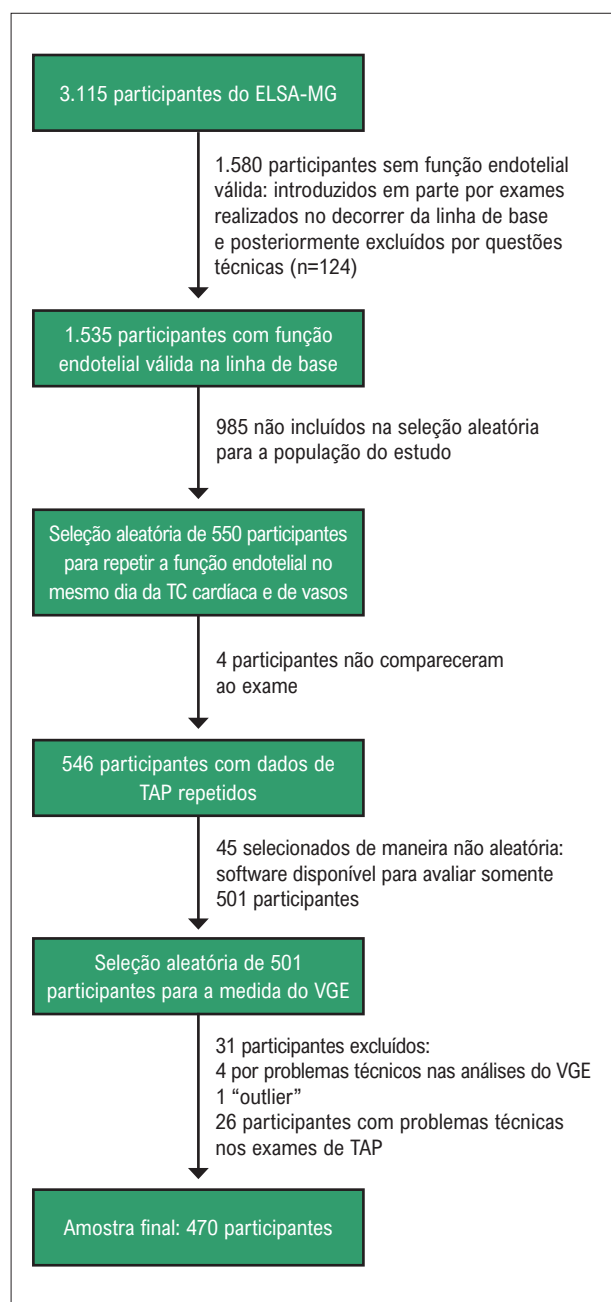


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos pacientes; TC: tomografia computadorizada; VGE: volume de gordura epicárdica; TAP: tonometria arterial periférica.

semana, e ativo se a soma for maior 3000MET-min/semana. Quanto a tabagismo, os participantes foram classificados como fumantes ou não fumantes e, em relação ao consumo de álcool, os participantes foram classificados em não usuários, com consumo moderado, ou com consumo excessivo (homens com consumo ≥ 210 g álcool / semana e mulheres com consumo ≥ 140 g álcool / semana). Hipertensão foi determinada por relato do paciente, por pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg, pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos.

DM foi determinada por relato do paciente, uso de medicamento hipoglicemiante, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia ≥ 200 mg/dL após duas horas de sobrecarga oral de glicose, ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$. O escore de risco Framingham para DAC foi usado como uma variável categórica, e o risco cardiovascular estratificado em baixo ($<10\%$), intermediário ($10-20\%$) e alto ($>20\%$).

Avaliação do VGE

Foi realizada TC cardíaca sem contraste, sincronizada ao ECG, para avaliar CC e VGE, usando um tomógrafo de 64 canais (Lightspeed, General Electric). As imagens foram adquiridas durante apneia respiratória por 8-12 segundos. O VGE foi quantificado utilizando um método automatizado, validado, padronizado por Shahzad et al.²² Em resumo, o método incluiu duas fases: (1) segmentação do coração e (2) quantificação do VGE em mL. A segmentação do coração foi realizada usando o multi-atlas, e registrada utilizando o programa Elastix, descrito por Klein et al.²³ Para a quantificação do VGE, adotou-se uma escala entre -30 e -200 unidades Hounsfield. Foi realizada uma calibração manual para o presente estudo, usando o programa MeVisLab para a delimitação manual do pericárdio de 15 participantes (Figura 2). Os resultados foram comparados aos obtidos pelo programa Elastic, e calibrados.

Medidas do Escore de CC

As imagens foram transferidas para a *workstation* (GE ADW 4,5) e ao servidor de imagens do ELSA-Brasil, em que o escore de CC foi calculado pelo método Agatston por um radiologista com 10 anos de experiência, cego quanto às informações clínicas dos pacientes.

Medidas de função endotelial

O exame de TAP foi realizado por dois examinadores certificados, usando o aparelho Endo-PT2000 (Itamar Medical Ltd., Cesarea, Israel), no mesmo dia da TC.^{16,24} Em resumo, o manguito foi colocado no braço não dominante do participante, 2 cm acima da fossa cubital, e as sondas posicionadas em cada dedo indicador. A amplitude de pulso basal (APB) foi medida por cinco minutos. O fluxo arterial foi interrompido em um lado por cinco minutos inflando o manguito à pressão suprasistólica. Após cinco minutos, realizou-se a deflação do manguito para induzir hiperemia reativa, e o sinal da TAP foi registrado por mais cinco minutos. O dedo contralateral foi usado para controle das alterações sistêmicas. Foram usadas duas variáveis da TAP: APB média, que reflete o tônus vascular basal e é calculado por transformação logarítmica dos valores médios de APB de ambos os braços, e a razão TAP, que reflete a resposta à hiperemia reativa. A razão TAP é a razão entre a amplitude de pulso 90-120 segundos após deflação do manguito e a APB média. O resultado é dividido pela razão correspondente obtida do dedo controle e transformado ao seu logaritmo natural.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em frequências e porcentagens, e as variáveis contínuas em média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com o

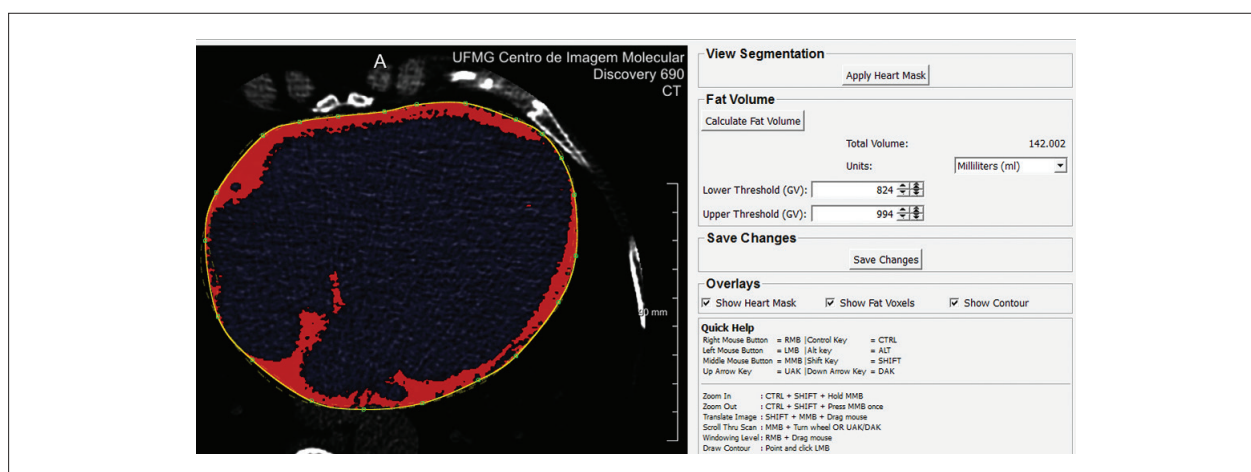


Figura 2 – Calibração manual para avaliar o volume de gordura epicárdica em 15 participantes do ELSA-Brasil.

resultado do teste de Kolmogorov-Smirnov. Devido ao desvio à esquerda da distribuição do VGE, o logaritmo natural do VGE foi usado nas análises em que o VGE foi a variável dependente (associação com fatores de risco cardiovasculares). Nas análises em que o VGE foi a variável independente, foram construídos quartis do VGE (associação com medidas subclínicas da aterosclerose: escore de CC e função endotelial). O escore de CC foi dicotomizado em 0 ou > 0 , e as medidas de função endotelial foram analisadas como variáveis contínuas.

As análises estatísticas foram realizadas em três etapas e por modelos adaptados à distribuição das variáveis de resposta: 1- avaliação da associação univariada e multivariada entre fatores de risco cardiovasculares e VGE por regressão linear; 2- avaliação da associação univariada e multivariada entre VGE e escore de CC por regressão logística; e 3- avaliação da associação univariada e multivariada entre VGE e medidas da função endotelial por regressão linear.

As variáveis foram consideradas em quatro modelos multivariados definidos *a priori*, e mantidas se mostrassem associação nas análises univariadas, com $p < 0,10$, como a seguir: Modelo 1, ajustado para sexo e idade; Modelo 2: Modelo 1, mais raça e escolaridade; Modelo 3: Modelo 2, mais atividade física, IMC, circunferência da cintura, e tabagismo; Modelo 4: Modelo 3, mais PAS, uso de medicamentos anti-hipertensivos, DM, colesterol total/HDL, e triglicerídeos.

O IMC e a circunferência da cintura não foram incluídos simultaneamente nos modelos 3 e 4, devido à colinearidade com fator de inflação da variância (FIV) próximo a 8. Quando ambos eram estatisticamente significativos, a circunferência da cintura era incluída, por ser uma medida de gordura ectópica, como o VGE. O escore de risco Framingham para DAC foi analisado separadamente, uma vez que esse já representa uma avaliação do risco de DAC incorporando o efeito combinado de vários fatores de risco cardiovasculares.

Um valor de $p < 0,05$ bilateral foi considerado estatisticamente significativo. Devido aos números de variáveis no modelo, aplicou-se a correção de Bonferroni e um valor de $p < 0,038$ foi considerado estatisticamente significativo.

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa R Development Core Team (2020).

Resultados

A Tabela 1 apresenta as características dos participantes. A idade média foi de 55 ± 8 anos, e 52,3% eram homens. Quanto à raça, 50,9% eram brancos, 33,0% pardos, e 12,3% negros. Observou-se uma alta proporção de participantes sedentários (59,2%) e de alto nível educacional, o qual refletiu o tipo de trabalho dos participantes (servidores de universidades). O IMC médio foi $26,9 \pm 4,6$ kg/m² e a circunferência da cintura mediana foi 92 (84-101) cm. O VGE mediano foi 111 (IQ 86-144) mL. Um escore de CC igual a zero foi detectado em 261 (55,5%) participantes. A APB média foi $6,57 \pm 0,62$, e a razão TAP média foi $0,42 \pm 0,34$.

Associação entre fatores de risco cardiovascular e VGE

A associação univariada entre fatores de risco cardiovascular e VGE está apresentada na Tabela Suplementar 1. Como o VGE foi transformado em seu logaritmo natural, um aumento de 0,1 no coeficiente de cada variável explicativa indica um aumento de 10,5% no VGE. Somente tabagismo, atividade física, e escolaridade não mostraram associação significativa com VGE. Considerando raça/cor de pele, indivíduos da raça negra e pardos apresentaram VGE significativamente mais baixo que indivíduos da raça branca. Um aumento no VGE foi observado com a progressão de risco cardiovascular avaliado pelo escore de risco Framingham para DAC (Figura Suplementar 1).

Na análise multivariada (Tabela 2), as seguintes covariáveis mantiveram-se associadas com um VGE mais alto: sexo masculino, idade mais avançada, circunferência da cintura, e triglicerídeos. No modelo final, a raça negra manteve-se associada a um VGE mais baixo.

Associação entre VGE e escore de CC

Em relação à associação entre VGE e CC, a análise logística bruta revelou maiores chances de um escore de CC maior que zero entre indivíduos no terceiro e no quarto quartis do

Tabela 1 – Características dos participantes do estudo (N = 470)

Características	
Idade, anos	55 ± 8
Sexo masculino %	246 (52,3)
Raça*, %	
Negra	58 (12,3)
Parda	239 (50,9)
Branca	155 (33)
Nível educacional, %	
Ensino fundamental incompleto	10 (2,1)
Ensino fundamental	17 (3,6)
Ensino fundamental completo	87 (18,5)
Ensino médio completo	356 (75,7)
Ensino superior	
Status de atividade física, %	
Sedentários	278 (59,1)
Moderadamente ativos	172 (36,6)
Ativos	20 (4,6)
Fumantes, %	34 (7,2)
Consumo de álcool excessivo, %	48 (10,2)
IMC, kg/m ²	26,9 ± 4,7
Circunferência da cintura, cm	91,8 (84,4 – 100,7)
Diabetes mellitus, %	81 (17,2)
Hipertensão, %	183 (38,9)
PAS, mmHg	121 ± 16
Tratamento para hipertensão, %	159 (33,8)
Colesterol total/HDL	3,84 ± 0,96
Triglicerídeos, mg/dL	108 (79 – 155)
ECC = 0†, %	261 (55,5)
VGE, mL	111 (86 -144)
APB	657 ± 0,62
Razão TAP	0,42 ± 0,34

*Treze pacientes foram excluídos por representarem uma amostra pequena (raça amarela e indígena), cinco participantes não proveram os dados, e f um participante não possuía dados. IMC: índice de massa corporal; APB: amplitude de pulso basal; VGE: volume de gordura epicárdica; TAP: tonometria arterial periférica; PAS: pressão arterial sistólica; ECC: escore de cálcio coronariano; HDL: lipoproteína de alta densidade.

VGE. No entanto, essas associações perderam significância estatística na análise multivariada (Tabela 3) em todos os modelos considerados. A análise univariada do escore de CC com fatores de risco cardiovascular está apresentada na Tabela Suplementar 2.

Associação entre VGE e função endotelial

Na associação univariada (Tabela Suplementar 3), observamos uma associação estatisticamente significativa de

todos os quartis de VGE com as medidas de função endotelial. Também identificamos um gradiente de dose resposta para os quartis de VGE e as medidas de função endotelial: a APB média foi progressivamente mais alta e a razão TAP mais baixa – refletindo maior disfunção endotelial – nos quartis de VGE mais altos (Figura 3). Na análise multivariada, a associação continuou estatisticamente significativa em todos os modelos (Tabela 4).

Discussão

O presente estudo avaliou o VGE por meio de um método automatizado e sua associação com fatores de risco cardiovasculares e marcadores subclínicos da aterosclerose – escore de CC e função endotelial em 470 participantes do ELSA-Brasil. Os principais achados foram: 1) associação do VGE com a maioria dos fatores de risco na análise multivariada, um VGE mais alto foi encontrado para: sexo masculino, idade mais avançada, raça branca, e níveis mais altos de triglicerídeos e de circunferência da cintura; 2) VGE não foi associado com a presença de CC nos modelos multivariados; 3) VGE aumentado foi associado com disfunção endotelial nos modelos multivariados, de maneira dose-resposta. Nossos achados geram a hipótese de que deposições de gordura epicárdica podem estar associados à DAC por uma via distinta à de placas calcificadas, e potencialmente relacionada à disfunção endotelial, doença microvascular, e possível predominância de placas lipídicas não calcificadas.

Primeiramente, o valor mediano de VGE foi 111 (86-144) mL, foi comparável aos resultados observados por Bos et al. 101 (80-130),²⁵ e no *Framingham Heart Study* (108 ± 40) mL,¹⁰ sugerindo que, embora a transição nutricional esteja em um estágio ligeiramente atrasado no Brasil, em comparação a países europeus e nos EUA, deposições de gordura ectópica parecem estar presentes de maneira similar. Bos et al.,²⁵ utilizando o mesmo método automatizado descrito por Shahzad et al.,²² avaliaram a associação entre VGE, presença de calcificação nos leitos vasculares e fatores de risco cardiovasculares, em uma análise transversal. Os autores observaram que um aumento no VGE associou-se com um aumento no volume de calcificação na artéria coronária e na artéria carótida externa, mas somente em homens [diferença no volume de calcificação com aumento de um desvio padrão do VGE: 0,12 (IC95%: 0,04; 0,19) e 0,14 (IC95%: 0,06; 0,22), respectivamente].²⁵ Não encontramos associação entre VGE e escore de CC após ajuste quanto aos fatores de risco. O perfil distinto das populações estudadas pode explicar as diferenças, uma vez que um maior número de mulheres, com idade mais avançada, foi avaliado por Bos et al. Quanto aos resultados, não realizamos uma análise estratificada por sexo, devido ao nosso menor tamanho amostral.

Em uma publicação mais recente de Lee et al.¹⁰ do *Framingham Heart Study*, a associação entre VGE e CC foi avaliada longitudinalmente¹⁰ em 1732 participantes do *Offspring and Third Generation Cohorts* (49,6% homens, idade média 49,9 anos), acompanhados por 6,1 anos. O estudo avaliou 1024 participantes com escore de CC basal igual a zero, e 708 participantes com escore de CC basal maior que zero. Não observamos associação entre o aumento no

Tabela 2 – Modelos de regressão linear da associação entre fatores de risco cardiovascular e volume de gordura epicárdica

Variável	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4	
	β	IC95%	β	IC95%	β	IC95%	β	IC95%
Idade	1,01	(1,01 – 1,02) †	1,01	(1,01 – 1,02) †	1,01	(1,007 – 1,013) †	1,01	(1,01 – 1,02) †
Sexo (referência: homens)	0,76	(0,71 – 0,82) †	0,77	(0,72 – 0,82) †	0,87	(0,82 – 0,93) †	0,87	(0,81 – 0,93) †
Raça (referência: branca)								
Negra	***	***	0,85	(0,77 – 0,95)*	0,83	(0,76 – 0,91) †	0,85	(0,77 – 0,93) †
Parda	***	***	0,92	(0,86 – 0,99)*	0,93	(0,88 – 1,00)*	0,94	(0,88 – 1,00)
Circunferência da cintura	***	***	***	***	1,02	(1,01 – 1,02) †	1,02	(1,01 – 1,02) †
Consumo de álcool excessivo					1,06	(0,97 – 1,17)	1,05	(0,95 – 1,15)
Diabetes Mellitus	***	***	***	***	***	***	0,96	(0,88 – 1,04)
PAS	***	***	***	***	***	***	1,00	(0,996 – 1,001)
Tratamento para hipertensão	***	***	***	***	***	***	0,99	(0,92 – 1,06)
Colesterol Total/HDL	***	***	***	***	***	***	0,98	(0,95 – 1,02)
Triglicerídeos	***	***	***	***	***	***	1,00	(1,000 – 1,001)*

* $p < 0,05$, † $p < 0,001$. β coeficiente de regressão exponencial, IC: intervalo de confiança; PAS: pressão arterial sistólica; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Tabela 3 – Modelos de regressão logística da associação entre quartis do volume de gordura epicárdica e presença de cálcio coronariano

Variável	OR	IC 95%	Valor p
Modelo 1 (referência: primeiro quartil)			
Segundo quartil	1,07	(0,60 – 1,91)	0,823
Terceiro quartil	1,19	(0,66 – 2,14)	0,565
Quarto quartil	1,72	(0,93 – 3,19)	0,082
Modelo 2 (referência: primeiro quartil)			
Segundo quartil	0,99	(0,54 – 1,80)	0,966
Terceiro quartil	1,03	(0,56 – 1,90)	0,921
Quarto quartil	1,48	(0,79 – 2,79)	0,221
Modelo 3 (referência: primeiro quartil)			
Segundo quartil	0,91	(0,50 – 1,68)	0,776
Terceiro quartil	0,78	(0,41 – 1,49)	0,455
Quarto quartil	0,87	(0,41 – 1,52)	0,709
Modelo 4 (referência: primeiro quartil)			
Segundo quartil	0,94	(0,50 – 1,74)	0,838
Terceiro quartil	0,81	(0,42 – 1,59)	0,547
Quarto quartil	0,88	(0,41 – 1,87)	0,734

OR Odds Ratio IC: intervalo de confiança. Primeiro quartil (22,8-86,2), segundo quartil (86,2-112), terceiro quartil (112-144), quarto quartil (144-331). Modelo 1: sexo, idade. Modelo 2: Modelo 1, mais raça e escolaridade. Modelo 3: Modelo 2, mais nível de atividade física, IMC, circunferência da cintura, e tabagismo. Modelo 4: Modelo 3, mais PAS, uso de anti-hipertensivos, DM, colesterol total / HDL e triglicerídeos.

VGE e a progressão do escore de CC após ajuste quanto ao IMC, circunferência da cintura e tecido adiposo visceral, ou entre CC incidente e VGE após ajuste quanto as variáveis clínicas.¹⁰ A ausência de associação relatada aqui também foi descrita em uma metanálise recente publicada por Mancio et al.,⁹ que demonstrou que a associação entre VGE e CC

não foi mantida em modelos multivariados, mas um VGE mais alto permaneceu associado com estenose obstrutiva ou estenose coronária importante, e eventos cardiovasculares adversos maiores.⁹ A hipótese dos autores é a de que o VGE esteja associado com DAC por outros mecanismos e formas de apresentação que se diferem do efeito das placas calcificadas. Outra hipótese possível é a de que o mecanismo de associação entre VGE e DAC possa expressar diferentes momentos na história natural da doença, sendo mais precoce em comparação à expressão de cálcio coronariano.²⁶

Para melhor entender o mecanismo pelo qual a gordura epicárdica e a DAC possa estar relacionado, nós investigamos a associação entre VGE e função endotelial microvascular.²⁷ Encontramos que um VGE mais alto foi fortemente associado com comprometimento da função microvascular, mesmo em modelos multivariados. A associação entre disfunção endotelial e VGE mais alto foi demonstrada em estudos prévios. Contudo, enquanto todos esses estudos tenham utilizado dilatação mediada pelo fluxo (DMF),²⁸⁻³² o método usado para avaliar função endotelial no ELSA-MG foi TAP. A DMF difere-se da TAP nos vasos em que a função endotelial é avaliada – enquanto a DMF avalia na artéria braquial – um vaso condutor – a TAP avalia na microvasculatura.^{14,33,34} Considerando que a disfunção endotelial é um preditor de eventos cardiovasculares,^{33,35} nossos resultados apoiam a hipótese de que um VGE mais alto esteja relacionado com DAC por vias diferentes da formação de placas ateroscleróticas calcificadas, incluindo disfunção endotelial, doença microvascular, e placas lipídicas não calcificadas. Devido à proximidade da gordura epicárdica às artérias coronárias, os tecidos de gordura epicárdica podem exercer efeitos parácrinas sobre os vasos, em que mediadores inflamatórios produzidos pela gordura epicárdica atuam sobre os vasos, levando à disfunção endotelial.¹¹ Dada a possibilidade de nossos resultados representarem um epifenômeno, desenvolvemos modelos na tentativa de minimizar esse efeito ajustando-se quanto às variáveis de confusão.

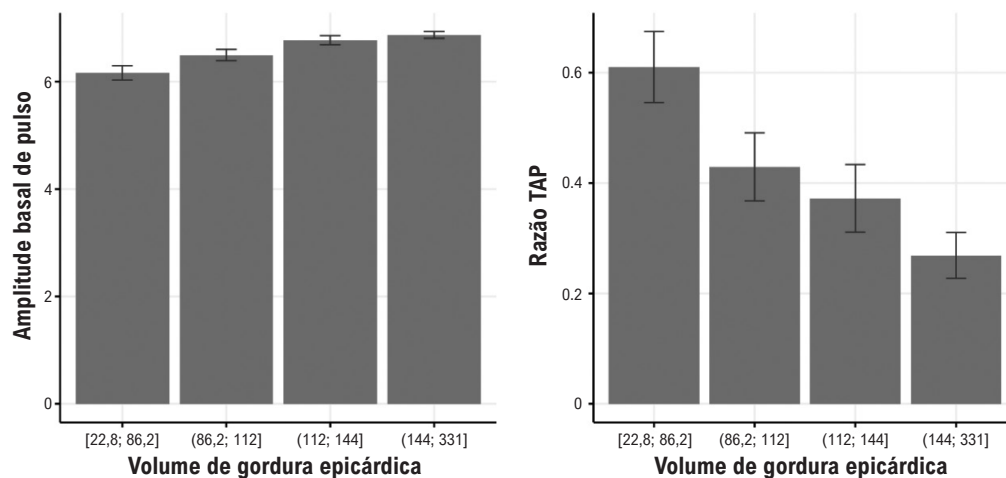


Figura 3 – Medidas de função endotelial (médias) de acordo com o volume de gordura epicárdica estratificada em quartis; TAP: tonometria arterial periférica.

Tabela 4 – Modelos de regressão logística da associação entre volume de gordura epicárdica e função endotelial

Variável	Amplitude de pulso basal OR (IC 95%)	Valor p	Razão PAT OR (CI95%)	Valor p
Modelo 1 (referência: primeiro quartil)				
Segundo quartil	1,31 (1,14 – 1,49)	0,001	0,86 (0,79 – 0,93)	<0,001
Terceiro quartil	1,63 (1,42 – 1,87)	< 0,001	0,83 (0,76 – 0,89)	<0,001
Quarto quartil	1,62 (1,40 – 1,88)	< 0,001	0,77 (0,71 – 0,84)	<0,001
Modelo 2 (referência: primeiro quartil)				
Segundo quartil	1,22 (1,07 – 1,40)	0,003	0,87 (0,81 – 0,94)	<0,001
Terceiro quartil	1,54 (1,35 – 1,77)	< 0,001	0,84 (0,77 – 0,91)	<0,001
Quarto quartil	1,54 (1,33 – 1,78)	< 0,001	0,79 (0,73 – 0,86)	<0,001
Modelo 3 (referência: primeiro quartil)				
Segundo quartil	1,22 (1,06 – 1,39)	0,004	0,88 (0,81 – 0,95)	0,001
Terceiro quartil	1,52 (1,32 – 1,75)	< 0,001	0,85 (0,78 – 0,92)	<0,001
Quarto quartil	1,49 (1,26 – 1,77)	< 0,001	0,80 (0,73 – 0,89)	<0,001
Modelo 4 (referência: primeiro quartil)				
Segundo quartil	1,22 (1,07 – 1,40)	0,004	0,87 (0,81 – 0,95)	0,001
Terceiro quartil	1,50 (1,30 – 1,74)	< 0,001	0,86 (0,79 – 0,94)	<0,001
Quarto quartil	1,50 (1,28 – 1,79)	< 0,001	0,80 (0,73 – 0,89)	<0,001

OR Odds Ratio IC: intervalo de confiança. Primeiro quartil (22,8-86,2), segundo quartil (86,2-112), terceiro quartil (112-144), quarto quartil (144-331). Modelo 1: sexo, idade. Modelo 2: Modelo 1, mais raça e escolaridade. Modelo 3: Modelo 2, mais nível de atividade física, IMC, circunferência da cintura, e tabagismo. Modelo 4: Modelo 3, mais PAS, uso de anti-hipertensivos, DM, colesterol total / HDL e triglicerídeos.

Nosso estudo tem algumas limitações. Este é um estudo transversal que não permite inferências sobre causalidade. No entanto, este estudo foi incluído em um estudo coorte, e o acompanhamento dos participantes quanto a eventos cardiovasculares maiores seria possível em outras publicações. O tamanho da amostra não permitiu análise de subgrupos estratificados por sexo ou obesidade, uma

vez que os indivíduos representam parte da amostra da grande coorte do estudo ELSA. Ainda, somente a função endotelial microvascular foi estudada, e sua avaliação em outros leitos arteriais poderia complementar nossos achados. No entanto, a função endotelial microvascular correlaciona-se mais fortemente com fatores de risco cardiovasculares metabólicos^{14,34} – os quais, por sua vez,

estão mais intimamente relacionados a fenótipos de obesidade – em comparação à função endotelial avaliada nos vasos condutores.³⁴ Além disso, nós não utilizamos o método padrão ouro para avaliar função endotelial, por esse ser um método invasivo. Essas limitações são contrabalanceadas pelos pontos fortes de nosso estudo: nós usamos um método automatizado para avaliar VGE, o que pode facilitar seu uso em grande escala, e nós tivemos um perfil cardiovascular abrangente dos indivíduos, avaliado por métodos padrões. Ainda, nós seremos capazes de acompanhar longitudinalmente esses indivíduos, o que trará novas perspectivas da relação do VGE com DAC. Finalmente, nós valíamos a relação entre VGE, CC e função endotelial, na tentativa de melhor compreender a associação do VGE com diferentes mecanismos envolvidos na DAC.

Conclusão

No presente estudo, um VGE mais elevado foi associado com fatores de risco cardiovasculares e piores medidas da função endotelial. Além disso, o VGE não foi associado com CC em modelos multivariados. Nossos resultados geram a hipótese de que VGE elevado pode estar associado com DAC por uma via diferente do CC, que pode estar associada com disfunção endotelial, doença microvascular, e predominância de placas não calcificadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a equipe e os participantes do ELSA-Brasil por suas importantes contribuições, e ao *European*

Population Imaging Infrastructure (pertencente à Euro-BioImaging) no Erasmus MC (www.populationimaging.eu), pela análise quantitativa do volume de gordura epicárdica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Martins KPMP, Barreto SM, Ribeiro ALP, Brant LCC; Obtenção de dados: Martins KPMP, Barreto SM, Bos D, Pedrosa J, Araújo LF, Foppa M, Duncan BB; Análise e interpretação dos dados: Martins KPMP, Barreto SM, Bos D, Pedrosa J, Ribeiro ALP, Brant LCC; Análise estatística: Azevedo DRM; Obtenção de financiamento: Barreto SM, Duncan BB, Ribeiro ALP; Redação do manuscrito: Martins KPMP, Brant LCC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barreto SM, Bos D, Pedrosa J, Azevedo DRM, Araújo LF, Foppa M, Duncan BB, Ribeiro ALP, Brant LCC.

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 Karina P. M. P. Martins pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Referências

1. Gustafson B. Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(4):332-41. doi: 10.5551/jat.3939.
2. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(1):18-28. doi: 10.5935/abc.20130138.
3. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of Pericardial Fat, Intrathoracic Fat, and Visceral Abdominal Fat with Cardiovascular Disease Burden: The Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2009;30(7):850-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehn573.
4. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-based Sample: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(5):605-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062.
5. Ding J, Kritchevsky SB, Harris TB, Burke GL, Detrano RC, Szklo M, et al. The Association of Pericardial Fat with Calcified Coronary Plaque. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1914-9. doi: 10.1038/oby.2008.278.
6. Ding J, Hsu FC, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, et al. The Association of Pericardial Fat with Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):499-504. doi: 10.3945/ajcn.2008.27358.
7. Spearman JV, Renker M, Schoepf UJ, Krazinski AW, Herbert TL, De Cecco CN, et al. Prognostic Value of Epicardial Fat Volume Measurements by Computed Tomography: A Systematic Review of the Literature. *Eur Radiol*. 2015;25(11):3372-81. doi: 10.1007/s00330-015-3765-5.
8. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610-6. doi: 10.1001/jama.2010.461.
9. Mancio J, Azevedo D, Saraiva F, Azevedo AI, Pires-Morais G, Leite-Moreira A, et al. Epicardial Adipose Tissue Volume Assessed by Computed Tomography and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(5):490-7. doi: 10.1093/ehjci/jex314.
10. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, O'Donnell CJ, Benjamin EJ, et al. Longitudinal Associations of Pericardial and Intrathoracic Fat with Progression of Coronary Artery Calcium (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(2):162-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.10.006.
11. Nerlekar N, Brown AJ, Muthalaly RG, Talman A, Hettige T, Cameron JD, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue and High-Risk Plaque Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e006379. doi: 10.1161/JAHA.117.006379.
12. Yamashita K, Yamamoto MH, Igawa W, Ono M, Kido T, Ebara S, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue Volume and Total Coronary Plaque Burden in Patients with Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2018;59(6):1219-26. doi: 10.1536/ihj.17-709.
13. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JC, Greenland P, et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178458.

14. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002270. doi: 10.1161/JAHA.115.002270.
15. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):315-24. doi: 10.1093/aje/kwr294.
16. Brant LC, Hamburg NM, Barreto SM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Relations of Digital Vascular Function, Cardiovascular Risk Factors, and Arterial Stiffness: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001279. doi: 10.1161/JAHA.114.001279.
17. Eichler K, Puhon MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of First Coronary Events with the Framingham Score: A Systematic Review. *Am Heart J.* 2007;153(5):722-31. doi: 10.1016/j.ahj.2007.02.027.
18. Chor D, Alves MGM, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina MCB, et al. Questionário do ELSA-Brasil: Desafios na Elaboração de Instrumento Multidimensional. *Rev Saúde Pública.* 2013;47(2):27-36. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047003835.
19. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Rotinas de Organização de Exames e Entrevistas no Centro de Investigação ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2013;47(2):37-47.
20. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Aferições e Exames Clínicos Realizados nos Participantes do ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47(Suppl 2):54-62. doi: 10.1590/s0034-8910.2013047003851.
21. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): A Systematic Review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011;8:115. doi: 10.1186/1479-5868-8-115.
22. Shahzad R, Bos D, Metz C, Rossi A, Kirsli H, van der Lugt A, et al. Automatic Quantification of Epicardial Fat Volume on Non-enhanced Cardiac CT Scans Using a Multi-atlas Segmentation Approach. *Med Phys.* 2013;40(9):091910. doi: 10.1118/1.4817577.
23. Klein S, Staring M, Murphy K, Viergever MA, Pluim JP. Elastix: A Toolbox for Intensity-based Medical Image Registration. *IEEE Trans Med Imaging.* 2010;29(1):196-205. doi: 10.1109/TMI.2009.2035616.
24. Brant LC, Barreto SM, Passos VM, Ribeiro AL. Reproducibility of Peripheral Arterial Tonometry for the Assessment of Endothelial Function in Adults. *J Hypertens.* 2013;31(10):1984-90. doi: 10.1097/HJH.0b013e328362d913.
25. Bos D, Shahzad R, van Walsum T, van Vliet LJ, Franco OH, Hofman A, et al. Epicardial Fat Volume is Related to Atherosclerotic Calcification in Multiple Vessel Beds. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(11):1264-9. doi: 10.1093/ehjci/jev086.
26. Mahabadi AA, Lehmann N, Kälisch H, Robens T, Bauer M, Dykum I, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue with Progression of Coronary Artery Calcification is More Pronounced in the Early Phase of Atherosclerosis: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(9):909-16. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.002.
27. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial Adipose Tissue as a Metabolic Transducer: Role in Heart Failure and Coronary Artery Disease. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):889-902. doi: 10.1007/s10741-017-9644-1.
28. Aslan AN, Keleş T, Ayhan H, Kasapkara HA, Akçay M, Durmaz T, et al. The Relationship between Epicardial Fat Thickness and Endothelial Dysfunction in Type I Diabetes Mellitus. *Echocardiography.* 2015;32(12):1745-53. doi: 10.1111/echo.12960.
29. Çelik A, Topuz M, Gözükar Y, Gündes A, Yeşil E, Ovla D, et al. The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue and Endothelial Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42(5):450-5. doi: 10.5543/tkda.2014.72772.
30. Cabrera-Rego JO, Navarro-Despaigne D, Staroushik-Morel L, Díaz-Reyes K, Lima-Martínez MM, Iacobellis G. Association between Endothelial Dysfunction, Epicardial Fat and Subclinical Atherosclerosis during Menopause. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(1):21-27. doi: 10.1016/j.arteri.2017.07.006.
31. Mazzocchi G, Dagostino MP, Fontana A, Copetti M, Pellegrini F, Grilli M, et al. Concomitant Evaluation of Flow-mediated Vasodilation and Epicardial Fat Thickness in Idiopathic Deep Venous Thrombosis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(1):81-8.
32. Kocaman SA, Durakoğlu ME, Çetin M, Erdoğan T, Ergül E, Çanga A. The Independent Relationship of Epicardial Adipose Tissue with Carotid Intima-media Thickness and Endothelial Functions: The association of Pulse Wave Velocity with the Active Facilitated Arterial Conduction Concept. *Blood Press Monit.* 2013;18(2):85-93. doi: 10.1097/MBP.0b013e32835ebbb5.
33. Brant LC, Wang N, Ojeda FM, LaValley M, Barreto SM, Benjamin EJ, et al. Relations of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity to Digital Vascular Function in Three Community-Based Cohorts: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):e004199. doi: 10.1161/JAHA.116.004199.
34. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, et al. Noninvasive Vascular Function Measurement in the Community: Cross-sectional Relations and Comparison of Methods. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(4):371-80. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.961557.
35. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The Assessment of Endothelial Function: from Research Into Clinical Practice. *Circulation.* 2012;126(6):753-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.

*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

Refinando o Risco Cardiovascular: Olhando Abaixo da Superfície do Cálcio

Refining Cardiovascular Risk: Looking Beneath the Calcium Surface

Nick S. Nurmohamed,^{1,2,3} Catherine Cantlay,¹ Alfateh Sidahmed,¹ Andrew D. Choi¹ 

Divisão de Cardiologia, The George Washington University School of Medicine,¹ Washington, DC – EUA

Departamento de Cardiologia, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam,² Amsterdam – Holanda

Departamento de Medicina Vascular, Amsterdam UMC, University of Amsterdam,³ Amsterdam – Holanda

Minieditorial referente ao artigo: Volume de Gordura Epicárdica está Associada com Disfunção Endotelial, mas Não com Calcificação Coronariana: Do ELSA-Brasil

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) é uma doença sistêmica iniciada por um influxo endotelial de partículas lipídicas, incluindo lipoproteínas de baixa densidade (LDL), com subsequente ativação endotelial via recrutamento local de células inflamatórias.¹ Esse processo local– desencadeado pela exposição determinada pela idade a fatores de risco da DCVA genéticos, ambientais e de estilo de vida– é o primeiro passo de um processo que levará a um estado inflamatório sistêmico crônico e de baixo grau.² A exposição prolongada do endotélio aos fatores de risco DCVA e este estado inflamatório aumentará o número de placas vulneráveis e pode eventualmente levar à ruptura da placa resultando em eventos DCVA.

Vários esforços têm se concentrado em medir a inflamação sistêmica e endotelial. Ridker et al. mostraram que os níveis de proteína C-reativa (PCR) foram positivamente associados a eventos futuros de DCVA.³ Ensaios subsequentes, incluindo a justificativa para o uso de estatinas na prevenção: um ensaio de intervenção avaliando a rosuvastatina (JUPITER), provaram a existência de um importante componente de inflamação residual segmentável (posteriormente denominado inflamassoma NLRP3) através do tratamento com rosuvastatina.⁴ Na imagem, os pesquisadores do Framingham Heart Study foram os primeiros a mostrar que os volumes de gordura pericárdica e visceral de tomografias computadorizadas sem contraste estavam associados a níveis aumentados de marcadores inflamatórios como PCR e IL-6 como fatores de risco independentes para DCVA.⁵ Usando angiografia por TC coronária (ATCC), descobriu-se que a medição da densidade do tecido adiposo pericoronário (DTAP) – semelhante à inflamação da gordura perivascular – forneceu valor discriminatório adicional para prever eventos de DCVA, independentemente das características da placa inflamatória de alto risco.⁶

Nesta edição de *Arquivos de Brasileiros de Cardiologia*, Martins et al. testaram a relação entre volume de gordura epicárdica, função endotelial e cálcio da artéria coronária (CAC) em 470 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) que realizaram tomografia computadorizada sem contraste.⁷ O volume de gordura epicárdica foi avaliado usando um método totalmente automático e validado antes da calibração manual usando o MeVisLab,⁸ enquanto a função endotelial foi avaliada por tonometria de artéria periférica. Em uma coorte relativamente jovem com idade média de 55 anos, os autores descobriram que o volume de gordura epicárdica estava associado a múltiplos fatores de risco, incluindo idade avançada, sexo masculino, circunferência da cintura e triglicerídeos. O principal achado deste estudo foi que o volume de gordura epicárdica não foi associado com CAC, mas com disfunção endotelial em análises multivariáveis.

Esses achados, exclusivos da coorte brasileira estudada, contribuem de forma incremental para o entendimento de que os depósitos de tecido adiposo extravascular (pericárdico) e a inflamação estão associados à disfunção endotelial intravascular e à inflamação. Em particular, a ausência de uma relação profunda com CAC, que também foi observada em vários outros estudos,⁹ sugere vias distintas de risco aterosclerótico e fundamenta a necessidade de olhar além do escore de cálcio da artéria coronária do paciente, que representa um marcador de placa estável. A pontuação CAC fornece uma estimativa aproximada da quantidade total de placa presente; ao contrário da ATCC, ela não pode detectar a carga de placas não calcificadas nem distinguir a placa vulnerável das lesões calcificadas de maior densidade e menor risco, que podem representar a estabilidade da placa do tratamento.^{10,11}

Identificar disfunção endotelial e doença microvascular por meio de imagens sem contraste é uma estratégia atraente, principalmente em regiões onde os métodos não invasivos mais recentes não estão disponíveis. Tais métodos para medir a disfunção endotelial intravascular incluem tomografia por emissão de pósitrons de estresse (TEP) para medir quantitativamente o fluxo sanguíneo miocárdico e ressonância magnética cardiovascular (RMC) com gadolínio para medir o índice de reserva de perfusão miocárdica.¹² Na ausência dessas técnicas, bem como da DTAP derivada da ATCC, a medição do volume de gordura epicárdica a partir de imagens de TC sem contraste pode fornecer informações adicionais de estratificação de risco importantes sobre inflamação endotelial, disfunção e presença de placa vulnerável, além de analisar apenas CAC.¹³

Palavras-chave

Angiografia por Tomografia Computadorizada; Gordura Epicárdica; Cálcio da Artéria Coronária; Placa; Aterosclerose.

Correspondência: Andrew D. Choi •

The George Washington University School of Medicine - Division of Cardiology and Department of Radiology - 2150 Pennsylvania Ave NW Suite 4-417, Washington, DC 20037 - EUA
Email: adchoi@mfa.gwu.edu

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220763>

Os autores estão de parabéns pelo estudo realizado. É importante reconhecer, no entanto, as evidentes limitações do trabalho. Primeiro, dada a população de estudo relativamente jovem, 56% dos pacientes neste estudo não apresentavam cálcio nas artérias coronárias, questionando o poder da análise para excluir uma relação entre o volume de gordura epicárdica e o cálcio nas artérias coronárias. Em contraste com a análise multivariada ajustada para vários fatores de risco DCVA, a análise univariada do presente estudo mostrou que pacientes com volume de gordura epicárdica acima da mediana apresentaram mais CAC. Embora as evidências disponíveis sejam conflitantes, parece haver pelo menos uma associação modesta entre o volume de gordura epicárdica e o escore de cálcio da artéria coronária em estudos maiores.¹⁴ Ainda assim, quando adicionado a um escore de risco composto por CAC, o volume de gordura epicárdica melhorou significativamente a predição de doença arterial coronariana obstrutiva; em um estudo de Zhou et al. em 5.743 pacientes, confirmando o potencial do volume de gordura epicárdica além da pontuação CAC.¹³ Em segundo lugar, o método de tonometria arterial

periférica usado neste estudo é uma medida substituta da (dis)função endotelial – em oposição ao padrão-ouro de vasorreatividade coronariana após acetilcolina intracoronária – e também é afetado por fatores externos, como a ativação do sistema nervoso autônomo.¹⁵ Portanto, permanece desconhecido se as alterações observadas na razão da tonometria da artéria periférica refletem disfunção endotelial ou apenas aumento do tônus simpático em pacientes de alto risco. Por fim, o estudo não correlaciona o volume de gordura epicárdica aos desfechos clínicos. Coletivamente, dadas as limitações e a pequena coorte, o estudo deve ser interpretado como promissor, intrigante, mas gerador de hipóteses.

Em resumo, a aterosclerose é uma doença sistêmica, multifatorial e complexa, cujas características não podem ser capturadas em uma única métrica. Seja usando imagens com contraste ou sem contraste, deve-se olhar abaixo da superfície do cálcio – identificando inflamação e disfunção endotelial resultando em componentes de placa de alto risco não calcificados – para aumentar a precisão na estratificação de risco de DCVA.

Referências

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-Density Lipoproteins Cause Atherosclerotic Cardiovascular Disease. 1. Evidence from Genetic, Epidemiologic, and Clinical Studies. A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3320-31. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.082.
3. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and The Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973-9. doi: 10.1056/NEJM199704033361401.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646.
5. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(5):605-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062.
6. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Centeno EH, et al. Non-Invasive Detection of Coronary Inflammation Using Computed Tomography and Prediction of Residual Cardiovascular Risk (the CRISP CT study): A Post-Hoc Analysis of Prospective Outcome Data. *Lancet*. 2018;392(10151):929-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
7. Martins KPMP, Barreto SM, Bos D, Pedrosa J, Azevedo DRM, Araújo LF, et al. Epicardial Fat Volume Is Associated with Endothelial Dysfunction, but not with Coronary Calcification: From the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(6):912-920.
8. Shahzad R, Bos D, Metz C, Rossi A, Kirisli H, van der Lugt A, et al. Automatic Quantification of Epicardial Fat Volume on Non-Enhanced Cardiac CT Scans Using A Multi-Atlas Segmentation Approach. *Med Phys*. 2013;40(9):091910. doi: 10.1118/1.4817577.
9. Mancio J, Pinheiro M, Ferreira W, Carvalho M, Barros A, Ferreira N, et al. Gender Differences in the Association of Epicardial Adipose Tissue and Coronary Artery Calcification: EPICHEART Study: EAT and Coronary Calcification by Gender. *Int J Cardiol*. 2017;249:419-425. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.178.
10. Nurmohamed NS, Tromp TR, Kaiser Y, Bom MJ, Stroes ESC. Accuracy Transcends Simplicity in Coronary Atherosclerosis Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(24):e487. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.386.
11. Griffin WF, Choi AD, Riess JS, Marques H, Chang HJ, Choi JH, et al. AI Evaluation of Stenosis on Coronary CT Angiography, Comparison With Quantitative Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve: A CRENDENCE Trial Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;S1936-878X(22)00001-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.10.020.
12. Gunawardena T, Merinopoulos I, Wickramarachchi U, Vassiliou V, Eccleshall S. Endothelial Dysfunction and Coronary Vasoreactivity - A Review of the History, Physiology, Diagnostic Techniques, and Clinical Relevance. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(1):85-100. doi: 10.2174/1573403X16666200618161942.
13. Zhou J, Chen Y, Zhang Y, Wang H, Tan Y, Liu Y, et al. Epicardial Fat Volume Improves the Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease Above Traditional Risk Factors and Coronary Calcium Score. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):e008002. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008002.
14. Mancio J, Azevedo D, Saraiva F, Azevedo AI, Pires-Moraes G, Leite-Moreira A, et al. Epicardial Adipose Tissue Volume Assessed by Computed Tomography and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(5):490-7. doi: 10.1093/ehjci/jex314.
15. Kandhai-Ragunath JJ, Jørstad HT, Man FH, Peters RJ, von Birgelen C. Approaches for Non-Invasive Assessment of Endothelial Function: Focus on Peripheral Arterial Tonometry. *Neth Heart J*. 2013;21(5):214-8. doi: 10.1007/s12471-011-0202-5.



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

Teste de Limiar de Desfibrilação e Seguimento a Longo Prazo de Pacientes com Cardiopatia Crônica da Doença de Chagas

Defibrillation Threshold Testing and Long-term Follow-up in Chagas Disease

Marco Paulo Cunha Campos,¹ Luiz Fernando Gouveia Bernardes,¹ João Paulo Chaves de Melo,¹ Lucas Corsino dos Santos,¹ Cristiano Honório Ribeiro Teixeira,¹ Maria Licia Ribeiro Cury Pavão,¹ Elerson Arfelli,¹ Adilson Scorzoni Filho,¹ Anis Rassi Jr,² José A. Marin-Neto,¹ André Schmidt¹

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

Anis Rassi Heart Hospital,² Goiânia, GO – Brasil

Resumo

Fundamento: A morte súbita cardíaca (MSC) é a causa mais comum de óbito na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC). Visto que muitos pacientes com CCDC que são candidatos a receber um cardioversor desfibrilador implantável (CDI) atendem a critérios que sugerem alto risco de apresentarem limiares de desfibrilação elevados, sugere-se realizar um teste de limite de desfibrilação (LDF).

Objetivos: Investigamos o uso do teste de LDF em pacientes com CCDC, com enfoque nos óbitos relacionados ao implante do CDI e na ocorrência de eventos arrítmicos e o tratamento oferecido durante o seguimento de longo prazo.

Métodos: Avaliações retrospectivas de 133 pacientes com CCDC que receberam CDI, principalmente para prevenção secundária. Foram coletados dados demográficos, clínicos e laboratoriais, escore de Rassi e dados do teste de LDF. Adotou-se $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Resultados: A média de idade foi 61 ± 13 anos, e 72% da amostra era do sexo masculino. A fração de ejeção basal do ventrículo esquerdo foi $40 \pm 15\%$, e o escore de Rassi médio foi 10 ± 4 pontos. Não ocorreram óbitos durante o teste de LDF, e não foram documentadas falhas do CDI. Foi identificada relação entre escore de Rassi basal mais elevado e LDFs mais elevados (ANOVA = 0,007). O tempo médio até o primeiro choque foi de 474 ± 628 dias, mas a aplicação de choque foi necessária em apenas 28 (35%) pacientes com TV, visto que a maioria dos casos se resolveu espontaneamente ou através da programação de ATP. Após seguimento clínico de 1728 ± 1189 dias, em média, ocorreram 43 óbitos, relacionados principalmente a insuficiência cardíaca progressiva e sepse.

Conclusões: Um teste de LDF de rotina pode não ser necessário para pacientes com CCDCs que receberam CDI para prevenção secundária. LDFs elevados parecem ser incomuns e podem estar relacionados a escore de Rassi elevado.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Taquicardia Ventricular; Desfibriladores Implantáveis; Cardioversão Elétrica.

Abstract

Background: Sudden cardiac death is the most common cause of death in chronic Chagas cardiomyopathy (CCC). Because most CCC patients who are candidates for implantable cardioverter-defibrillators (ICD) meet criteria for high defibrillation threshold values, a defibrillator threshold test (DTT) is suggested.

Objectives: We investigated the use of DTT in CCC patients, focusing on deaths related to ICD and arrhythmic events, as well as treatment during long-term follow-up.

Methods: We retrospectively evaluated 133 CCC patients who received an ICD mainly for secondary prevention. Demographic, clinical, laboratory data, Rassi score, and DTT data were collected, with $p < 0.05$ considered significant.

Results: The mean patient age was 61 (SD, 13) years and 72% were men. The baseline left ventricular ejection fraction was 40 (SD, 15%) and the mean Rassi score was 10 (SD, 4). No deaths occurred during DTT and no ICD failures were documented. There was a relationship between higher baseline Rassi scores and higher DTT scores (ANOVA = 0.007). The mean time to first shock was 474 (SD, 628) days, although shock was only necessary for 28 (35%) patients with ventricular tachycardia, since most cases resolved spontaneously or through antitachycardia pacing. After a mean clinical follow-up of 1728 (SD, 1189) days, 43 deaths occurred, mainly related to progressive heart failure and sepsis.

Correspondência: André Schmidt •

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Av Bandeirantes 3900 – Campus Universitário. CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: aschmidt@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 09/09/2021, revisado em 16/05/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210770>

Conclusions: A routine DTT may not be necessary for CCC patients who receive an ICD for secondary prevention. High DTT values seem to be unusual and may be related to high Rassi scores.

Keywords: Chagas Disease; Chagas Cardiomyopathy; Tachycardia, Ventricular; Defibrillators, Implantable; Electric Countershock.

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

Introdução

A morte súbita cardíaca (MSC) por taquicardia ventricular (TV) ou fibrilação ventricular (FV) é a causa mais comum de óbito em pacientes com cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC).¹ O cardioversor desfibrilador implantável (CDI) tem sido amplamente utilizado e validado em cardiomiopatias isquêmicas e dilatadas, tanto para prevenção primária quanto secundária. O uso empírico do CDI é preconizado para prevenção secundária na CCDC após a recuperação de um evento de MSC ou de TV instável. Uma diretriz definitiva ainda está em discussão.^{2,3} Visto que não existem ensaios clínicos randomizados especificamente sobre o uso de CDI na CCDC, embora alguns estejam em andamento,⁴ extrapolam-se as diretrizes clínicas para cardiopatia dilatada, apesar de os pacientes com CCDC geralmente apresentarem peculiaridades que levam a apresentações clínicas e patológicas mais graves. A ocorrência de MSC em pessoas jovens e assintomáticas⁵ é conhecida desde as observações originais de Carlos Chagas sobre a doença que leva seu nome. Além disso, choques inadequados, tempestades elétricas e outras complicações relacionadas ao dispositivo parecem ser mais prevalentes em pacientes com CCDC, pois eles costumam ser mais jovens, têm um estilo de vida mais ativo e são mais propensos a eventos arrítmicos.² Portanto, a CCDC representa um desafio único quanto à decisão de realizar ou não um teste de limiar de desfibrilação (LDF) antes de implantar o CDI. Nenhuma avaliação sistemática do LDF foi relatada para essa entidade, e a maioria dos estudos nem mesmo comenta se essa avaliação foi realizada ou não.^{6,7} Visto que a maioria dos pacientes com CCDC que são candidatos a receber um CDI apresentam manifestações arrítmicas graves, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo e/ou direito e extensa substituição fibrótica do miocárdio operante, de acordo com a maioria dos escores existentes, os pacientes com CCDC seriam considerados como de alto risco de apresentar LDFs elevados e portanto necessitariam de um teste de LDF.⁸ Entretanto, em países de baixa renda, onde a necessidade de anestesia geral acarretaria maiores custos e procedimentos mais longos, poderia ser vantajoso evitar a necessidade de avaliação do LDF.

Com os modelos de CDI mais antigos, devido à falta de dados sobre falhas de choque, o teste de LDF era considerado essencial. Esse procedimento não era totalmente previsível, devido às formas de onda monofásicas e ao design e ao posicionamento dos eletrodos, com alguns óbitos e falhas de choque diretamente relacionados ao teste de LDF.⁹ Aprimoramentos no design dos eletrodos e nas formas de onda de choque levaram a testes de LDF mais seguros. Ao longo dos anos, também houve preocupações relacionadas ao impacto dos choques aplicados durante o teste de LDF

na aceleração da disfunção ventricular e no aumento de hospitalizações, então, até recentemente, havia acalorados debates sobre a necessidade de realizar testes de LDF.^{10,11}

Dois ensaios clínicos publicados recentemente prestaram esclarecimentos sobre o uso disseminado do teste de LDF em outras doenças que não a CCDC. O estudo SIMPLE (*Shockless IMPLant Evaluation*) foi um ensaio clínico randomizado multicêntrico que objetivou avaliar a eficácia e a segurança do teste de LDF no momento do implante do CDI.¹² Incluindo aproximadamente 2500 pacientes, o estudo concluiu que o teste não afeta a mortalidade nem prevê falhas de choque. O estudo NORDIC ICD (*NO Regular Defibrillation testing In Cardioverter defibrillator implantation*), com delineamento semelhante, avaliou 1077 pacientes e chegou às mesmas conclusões.¹³

Um estudo que avaliou o teste de LDF em CCDC demonstrou uma alta prevalência de limiares elevados.¹⁴ Entretanto, na prática clínica, esses pacientes também responderão bem à terapia de estimulação antitaquicardia (*anti-tachycardia pacing*, ATP), com redução da necessidade da aplicação de choques.¹⁵ Dessa forma, investigamos o uso do teste de LDF em pacientes com CCDC, com foco nos óbitos relacionados ao implante do CDI e na ocorrência de eventos arrítmicos e no tratamento oferecido durante o seguimento de longo prazo.

Métodos

Realizamos uma avaliação retrospectiva de pacientes com CCDC que receberam um CDI no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Brasil, entre 2001 e 2019. Todos os pacientes tiveram dois testes sorológicos positivos para doença de Chagas. Foram coletados dados demográficos (idade, gênero), clínicos (indicação de CDI, classe funcional da *New York Heart Association*, dados ecocardiográficos, características do ECG, medicamentos em uso no momento do implante do CDI) e escore de Rassi.¹⁶ O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da nossa instituição (CAAE:52530116.8.0000.5440).

Foi realizado um teste de LDF para todos os pacientes conforme o protocolo e os dados foram coletados. Durante os anos da coleta de dados, a rotina do teste de LDF foi alterada, devido ao aumento na experiência da equipe e a novas informações na literatura sobre as consequências do teste. Em geral, a provocação da arritmia ventricular era obtida com um choque cronometrado durante o registro da onda T. Em dispositivos da St. Jude Medical, a indução da arritmia foi obtida com estimulação por corrente contínua. Em caso de falha após duas tentativas de indução de arritmia, foi aplicada estimulação em rajada de 50 Hertz. Por fim, em caso de falha após mais duas tentativas, o teste de LDF foi finalizado e o

dispositivo programado para fornecer a quantidade máxima de energia.

Nos primeiros anos do estudo, o primeiro choque de desfibrilação interna era programado para fornecer 15 Joules, seguido de uma tentativa com 20 Joules. Se a desfibrilação fosse malsucedida, era aplicada desfibrilação interna com energia máxima e, se a arritmia persistisse após duas tentativas, era aplicado choque externo e, depois disso, o eletrodo era reposicionado. Nesse protocolo inicial, se a primeira tentativa com 15 Joules fosse bem-sucedida, era testado um choque de 10 Joules.

Ao longo dos anos, a energia máxima fornecida pelos CDIs aumentou, e foi definida uma margem de segurança de 10 Joules para o primeiro choque bem-sucedido durante o teste de LDF. Além disso, estabeleceu-se que o primeiro choque do teste de LDF fosse programado para 20 Joules e, se bem-sucedido, o teste de LDF seria concluído. Se fosse malsucedido, tentava-se uma carga de 25 Joules, seguida do reposicionamento do eletrodo. Um LDF elevado foi definido como $< 10J$ da margem de segurança.

Os parâmetros do CDI foram coletados no momento do implante, os pacientes foram acompanhados a cada três a seis meses, e foram registrados a duração e o tipo dos eventos arritmicos, assim como a terapia oferecida e a sua eficácia.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão, caso apresentassem distribuição normal. A normalidade dos dados foi examinada por histogramas e pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis qualitativas foram expressas como valores absolutos e percentuais e comparadas utilizando o teste qui-quadrado de tendência ou o teste exato de Fisher. Foi utilizada análise de variância de um fator (one-way ANOVA), seguida pelo pós-teste de Bonferroni, para comparar a relação entre o escore de Rassi e os valores do teste de LDF. Utilizamos o pacote estatístico SPSS, versão 25 (IBM Corp., Armonk, EUA), e a significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos 133 pacientes com CCDC que receberam um CDI. A média de idade foi 61 ± 13 anos, e 72% da amostra era do sexo masculino. A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi $40 \pm 15\%$, e o diâmetro diastólico médio do ventrículo esquerdo foi de 61 ± 10 mm antes do implante. A escore de Rassi médio foi de 10 ± 4 pontos. A grande maioria (120 pacientes – 90,2%) recebeu o dispositivo para prevenção secundária. TV documentada foi o motivo para o implante do CDI em aproximadamente metade da amostra, seguida de MSC abortada. A Tabela 1 apresenta as principais indicações clínicas para CDI em nossa amostra e um resumo dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais. A Tabela 2 resume os dados demográficos e laboratoriais distribuídos de acordo com os tercís do escore de Rassi, demonstrando tendência para choques mais precoces à medida que o tercil do escore de Rassi aumenta.

Tabela 1 – Dados basais demográficos, clínicos e laboratoriais antes do implante do CDI nos 133 pacientes com cardiomiopatia crônica de doença de Chagas incluídos

Idade (anos)	61 $\pm$ 13
Sexo masculino – N(%)	96 (72,2)
Rassi score	10,2 $\pm$ 4,2
Hipertensão sistêmica – N(%)	46(34,6)
Diabetes melito – N(%)	11(8,3)
Insuficiência renal crônica – N(%)	22(16,5)
Classe funcional da NYHA – N(%)	
I	48(36,1)
II	52(39,1)
III	28(21,1)
IV	03(2,3)
N/D	02(1,5)
Medicamentos – N(%)	
IECA	84(63,2)
Betabloqueadores	100(75,2)
Diuréticos	75(56,4)
BRA	23(17,3)
Amiodarona	93(69,9)
Anticoagulante oral	33(24,8)
Ritmo no eletrocardiograma – N(%)	
Sinusal	104(78,2)
Fibrilação atrial	8(6,0)
Marcapasso	21(15,8)
Dados ecocardiográficos	
FEVE(%)	40 $\pm$ 15
Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (mm)	61 $\pm$ 10
Dimensão do átrio esquerdo (mm)	47 $\pm$ 9
Indicação para CDI – N(%)	
Primário	13 (9,8)
Taquicardia ventricular documentada	66 (49,6)
Morte súbita cardíaca abortada	28 (21,1)
Síncope	21 (15,8)
Fibrilação ventricular documentada	2 (1,5)
Quase síncope	2 (1,5)
Palpitações	1 (0,8)

NYHA: New York Heart Association; N/D: não disponível; IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: Bloqueadores dos receptores de angiotensina; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 2 – Distribuição dos parâmetros demográficos, laboratoriais e de seguimento de acordo com o tercil do escore de Rassi

Variável	Tercil 1 do escore de Rassi (n=32)	Tercil 2 do escore de Rassi (n=53)	Tercil 3 do escore de Rassi (n=46)	Anova valor de p
Idade (anos)	60 ± 11	62 ± 12	60 ± 14	0,788
Sexo masculino (%)	75	62	83	0,062 *
Escore de Rassi	4,97 ± 1,26	9,20 ± 1,19	14,93 ± 2,27	<0,001
FEVE (%)	44 ± 11	40 ± 15	36 ± 16	0,065
DDVE (mm)	57 ± 7	60 ± 10	65 ± 11	0,002
Teste de choque (J)	18,2 ± 3,1	18,8 ± 2,6	20,5 ± 4,2	0,007
Tempo até o primeiro choque (dias)	807 ± 964	410 ± 609	395 ± 412	0,071

*: teste qui-quadrado de tendência. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo.

Não ocorreram óbitos durante o procedimento de implante e o teste de LDF.

No seguimento, o tempo médio até o primeiro choque foi de 474 ± 628 dias. Com pacientes receberam algum tratamento com CDI, 79 para TV e 21 para FV. O primeiro choque, definido em 20J, foi eficaz em 88 pacientes. Um valor menor foi obtido em 25% dos casos, e um valor maior foi necessário em 12 (9%) pacientes. Foram identificados valores elevados no teste de LDF (≥ 30 J) em 4 (3%) pacientes. Alguns pacientes foram programados para receber valores tão baixos como 10J (1 paciente) ou tão elevados quanto 35J (1 paciente). A Figura 1 apresenta a relação entre o escore de Rassi e os valores basais do teste de LDF, sugerindo que um escore mais elevado indicou LDFs mais elevados (ANOVA = 0,007). Todos os pacientes classificados com LDF elevado apresentaram escore de Rassi ≥ 13 pontos (Figura 2).

Foi necessária a aplicação de choque em apenas 2 (35%) pacientes com TV, pois a maioria dos casos se resolveu espontaneamente ou através de ATP programada para ser fornecida antes do choque, e em apenas 4 (14%) eventos de TV foram necessários múltiplos choques. Com relação aos pacientes com FV, apenas 4 (19%) receberam mais de uma descarga. Após um seguimento clínico de 1728 ± 1189 dias,

em média, ocorreram 43 óbitos, relacionados principalmente a insuficiência cardíaca progressiva e sepse. Nenhum óbito pôde ser atribuído a falhas do CDI.

Discussão

Nosso estudo apresenta dados sobre o uso sistemático do teste de LDF especificamente em pacientes com cardiomiopatia dilatada comumente associada a MSC, a qual ocorre principalmente, mas não exclusivamente, no contexto clínico de FEVE baixa devido ao comprometimento fibrótico generalizado do coração. Vários marcadores de LDF elevado estiveram presentes, mas cabe destacar que aproximadamente metade da população da amostra foi composta de pessoas abaixo dos 60 anos e que a maioria era do sexo masculino e apresentava FEVE baixa ($<40\%$). Portanto, nossa amostra pode ser definida como propensa a complicações hospitalares e LDF elevados ao serem aplicados escores existentes.^{8,17} Também é relevante apontar que prevenção secundária foi o principal motivo para implante do CDI, pois ainda não foram estabelecidas diretrizes para prevenção primária na CCDC, e são necessários estudos randomizados prospectivos em pacientes com escores de Rassi elevados.

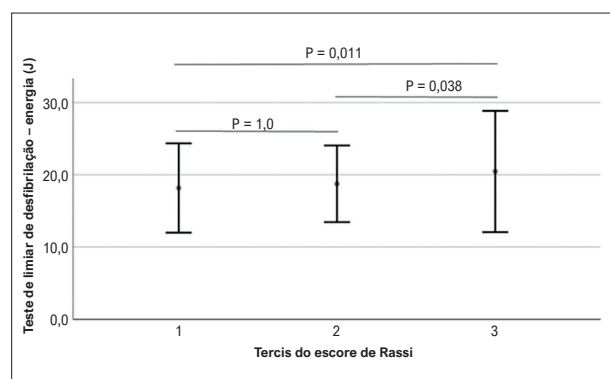


Figura 1 – Valores do teste de limiar de desfibrilação expressos como média e desvio padrão de acordo com tercis do escore de Rassi, demonstrando um aumento progressivo nos valores conforme o escore de Rassi aumenta (one-way ANOVA = 0,007) e pós-testes de Bonferroni nos quais a principal diferença ocorre entre o terceiro tercil e os outros dois, que são estatisticamente semelhantes.

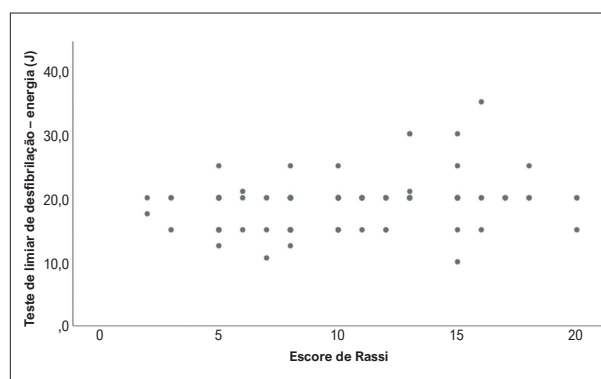


Figura 2 – Distribuição dos valores do teste de limite de desfibrilação (LDF) de acordo com o escore de Rassi. É possível observar que os pacientes com LDF elevado apresentaram um escore de Rassi igual ou maior do que 13. Observação: Um ponto pode representar mais do que um paciente.

Nosso protocolo para o teste de LDF evoluiu ao longo de duas décadas, refletindo os avanços na tecnologia dos CDIs, conforme relatado anteriormente.¹⁸ Identificamos que apenas 3% da nossa amostra apresentava LDF elevado, resultado próximo ao dos valores mais baixos encontrados na literatura, entre 2,2 e 12%.¹⁰ Esse achado original indica que, embora apresentem miocárdio com fibrose extensa, os pacientes com CCDC podem não representar uma população que necessite de muitos ajustes durante um procedimento de implante de CDI.

Outra informação relevante obtida a partir da nossa amostra é que nenhum óbito foi relacionado ao procedimento em pacientes com CCDC, corroborando os resultados de registros prévios de outro países relatando baixa incidência de complicações relacionadas ao procedimento,⁹ e de uma revisão sistemática recente, a qual declarou que “não há relatos consistentes de óbitos relacionados ao implante.”¹⁹

Nossos resultados também demonstram que TV foi a arritmia potencialmente letal predominante em pacientes com CCDC e que a ATP foi capaz de restaurar o ritmo cardíaco na maioria dos casos, uma característica que está de acordo com relatos anteriores na população com CCDC.^{6,20} Isso reforça a ideia de que um protocolo de ATP bem estabelecido é essencial para possibilitar a restauração do ritmo cardíaco sem choques evitáveis, especialmente quando se considera que a maioria dos pacientes com CCDC apresentam alta prevalência de episódio de tempestade elétrica.²¹

Nosso resultado original que identificou uma relação significativa entre o escore de Rassi para mortalidade global e LDF pode sugerir que os pacientes com escore de Rassi elevado são os que realmente precisam realizar o teste de LDF, mas uma definição clara desse ponto requer mais evidências provenientes de um ensaio clínico maior.

É tranquilizador relatar que o acompanhamento do nosso estudo demonstrou que não foram observadas falhas no dispositivo, em conformidade com relatos prévios independentes. Por fim, visto que os pacientes com CCDC que sobrevivem ao risco ameaçador da MSC frequentemente evoluem para insuficiência cardíaca progressiva ou óbito devido a outras complicações clínicas, parece razoável presumir que, mesmo com o aumento da fibrose e da disfunção do VE, os CDIs podem preservar a sua capacidade de prevenir MSC.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, embora seja uma das maiores disponíveis,

a nossa amostra é proveniente de um único centro. Além disso, as alterações no protocolo do teste de LDF de acordo com as inerentes melhorias técnicas e avanços no conhecimento certamente influenciaram nossos resultados, mas isso não pode ser controlado, devido a questões éticas. Por fim, não podemos traduzir nossos resultados para pacientes com CCDC que podem receber um CDI para prevenção primária.

Conclusões

Nossos dados indicam que o teste de LDF de rotina pode não ser necessário para pacientes com cardiomiopatia de doença de Chagas que receberam CDI para prevenção secundária. LDFs elevados parecem ser incomuns e podem estar relacionados a um escore de Rassi elevado. TV responsiva a ATP é a forma mais comum de AV, e a maioria dos eventos de FV são tratados adequadamente com um choque. Além disso, considerando as limitações de recursos em países onde a CCDC é endêmica, é provavelmente mais custo-efetivo não realizar o teste de LDF.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rassi Jr A, Marin-Neto JA, Schmidt A; Obtenção de dados: Campos MPC, Bernardes LFG, Melo JPC, Santos LC, Teixeira CHR, Scorzoni Filho A; Análise e interpretação dos dados: Pavão MLRC, Arfelli E, Scorzoni Filho A, Marin-Neto JA, Schmidt A; Análise estatística: Marin-Neto JA, Schmidt A; Redação do manuscrito: Campos MPC, Marin-Neto JA, Schmidt A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pavão MLRC, Arfelli E, Scorzoni Filho A, Rassi Jr A, Marin-Neto JA, Schmidt A.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverria LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209. doi: 10.1161/CIR.0000000000000599.
2. Rassi FM, Minohara L, Rassi Jr A, Correia LCL, Marin-Neto JA, Rassi A, da Silva Menezes A, Jr. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Chagas Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(10):1213-23. doi: 10.1016/j.jacep.2019.07.003.
3. Rassi A Jr, Rassi A. Another disappointing result with implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with Chagas disease. *Europace*. 2013;15(9):1383. doi: 10.1093/europace/eut092
4. Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, et al. Chronic use of Amiodarone as an Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2013;166(6):976-82.e.4 doi: 10.1016/j.ahj.2013.08.027

5. Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):75-96. doi: 10.1590/s0066-782x2001000100008.
6. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GC, Marin-Neto JA, Junqueira LF. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace* : 2014;16(5):674-80. doi: 10.1093/europace/euz012.
7. Barbosa MP, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro AL. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace*. 2013;15(7):957-62. doi: 10.1093/europace/eut011.
8. Shih MJ, Kakodkar SA, Kaid Y, Hassel JL, Yarlagadda S, Fogg LF, et al. Reassessing Risk Factors for High Defibrillation Threshold: The EF-SAGA Risk Score and Implications for Device Testing. *Pacing and clinical electrophysiology. Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(5):483-9. doi: 10.1111/pace.12838.
9. Birnie D, Tung S, Simpson C, Crystal E, Exner D, Ayala Paredes FA, et al. Complications associated with defibrillation threshold testing: the Canadian experience. *Heart Rhythm.* 2008;5(3):387-90. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.11.018.
10. Russo AM, Chung MK. Is defibrillation testing necessary for implantable transvenous defibrillators?: defibrillation testing is necessary at the time of implantable cardioverter defibrillator implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(2):337-46. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000371.
11. Healey JS, Brambatti M. Is defibrillation testing necessary for implantable transvenous defibrillators?: defibrillation testing should not be routinely performed at the time of implantable cardioverter defibrillator implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(2):347-51. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61903-6.
12. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, et al.. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet.* 2015;385(9970):785-91. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61903-6.
13. Bansch D, Bonnemeier H, Brandt J, Bode F, Svendsen JH, Taborsky M, et al. Intra-operative defibrillation testing and clinical shock efficacy in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the NORDIC ICD randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2015;36(37):2500-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv292.
14. Lima CE, Martinelli Filho M, Silva RT, Tamaki WT, Oliveira JC, Martins DC, et al. ICD patients with elevated defibrillation threshold: clinical behavior and therapeutic alternatives. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(3):160-6. doi: 10.1590/s0066-782x2008000300004.
15. Pavao M, Arfelli E, Scorzoni-Filho A, Rassi Jr A, Pazin-Filho A, Pavao RB, et al. Long-term follow-up of Chagas heart disease patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(6):583-8. doi: 10.1111/pace.13333.
16. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241.
17. Dodson JA, Reynolds MR, Bao H, Al-Khatib SM, Peterson ED, Kremers MS, et al. Developing a risk model for in-hospital adverse events following implantable cardioverter-defibrillator implantation: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):788-96. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.079.
18. Hayase J, Do DH, Boyle NG. Defibrillation Threshold Testing: Current Status. *Arrhythm Electrophysiol Rev* . 2018;7(4):288-93. doi: 10.15420/aer.2018.54.2.
19. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, Chow AW, Segal O, Rowland E, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart.* 2015;2(1):e000198. doi: 10.1136/openhrt-2014-000198.
20. Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace*. 2009;11(2):164-8. doi: 10.1093/europace/eun325.
21. Ribeiro Cury Pavao ML, Arfelli E, Scorzoni-Filho A, Pavao RB, Pazin-Filho A, et al. Electrical Storm in Chagas Cardiomyopathy: Clinical Predictors, Outcome, and Arrhythmic Characteristics in a Prospective Registry. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(10):1238-45. doi: 10.1016/j.jacep.2020.04.028.



Limiar de Desfibrilação em Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica: Há Benefícios ou Não Vale o Risco?

Defibrillation Threshold in Patients with Chronic Chagas' Heart Disease: Are There Benefits or not Worth the Risk?

Ricardo Alkmim Teixeira^{1,2} 

Hospital Renascentista,¹ Pouso Alegre, MG – Brasil

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS),² Pouso Alegre, MG – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Teste de Limiar de Desfibrilação e Seguimento a Longo Prazo de Pacientes com Cardiopatia Crônica da Doença de Chagas

O cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) é a melhor opção terapêutica para prevenir a morte súbita cardíaca para vários grupos de pacientes de alto risco. Basicamente, o CDI pode reconhecer e interromper a taquicardia ventricular (TV) e a fibrilação ventricular (FV) por meio de estimulação anti-taquicardia (ATP) ou terapia de choque. O limiar de desfibrilação (LDF) é a energia de choque mínima necessária para interromper a FV.

Historicamente, o teste da função do CDI via indução e término da FV era considerado obrigatório para garantir que o CDI pudesse detectar e interromper adequadamente o evento arritmico.¹

Várias séries identificaram fatores de risco associados a necessidade de alta energia de desfibrilação que podem afetar o desempenho do CDI: baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), posição do eletrodo em região septal, polaridade do choque catódico, idade avançada, presença de insuficiência cardíaca congestiva, classe funcional mais elevada (NYHA), uso de amiodarona e outros fármacos antiarrítmicos.²⁻⁴ Por isso, o LDF fazia parte do protocolo de implante em ensaios clínicos clássicos de CDI e também foi amplamente incorporado à prática clínica.

No entanto, a indução de uma arritmia potencialmente fatal para determinar o LDF pode não ser isenta de riscos, afetando a morbidade e mortalidade. As complicações podem estar relacionadas à própria indução da FV e sua duração, aos efeitos da sedação profunda necessária para a realização do teste e aos efeitos adversos de choques adicionais necessários. Além disso, algumas situações clínicas são contraindicações absolutas ou relativas ao LDF, como estenose aórtica grave, doença arterial coronariana crítica, choque cardiogênico e trombo intracardíaco.⁵

Neste contexto histórico e considerando o aprimoramento da tecnologia [a capacidade de detecção provou ser

confiável, e a energia necessária para interromper a FV geralmente é baixa (< 15 J)], a relação entre o desempenho e o sucesso do LDF na morbidade e mortalidade a curto e longo prazo foi questionada.⁶

Os dados do SCD-HeFT não mostraram correlação entre o LDF e a mortalidade a longo prazo.⁷ Em duas séries de pacientes submetidos a implante de CDI associado a terapia de ressincronização cardíaca, o LDF também não foi associado a aumento de mortalidade.^{8,9} O impacto do LDF na mortalidade em pacientes submetidos a troca de gerador de CDI ou upgrade de sistema foi avaliado no Registro REPLACE, não havendo associação entre LDF e mortalidade subsequente de 6 meses.¹⁰ O estudo MODALITY não demonstrou diferença na interrupção da arritmia ventricular entre elerodos de mola única ou dupla (o aumento do risco de falha de choque foi associado à polaridade catódica da mola do ventrículo direito).² No estudo SIMPLE, os investigadores randomizaram 2.500 pacientes submetidos a implante inicial de CDI do lado esquerdo para indicação de prevenção primária ou secundária com ou sem realização do LDF. Não houve diferença estatisticamente significativa no desfecho secundário de mortalidade total entre os grupos (3,0 vs. 2,2%, $p = 0,17$).¹¹ O estudo NORDIC ICD foi projetado para determinar se não realizar LDF foi não-inferior a realizar o LDF para o desfecho primário de eficácia do primeiro choque em encerrar todos os episódios verdadeiros de TV ou FV durante o acompanhamento e, como no estudo SIMPLE, a mortalidade total foi o endpoint secundário pré-definido. Neste estudo, 1.077 pacientes foram randomizados para implantes de CDI do lado esquerdo com ou sem LDF. A mortalidade total não diferiu entre os dois grupos.¹² Duas metanálises subsequentes demonstraram achados de mortalidade semelhante.^{13,14} Assim, a realização do LDF no momento do implante do CDI não afeta a mortalidade total subsequente.

Existem situações específicas em que o LDF continua sendo uma consideração clínica razoável. Estas incluem implantes do lado direito, mal funcionamento de eletrodos, doenças cardiovasculares hereditárias e congênitas e CDI subcutâneo. Também é importante notar que os estudos que avaliaram o impacto do LDF não incluíram pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica (CCC).

Campos et al.¹⁵ investigaram o uso de LDF em pacientes com CCC, com foco em óbitos relacionados ao CDI e eventos arrítmicos e tratamento durante o seguimento de longo prazo. Os autores avaliaram retrospectivamente 133 pacientes que

Palavras-chave

Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Taquicardia Ventricular; Desfibriladores; Eletrochoque.

Correspondência: Ricardo Alkmim Teixeira •

Rua Salvador dos Santos Nora, 25/102. CEP 37.553-628, Santa Dorotéia, Pouso Alegre, MG – Brasil
E-mail: ricardo.alkmim@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220790>

receberam CDI principalmente para prevenção secundária. A idade média dos pacientes foi de 61 (DP, 13), e 72% eram homens. A FEVE inicial foi de 40 (DP, 15%), e o escore de Rassi médio foi de 10 (DP, 4). Nenhuma morte ocorreu durante o LDF, e nenhuma falha do CDI foi documentada. Houve relação entre escore de Rassi mais elevado e LDF mais alto (ANOVA = 0,007). O tempo médio para o primeiro choque foi de 474 (DP, 628) dias, embora o choque tenha sido necessário apenas para 28 (35%) pacientes com TV, pois a maioria dos casos se resolveu espontaneamente ou por ATP.

Após um seguimento clínico médio de 1.728 (DP, 1.189) dias, ocorreram 43 óbitos, principalmente relacionados à insuficiência cardíaca progressiva e sepse.

A doença de Chagas é frequentemente negligenciada em países onde a doença é endêmica devido às inúmeras limitações para o desenvolvimento de pesquisas robustas que possam mudar o padrão de tratamento para melhor. Todas as novas informações devem ser valorizadas e divulgadas, pois países como o Brasil devem ainda lidar com esses pacientes por muito tempo.

Referências

1. Bigger JT Jr. Prophylactic Use of Implanted Cardiac Defibrillators in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias after Coronary-Artery Bypass Graft Surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1569-75. doi: 10.1056/NEJM199711273372201.
2. Baccillieri MS, Gasparini G, Benacchio L, Zorzi A, Marras E, Zerbo F, et al. Multicentre Comparison of Shock Efficacy Using Single-vs. Dual-Coil Lead Systems and Anodal vs. cathodal polarity Defibrillation in Patients Undergoing Transvenous Cardioverter-Defibrillator Implantation. The MODALITY Study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43(1):45-54. doi: 10.1007/s10840-015-9980-9.
3. Epstein AE, Ellenbogen KA, Kirk KA, Kay GN, Dailey SM, Plumb VJ. Clinical Characteristics and Outcome of Patients with High Defibrillation Thresholds. A Multicenter Study. *Circulation*. 1992;86(4):1206-16. doi: 10.1161/01.cir.86.4.1206.
4. Shukla HH, Flaker GC, Jayam V, Roberts D. High Defibrillation Thresholds in Transvenous Biphasic Implantable Defibrillators: Clinical Predictors and Prognostic Implications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(1 Pt 1):44-8. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.00148.x.
5. Russo AM, Sauer W, Gerstenfeld EP, Hsia HH, Lin D, Cooper JM, et al. Defibrillation Threshold Testing: Is it Really Necessary at the Time of Implantable Cardioverter-Defibrillator Insertion? *Heart Rhythm*. 2005;2(5):456-61. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.01.015.
6. Gleva MJ, Robinson M, Poole J. The Saga of Defibrillation Testing: When Less Is More. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(6):44. doi: 10.1007/s11886-018-0987-6.
7. Blatt JA, Poole JE, Johnson GW, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK et al. No Benefit from Defibrillation Threshold Testing in the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):551-6. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.051.
8. Aktas MK, Huang DT, Daubert JP, Schuger CD, McNitt S, Goldenberg I, et al. Effect of Defibrillation Threshold Testing on Heart Failure Hospitalization or Death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Heart Rhythm*. 2013;10(2):193-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.10.024.
9. Michowitz Y, Lellouche N, Contractor T, Bourke T, Wiener I, Buch E, et al. Defibrillation Threshold Testing Fails to Show Clinical Benefit During Long-Term Follow-Up of Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator Implantation. *Europace*. 2011;13(5):683-8. doi: 10.1093/europace/euq519.
10. Chung MK, Holcomb RG, Mittal S, Steinberg JS, Gleva MJ, Mela T, et al. REPLACE DARE (Death After Replacement Evaluation) Score: Determinants of All-Cause Mortality after Implantable Device Replacement or Upgrade from the REPLACE Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(6):1048-56. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001671.
11. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, et al. Cardioverter Defibrillator Implantation Without Induction of Ventricular Fibrillation: A Single-Blind, Non-Inferiority, Randomised Controlled Trial (SIMPLE). *Lancet*. 2015;385(9970):785-91. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61903-6.
12. Bänsch D, Bonnemeier H, Brandt J, Bode F, Svendsen JH, Felk A, et al. The NO Regular Defibrillation testing In Cardioverter Defibrillator Implantation (NORDIC ICD) Trial: Concept and Design of a Randomized, Controlled Trial of Intra-Operative Defibrillation Testing During de Novo Defibrillator Implantation. *Europace*. 2015;17(1):142-7. doi: 10.1093/europace/euu161.
13. Phan K, Ha H, Kabunga P, Kilborn MJ, Toal E, Sy RW. Systematic Review of Defibrillation Threshold Testing at de Novo Implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(4):e003357. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003357.
14. Bonanno C, Rossillo A, Paccanaro M, Ramondo AB, Raviele A. A Meta-Analysis of Randomized Trials Comparing the Safety and Efficacy of Intraoperative Defibrillation Testing with no Defibrillation Testing on ICD Implantation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(8):917-918. doi: 10.1016/j.jacep.2017.01.005.
15. Campos MPC, Bernardes LFG, Melo JPC, Santos LCD, Teixeira CHR, Pávao MLRC, et al. Defibrillation Threshold Testing and Long-term Follow-up in Chagas Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(6):923-928.



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

Fenótipo Inflamatório por Imagem de OCT Coronária: Características Específicas Entre Lesões De Novo, Hiperplasia Intimal e Neoaterosclerose Intra-Stent

Inflammatory Phenotype by OCT Coronary Imaging: Specific Features Among De Novo Lesions, In-Stent Neointima, and In-Stent Neo-Atherosclerosis

Luiz Fernando M. Pinheiro,^{1*} Stefano Garzon,^{1,2*} José Mariani Jr.,^{1,2} Guy F. Almeida Prado,¹ Adriano Mendes Caixeta,^{1,3} Breno Oliveira Almeida,¹ Pedro Alves Lemos^{1,2}

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

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina,³ São Paulo, SP – Brasil

* Os autores contribuíram igualmente na realização deste manuscrito.

Resumo

Fundamento: A estenose coronária pode ser causada por *de novo* aterosclerose, reestenose intra-stent e neoaterosclerose intra-stent, três entidades que se desenvolvem a partir de diversos meios fisiopatológicos.

Objetivos: Este estudo tem como objetivo investigar, por meio da tomografia de coerência óptica (OCT), se as lesões coronarianas relacionadas a esses processos diferem em seu perfil inflamatório local.

Métodos: Análise retrospectiva de pacientes com lesões coronárias diagnosticadas ou suspeitas que realizaram exames de OCT por motivos clínicos. Macrófagos e neovascularização intraplaca foram avaliados por OCT e utilizados como marcadores de inflamação local. O nível de significância < 0,05 foi adotado como estatisticamente significativo.

Resultados: Das 121 lesões, 74 eram *de novo*, 29 eram reestenose e 18 eram neoaterosclerose. Neovascularização foi encontrada em 65,8% das *de novo*, 10,3% na reestenose e 94,4% na neoaterosclerose ($p < 0,01$ para todos). O volume de neovascularização foi diferente entre os tipos de lesão (950 vs. 0 vs. 6.220, respectivamente [valores medianos em $1000 \times \mu\text{m}^3/\text{mm}$]; $p < 0,01$ para todos), sendo significativamente maior na neoaterosclerose e menor na reestenose. A presença de macrófagos diferiu entre as lesões (95,9% em *de novo* vs. 6,9% em reestenose vs. 100% em neoaterosclerose [$p < 0,01$ para todos]). Além disso, a intensidade da infiltração macrofágica foi diferente entre os tipos de lesão (2,5 vs. 0,0 vs. 4,5, respectivamente [valores medianos do escore de macrófagos]; $p < 0,01$ para todos), significativamente maior na neoaterosclerose e menor na reestenose.

Conclusões: Quando comparados pela OCT coronariana, *de novo*, reestenose intra-stent e neoaterosclerose apresentaram fenótipos inflamatórios marcadamente diferentes.

Palavras-Chave: Reestenose Coronária; Aterosclerose; Stents.

Abstract

Background: Coronary stenosis can be caused *de novo* atherosclerosis, in-stent restenosis, and in-stent neoatherosclerosis, three entities that develop from a diverse pathophysiological milieu.

Objective: This study aims to investigate, using optical coherence tomography (OCT), whether or not coronary lesions related to these processes differ in their local inflammatory profile.

Methods: Retrospective analysis of patients with diagnosed or suspected coronary lesions who had undergone OCT imaging for clinical reasons. Macrophage and intra-plaque neovascularization were assessed by OCT and used as surrogates of local inflammation. A significance level of < 0.05 was adopted as statistically significant.

Results: From the 121 lesions, 74 were *de novo*, 29 were restenosis, and 18 were neoatherosclerosis. Neovascularization was found in 65.8% of *de novo*, 10.3% in restenosis, and 94.4% in neoatherosclerosis ($p < 0.01$ for all). The volume of neovascularization was different among lesion

Correspondência: Luiz Fernando Pinheiro •

Hospital Israelita Albert Einstein – Av. Albert Einstein, 627. CEP 05652-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: luizfmpinheiro34@gmail.com

Artigo recebido em 24/01/2022, revisado em 23/05/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220045>

types (950 vs. 0 vs. 6220, respectively [median values in $1000 \times \mu\text{m}^3/\text{mm}$]; $p < 0.01$ for all), which were significantly higher in neoatherosclerosis and lower in restenosis. The presence of macrophages differed among the lesions (95.9% in de novo vs. 6.9% in restenosis vs. 100% in neoatherosclerosis [$p < 0.01$ for all]). Moreover, the intensity of macrophagic infiltration was different among lesion types (2.5 vs. 0.0 vs. 4.5, respectively [median values of macrophage score]; $p < 0.01$ for all), significantly higher in neoatherosclerosis and lower in restenosis.

Conclusion: When compared using coronary OCT, de novo atherosclerosis, in-stent restenosis, and neoatherosclerosis presented markedly different inflammatory phenotypes.

Keywords: Coronary Restenosis; Atherosclerosis; Stents.

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

Introdução

A doença aterosclerótica coronariana é uma causa prevalente de morbimortalidade em todo o mundo, frequentemente tratada com implante de stent. No entanto, é bem conhecido que um novo estreitamento do lúmen do stent pode ocorrer nos primeiros meses após a intervenção percutânea, um fenômeno conhecido como reestenose.¹ Ambas entidades (*de novo* aterosclerose e reestenose intra-stent) originam-se marcadamente de mecanismos patogênicos distintos. A formação de placa aterosclerótica é uma condição complexa, multifatorial e de longa duração modulada por múltiplos fatores de risco sistêmicos e locais.² Por outro lado, a reestenose intra-stent é secundária ao crescimento do tecido neointimal, uma resposta de cicatrização vascular desencadeada pela lesão do vaso após o implante do dispositivo.^{3,4} Mais recentemente, a neoaterosclerose foi descrita como outra causa distinta de estreitamento do lúmen intra-stent. É largamente aceito que seja uma forma acelerada de formação de placa aterosclerótica, provavelmente induzida por uma resposta tecidual local sustentada pelo próprio suporte metálico do stent.⁵ O acúmulo de células inflamatórias tem sido descrito como um evento central para o desenvolvimento da *de novo* aterosclerose^{2,6,7} e reestenose intra-stent,⁸ bem como para neo-aterosclerose.⁹ Acredita-se que a inflamação local seja parte integrante dessas condições, funcionando como a etapa decisiva pela qual a parede do vaso é modificada dinamicamente à medida que o processo patológico progride. Até o momento, no entanto, tem sido mal descrito se os perfis inflamatórios variam de acordo com o tipo de condição subjacente e se as diferenças potenciais podem ser avaliadas por ferramentas clínicas. A tomografia de coerência óptica intravascular (OCT) fornece imagens in vivo próximas ao nível histológico,¹⁰ que tem sido amplamente utilizada para investigar pacientes com doença arterial coronariana.¹¹⁻¹³ Além de medir quantitativamente parâmetros dimensionais, a OCT foi validada como uma ferramenta para avaliar as características qualitativas da parede do vaso, como tipo de componentes do tecido, acidentados de placa e formação de trombo.^{11,12} Também de forma importante, a OCT demonstrou detectar com precisão a infiltração de macrófagos^{10,14} e a formação de neovasos intra-arteriais¹⁵ dois achados associados à inflamação local subjacente. O presente estudo tem como objetivo investigar se aterosclerose, reestenose intra-stent e neo-aterosclerose diferem em seu fenótipo inflamatório (ou seja, presença e quantidade de macrófagos e neovasos) conforme avaliado por imagem de OCT.

Métodos

Seleção de pacientes

Realizamos uma busca no banco de dados de nossa instituição por pacientes que realizaram OCT coronariano em artérias coronárias nativas por condição clínica estável ou síndrome coronariana aguda, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2019. Todas as execuções de OCT de cada paciente foram revisadas e selecionadas para análise final se apresentassem: i) uma ou mais lesões ateroscleróticas *de novo* (definidas como um arco de placa $\geq 180^\circ$), ou ii) uma ou mais lesões em um stent previamente implantado (definido como pelo menos 300 μm de espessura de tecido no stent). Lesões no mesmo vaso foram consideradas discretas e contadas como tal, se separadas por um segmento normal maior que 10 mm. As lesões nas bordas do stent (5 mm proximal ou distal) não foram incluídas para análise. Além disso, o presente relato incluiu apenas lesões cujo exame de OCT foi realizado antes de qualquer intervenção. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e está de acordo com a Declaração de Helsinque.

Aquisição de imagem e análise

A aquisição de imagem foi realizada usando técnicas padrão, durante a injeção de meio de contraste, conforme descrito em toda parte,¹⁶ usando um sistema OCT no domínio da frequência (sistema C7 ou Illumien OPTIS, cateteres de imagem C7 DragonFly ou DragonFly II, St. Jude Medical, St. Paul, MN).

Dois revisores independentes, cegos para qualquer informação clínica, realizaram as avaliações de todas as imagens de OCT. Qualquer discordância entre os revisores foi resolvida por consenso. As lesões foram classificadas como *de novo*, reestenose intra-stent ou neoaterosclerose intra-stent. Esta última lesão intra-stent foi diferenciada da anterior pela presença de depósitos calcificados ou lipídicos nas lesões neoateroscleróticas, em oposição à aparência homogênea do tecido reestenótico neointimal (Figura 1).^{17,18}

As lesões foram analisadas usando definições padrão, como sugerido em outros lugares.¹⁸⁻²¹ O tecido lipídico foi definido como regiões de sinal pobre com bordas difusas mal definidas. O tecido fibroso foi definido como uma região com alto retroespalhamento e um sinal relativamente homogêneo. Depósitos calcificados foram identificados como estruturas sem sinal ou heterogêneas com bordas bem delineadas. O arco de cálcio foi medido no quadro com maior extensão de depósito calcário. Os macrófagos foram

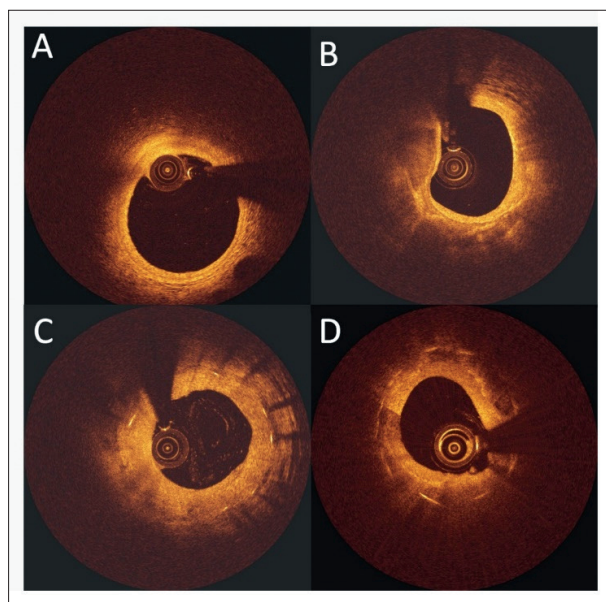


Figura 1 – Imagem de OCT de uma artéria coronária normal (A), aterosclerose de novo (B), reestenose intra-stent (C) e neoaterosclerose (D). Reestenose intra-stent é caracterizada por uma aparência homogênea do tecido reestenótico neointimal enquanto a neoaterosclerose apresenta depósitos lipídicos e calcificados intra-stent.

identificados pela presença de imagens pontilhadas ricas em sinal, distintas ou confluentes excedendo a intensidade do salpicado de fundo (Figura 2A); o acúmulo de macrófagos foi classificado usando uma pontuação de 0 a 4 em cada quadro e, em seguida, somado as graduações para toda a lesão.²⁰ A neovascularização foi definida como estruturas intraplacas sem sinal, sem conexão com o lúmen do vaso, medindo entre 50-300 μm e reconhecido em ≥ 3 quadros consecutivos (Figura 2B).^{18,21} O volume de neovascularização foi calculado pela soma da área de neovascularização em cada quadro e, em seguida, aplicando a regra de Simpson. Tanto o acúmulo de macrófagos quanto o volume de neovascularização foram indexados pelo comprimento da placa, para permitir a comparação entre as lesões. Trombo foi definido como uma massa que se projeta no lúmen do vaso, tipicamente com contornos irregulares, descontínuo da superfície da parede do vaso (Figura 3A). Os fibroateromas de capa fina (FCF) foram definidos como uma

região com arco lipídico máximo superior a 90° e espessura da capa $<65 \mu\text{m}$. A placa róta foi definida pela presença de laceração da íntima, ruptura ou dissecção da capa (Figura 3B).

As análises OCT quantitativas off-line utilizaram um pacote de software dedicado (QIvus 3.0, Medis Medical, Holanda). Os parâmetros quantitativos incluíram o comprimento da placa, a área de secção transversal luminal mínima (AST) e a estenose luminal máxima (AST mínima $\div$ média [distal e proximal] lúmen de referência AST). Para lesões intra-stent, a área neointimal (Stent AST menos lúmen AST) e a espessura neointimal (medida perpendicularmente da haste do stent ao lúmen) também foram calculadas.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando SPSS 26.0 (IBM Corp. Armonk, NY, EUA). As variáveis categóricas são apresentadas como contagens e frequências e foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando apropriado. Para testar a normalidade de distribuição, nós realizamos o teste Shapiro-Wilks. Variáveis contínuas não apresentaram distribuição normal, entretanto, seus resultados são apresentados como mediana e intervalo interquartil (IQR). Nós usamos o teste não paramétrico Kruskal-Wallis para comparações múltiplas. Quando necessário, comparações emparelhadas foram realizadas utilizando a abordagem por Dunn-Bonferroni. O nível de significância < 0.05 foi adotado como estatisticamente significativo.

Resultados

110 pacientes com 123 lesões tiveram pelo menos uma OCT de boa qualidade que mostrou uma lesão por inteiro antes de qualquer manipulação intervencionista e compuseram a população do presente estudo. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, acima de 60 anos, com múltiplos fatores de risco para doença arterial coronariana e apresentando síndrome coronariana aguda (SCA) na admissão hospitalar (Tabela 1).

Na Tabela 2, nós apresentamos as características de acordo com o tipo de placa. A maioria das características foram diferentes entre os grupos. A neovascularização foi encontrada em 65,8% dos de novo, 10,3% na reestenose e 94,4% na neoaterosclerose ($p < 0,01$ para todos) (Tabela 2). Assim, o volume de neovascularização foi diferente entre os tipos de lesão (950

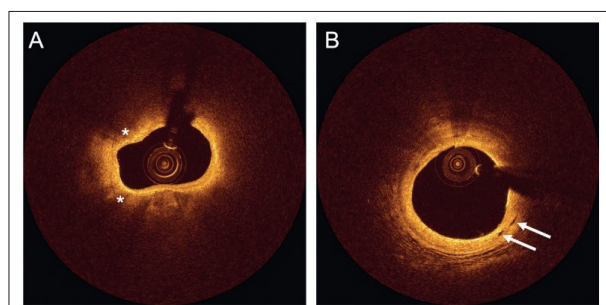


Figura 2 – Imagens de OCT de infiltração de macrófagos e neovascularização. Os asteriscos brancos em A indicam imagens pontiformes ricas em sinal compatíveis com infiltração de macrófagos em imagens de OCT. As setas brancas em B indicam imagens intraplacas sem sinal compatíveis com neovascularização.

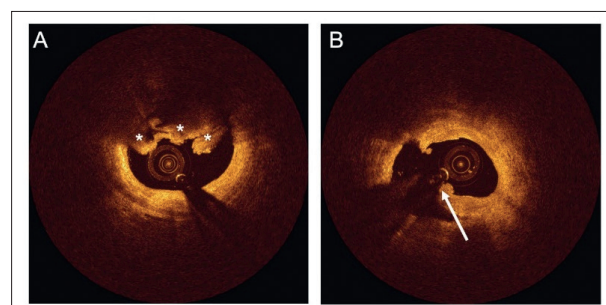


Figura 3 – Imagens de OCT de trombo e placa róta. Os asteriscos brancos indicam trombo (A) e a seta branca indica ruptura da placa (B).

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas (n=110 pacientes)

Sexo masculino	88 (80,0)
Idade, anos	63 (56 – 71)
Hipertensão	75 (68,2)
Diabetes	33 (30,0)
Dislipidemia	90 (81,8)
Tabagismo (atual ou prévio)	61 (55,5)
História familiar de DAC	60 (54,5)
Síndrome coronária aguda	69 (62,7)

Números são calculados (porcentagem) ou mediana (intervalo interquartil). DAC: doença arterial coronariana.

vs. 0 vs. 6.220, respectivamente [valores medianos em $1000 \times \mu\text{m}^3/\text{mm}$]; $p < 0,01$ para todos), sendo significativamente maior na neoaterosclerose e menor na reestenose (Figura 4).

A presença de macrófagos diferiu entre as lesões (95,9% em *de novo* vs. 6,9% em reestenose vs. 100% em neoaterosclerose [$p < 0,01$ para todos]). Além disso, a intensidade da infiltração macrófágica foi diferente entre os tipos de lesão (2,5 vs. 0,0 vs. 4,5, respectivamente [valores medianos do escore de macrófagos]; $p < 0,01$ para todos) (Figura 5), significativamente maior na neoaterosclerose e *de novo* aterosclerose e menor na reestenose (Figura 5).

Quando comparados aos pacientes estáveis, pacientes com síndromes agudas tiveram maior presença de trombo (16,2 versus 2,4, $p=0,029$) e menor intensidade de infiltração de macrófagos (3,8 [1,2 – 5,9] versus 1,2 [0 – 3,6], $p=0,008$). Todos os outros achados de OCT (tipo de placa, presença de neovascularização, macrófagos, FCF, ruptura de placa e volume

de neovascularização) não foram significativamente diferentes entre os grupos ($p > 0,05$ para todos).

Discussão

Nosso estudo comparou três diferentes causas de estenose coronária, a saber, lesões *de novo*, reestenóticas e neoateroscleróticas, e demonstrou diferenças marcantes entre elas em relação ao seu fenótipo inflamatório por OCT, avaliado pela presença e grau de acúmulo de macrófagos e neovasos intra-lesão.

A inflamação é o pilar para a compreensão desses três processos diferentes que causam estenose coronariana. A patogênese da aterosclerose coronariana nativa tem sido extensivamente investigada nas últimas décadas² e envolve múltiplas vias inflamatórias. No entanto, como o stent coronário é uma técnica um tanto recente, a reestenose intra-stent é uma entidade patológica que não existia anteriormente e ainda não é totalmente compreendida. Após a intervenção percutânea, ocorrem distúrbios do fluxo sanguíneo, migração e proliferação de células musculares lisas e fibroblastos para a íntima, causando deposição de matriz extracelular, colágeno, linfócitos e macrófagos.^{4,8,22} Estímulo inflamatório contínuo causado pelas estruturas metálicas duradouras do stent também leva à reação de corpo estranho intra-placa, acelerando mudanças ateroscleróticas²³ e aumentando a presença de neovascularização.²¹ Além disso, a maturação incompleta das células endoteliais devido a drogas anti-proliferativas liberadas pelos stents reduz a função de barreira normalmente executada pelo endotélio normal.²⁴ Tanto a presença aumentada de neovasos quanto o endotélio imaturo são provavelmente responsáveis por permitir um influxo acentuado de células inflamatórias no tecido neointimal. Ao contrário da aterosclerose do vaso nativo, que se desenvolve ao longo de décadas,² a neoaterosclerose é um processo aterosclerótico acelerado situado na parede do vaso anormalmente cicatrizado

Tabela 2 – Características da OCT em lesões *de novo*, neointima e neoaterosclerose (n=121)

	<i>De novo</i> (n=74)	Reestenose intra-stent (n=29)	Neoaterosclerose Intra-stent (n=18)	p*
Calcificação	56 (75,7)	-	10 (55,6)	< 0,01
FCF	17 (23,3)	-	7 (38,9)	< 0,01
Ruptura de placa	10 (13,9)	0	7 (38,9)	< 0,01
Trombo	9 (12,5)	0	4 (22,2)	0,03
Neovascularização	48 (65,8)	3 (10,3)	17 (94,4)	< 0,01
Macrófago	71 (95,9)	2 (6,9)	18 (100)	< 0,01
Extensão de placa, em mm	24,1 (17,2-36,8)	25,8 (18,0-33,0)	23,5 (17,8-29,0)	0,9
Luminal mínimo AST, mm ²	2,42 (1,64-3,51)	2,72 (1,77-4,52)	1,85 (1,35-3,18)	0,07
Luminal Max. de estenose, %	65,5 (54,8-74,6)	45,7 (33,1-63,0)	66,2 (53,9-76,2)	< 0,01
Max. IS tecido espessura, mm	-	0,74 (0,59-0,98)	1,13 (0,95-1,34)	< 0,01
Max. IS tecido AST, mm ²	-	3,54 (2,87-4,69)	4,96 (4,22-6,21)	< 0,01
Neovasc. vol., $1000 \times \mu\text{m}^3/\text{mm}$	950 (0-3400)	0 (0-0)	6220 (1250-13430)	< 0,01
Escore de macrófago	2,5 (0,9-4,9)	0,0 (0,0-0,0)	4,5 (3,1-7,3)	< 0,01

Números são calculados (porcentagem) ou mediana (intervalo interquartil). AST: área de secção transversal; IS: intra-stent; ADA: artéria descendente anterior; ACX: artéria circunflexa; Max: máximo; Neovasc: neovascularização; ACD: artéria coronária direita; FCF: fibroateroma de capa fina; Vol: volume.

*Valor de p para comparação geral entre os grupos.

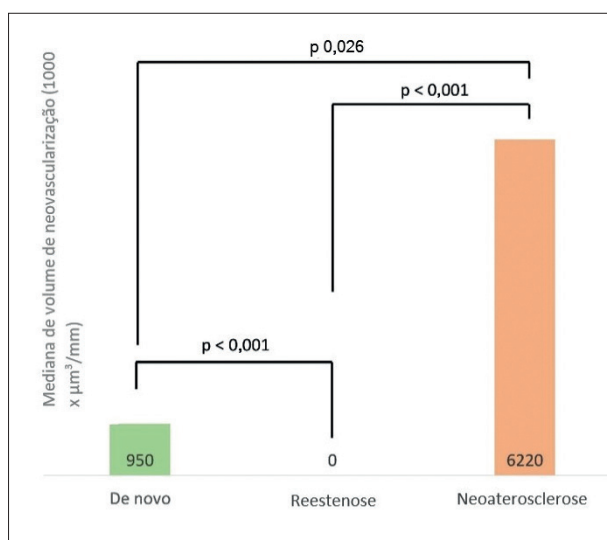


Figura 4 – Volume de neovascularização por tipo de lesão.

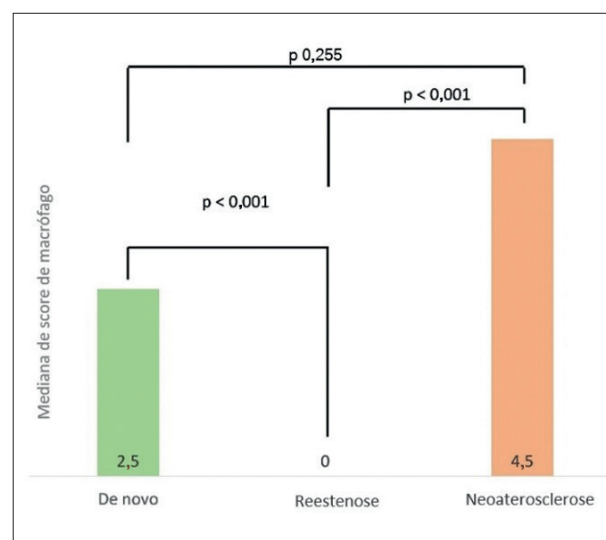


Figura 5 – Escore de macrófagos por tipo de placa.

que pode ocorrer em poucos anos ou mesmo meses após o implante do stent, particularmente com stents farmacológicos.⁵ Essas diferenças são observadas *in vivo* em nosso estudo, com a neoaterosclerose apresentando volumes de neovascularização e densidade de macrófagos significativamente maiores indicando uma alta atividade inflamatória nestas placas.

Acredita-se que a reestenose intra-stent devido à hiperplasia neointimal esteja limitada a um determinado período de tempo após o implante do stent²⁵ e foi geralmente considerada um evento um tanto benigno e estável, não frequentemente relacionado a eventos coronarianos agudos.²⁶ Mais recentemente, no entanto, tem sido observado que a reestenose intra-stent pode se apresentar como síndrome coronariana aguda em mais de 50% dos casos.²⁷ A neoaterosclerose provavelmente se desenvolve sobre a hiperplasia neointimal,²¹ após modificações da placa infiltrada por lipídios e macrófagos, os quais são associados à ruptura da placa e eventos coronarianos agudos. Nossa população de estudo refletiu tais características, com placas neoateroscleróticas sendo significativamente mais propensas à ruptura do que placas *de novo* e reestenóticas, além de apresentarem maior espessura neointimal e tamanhos de lúmen, o que pode ser resultado de tais modificações da placa.

Nosso estudo tem várias limitações. Trata-se de um estudo exploratório, observacional, retrospectivo, com uma população altamente selecionada de indivíduos com alta carga de fatores de risco cardiovascular e doença arterial coronariana, e a maioria de nossa população (62,7%) foi composta por pacientes internados no hospital com síndromes coronarianas agudas. Assim, não é possível extrapolar esses achados para outros contextos clínicos. Além disso, pacientes com síndromes coronarianas agudas apresentaram baixos níveis de infiltração de macrófagos em nossa amostra. Este achado pode ser explicado pelo fato que pacientes agudos apresentaram significativamente mais trombos quando comparados aos pacientes estáveis tornando impossível em muitos casos o acesso à infiltração macrófagica nestas regiões. Embora com ausência de informações a respeito do tempo entre a inserção

dos stents e a imagem de OCT, sobre o período ou tipo de stents implantados, em nossa opinião isso não prejudicou a interpretação de nossos achados, uma vez que estávamos analisando apenas as características da placa.

Não obstante, este é suposto ser um estudo gerador de hipóteses. A neoaterosclerose é uma importante causa de falência tardia do stent não reduzida com o uso de stents farmacológicos e tem impacto direto nos resultados das intervenções percutâneas coronarianas.²⁸ Fatores de risco como dislipidemia, tabagismo e filtração glomerular reduzida, todos fatores que regulam a inflamação sistêmica, estão associados com altos índices de neoaterosclerose.^{29,30} Além disso, a inflamação por si só tem sido associada ao aumento do risco cardiovascular.² Novas evidências surgiram comprovando *in vivo* que a modulação da resposta inflamatória e controle dos fatores de risco podem reduzir as taxas de eventos cardiovasculares maiores⁷ e reduzir o volume da placa aterosclerótica.³¹ No entanto, esses efeitos ainda não foram comprovados nas reduções das taxas de hiperplasia neointimal e neoaterosclerose. Em publicação recente,³² Hashikata et al. demonstraram que o uso de empaglifozina reduziu a hiperplasia neointimal em 12 meses em pacientes diabéticos quando comparado à terapia padrão de redução de glicose. As médias de espessura, volume e porcentagem neointimal foram significativamente menores no grupo empaglifozina. Curiosamente, essa redução foi independente de níveis reduzidos de glicose, sugerindo um possível mecanismo subjacente multifatorial. Atualmente, o estudo HUYGENS³³ incluiu pacientes com quadro de infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST que foram tratados com evolucumab ou placebo além de agressiva terapia com estatinas por 52 semanas e submetidos a procedimentos seriados de imagem com OCT e ultrassom intra-vascular. O grupo evolucumab atingiu um menor nível de LDL- colesterol e os achados de imagem incluíram um maior aumento da espessura da capa fibrosa, diminuição do arco lipídico e redução da placa. Uma redução mais intensa do perfil lipídico com um precoce acréscimo do inibidor de PCSK9 às estatinas após um

IAMSSST produz estabilização e regressão da aterosclerose coronária. A melhora dos resultados clínicos atingidos com níveis muito reduzidos de LDL-colesterol associado a mudanças no fenótipo da placa, prepara o caminho para estas novas opções de redução do perfil lipídico tornarem-se uma perspectiva na prevenção da neoaterosclerose intra-stent. Além disso, esforços estão sendo feitos na produção de stents com novas estruturas absorvíveis³⁴ e melhor liberação de drogas para modular a resposta tecidual,³⁵ permitindo assim uma regeneração endotelial mais fisiológica e reduzindo o substrato que origina a neoaterosclerose.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo comparando diretamente a inflamação da placa de aterosclerose de vasos nativos com hiperplasia neointimal e neoaterosclerose utilizando OCT. Em nosso entendimento, esses achados reforçam a importância da inflamação na patogênese da falência do stent, sugerindo que o futuro da ICP provavelmente está no fino ajuste da resposta tecidual não deixando para trás uma pegada metálica.

Estudos prospectivos adicionais com terapia lipídica agressiva, rígido controle da pressão arterial e glicemia, abandono do tabagismo e controle da inflamação podem modificar a evolução da neoaterosclerose.

Conclusões

Em resumo, quando comparados usando OCT, *de novo* aterosclerose, reestenose intra-stent e neoaterosclerose intra-stent apresentaram fenótipos inflamatórios marcadamente diferentes (ou seja, volume de neovasos e quantificação de macrófagos).

Referências

1. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1897-907. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.028. PMID: 21109112..
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878.
3. Weintraub WS. The Pathophysiology and Burden of Restenosis. *Am J Cardiol*. 2007;100(5A):3K-9K. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.06.002.
4. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: Pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(1):53-62. doi: 10.1038/nrcardio.2011.132.
5. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The Pathology of Neointimal Hyperplasia in Human Coronary Implants Bare-Metal and Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1314-22. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.011.
6. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95. doi: 10.1056/NEJMra043430.
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JC, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
8. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the Stent Era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(11):1769-76. doi: 10.1161/01.atv.0000037100.44766.5b.
9. Romero ME, Yahagi K, Kolodgie FD, Virmani R. Neointimal hyperplasia from a Pathologist's Point of View. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(10):e43-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306251.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pinheiro LF, Garzon S, Mariani J, Caixeta AM, Lemos PA; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Pinheiro LF, Garzon S, Mariani J, Prado GA, Caixeta AM, Almeida BO, Lemos PA; Análise estatística: Pinheiro LF, Garzon S, Prado GA, Caixeta AM, Lemos PA; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pinheiro LF, Garzon S, Lemos PA.

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 do projeto de pós-doutorado de Luiz Fernando Pinheiro pelo Hospital Israelita Albert Einstein.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein sob o número de protocolo 3.722.061. 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. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, et al. Quantification of Macrophage Content in Atherosclerotic Plaques by Optical Coherence Tomography. *Circulation*. 2003;107(1):113-9. doi: 10.1161/01.cir.0000044384.41037.43.
11. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, et al. In vivo Characterization of Coronary Atherosclerotic Plaque by use of Optical Coherence Tomography. *Circulation*. 2005;111(12):1551-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000159354.43778.69.
12. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, et al. Visualization of Coronary Atherosclerotic Plaques in Patients Using Optical Coherence Tomography: Comparison with Intravascular Ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):604-9. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01799-5.
13. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, et al. Characterization of Human Atherosclerosis by Optical Coherence Tomography. *Circulation*. 2002;106(13):1640-5. doi: 10.1161/01.cir.0000029927.92825.f6.
14. Di Vito L, Agozzino M, Marco V, Ricciardi A, Concardi M, Romagnoli E, et al. Identification and Quantification of Macrophage Presence in Coronary Atherosclerotic Plaques by Optical Coherence Tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(7):807-13. doi: 10.1093/ehjci/jeu307.
15. Amano H, Koizumi M, Okubo R, Yabe T, Watanabe I, Saito D, et al. Comparison of Coronary Intimal Plaques by Optical Coherence Tomography in Arteries With Versus Without Internal Running Vasa Vasorum. *Am J Cardiol*. 2017;119:1512-17. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.025.

16. Prati F, Jenkins MW, Di Giorgio A, Rollins AM. Intracoronary Optical Coherence Tomography, Basic Theory and Image Acquisition Techniques. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(2):251-8. doi: 10.1007/s10554-011-9798-1.
17. Vergallo R, Yonetsu T, Uemura S, Park SJ, Lee S, Kato K, et al. Correlation between Degree of Neointimal Hyperplasia and Incidence and Characteristics of Neointimal Hyperplasia as Assessed by Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol*. 2013;112(9):1315-21. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.076.
18. Yonetsu T, Kim JS, Kato K, Kim SJ, Xing L, Yeh RW, et al. Comparison of Incidence and Time Course of Neointimal Hyperplasia between Bare Metal Stents and Drug-Eluting Stents Using Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol*. 2012;110(7):933-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.027.
19. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies: A Report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(12):1058-72. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.079.
20. Tahara S, Morooka T, Wang Z, Bezerra HG, Rollins AM, Simon DI, et al. Intravascular Optical Coherence Tomography Detection of Atherosclerosis and Inflammation in Murine Aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(5):1150-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.243626.
21. Takano M, Yamamoto M, Inami S, Murakami D, Ohba T, Seino Y, et al. Appearance of Lipid-Laden Intima and Neovascularization after Implantation of Bare-Metal Stents Extended Late-Phase Observation by Intracoronary Optical Coherence Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55(1):26-32. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.032.
22. Russo RJ, Silva PD, Teirstein PS, Attubato MJ, Davidson CJ, DeFranco AC, et al. A Randomized Controlled Trial of Angiography versus Intravascular Ultrasound-Directed Bare-Metal Coronary Stent Placement (the AVID Trial). *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):113-23. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.778647.
23. Inoue K, Abe K, Ando K, Shirai S, Nishiyama K, Nakanishi M, et al. Pathological Analyses of Long-Term Intracoronary Palmaz-Schatz Stenting; Is its Efficacy Permanent? *Cardiovasc Pathol*. 2004;13(2):109-15. doi: 10.1016/S1054-8807(03)00132-7.
24. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E, et al. Endothelial Cell Recovery between Comparator Polymer-Based Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):333-42. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.030.
25. Kastrati A, Schömig A, Dietz R, Neumann FJ, Richardt G. Time Course of Restenosis During the First Year after Emergency Coronary Stenting. *Circulation*. 1993;87(5):1498-505. doi: 10.1161/01.cir.87.5.1498.
26. Levine GN, Chodos AP, Loscalzo J. Restenosis Following Coronary Angioplasty: Clinical Presentations and Therapeutic Options. *Clin Cardiol*. 1995;18(12):693-703. doi: 10.1002/clc.4960181203.
27. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK. Acute Coronary Syndrome is a Common Clinical Presentation of In-Stent Restenosis. *Am J Cardiol*. 2002;89(5):491-4. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02285-8.
28. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-Stent Neointimal Hyperplasia: A Final Common Pathway of Late Stent Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2051-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.909.
29. Yonetsu T, Kato K, Kim SJ, Xing L, Jia H, McNulty I, et al. Predictors for Neointimal Hyperplasia: A Retrospective Observational Study from the Optical Coherence Tomography Registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):660-6. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.976167.
30. Lee SY, Hur SH, Lee SC, Kim SW, Shin DH, Kim JS, et al. Optical Coherence Tomographic Observation of In-Stent Neointimal Hyperplasia in Lesions with More than 50% Neointimal Area Stenosis after Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(2):e001878. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001878.
31. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy with Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients with Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.
32. Hashikata T, Ikutomi M, Jimba T, Shindo A, Kakuda N, Katsushika S, et al. Empagliflozin Attenuates Neointimal Hyperplasia after Drug-Eluting-Stent Implantation in Patients with Type 2 Diabetes. *Heart Vessels*. 2020;35(10):1378-1389. doi: 10.1007/s00380-020-01621-0.
33. Nicholls SJ, Kataoka Y, Niessen SE, Prati F, Windecker S, Puri R et al. Effect of evolucumab on changes in coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Img*. Mar16,2022. Epublshed DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002.
34. Nicol P, Bulin A, Castellanos MI, Stöger M, Obermeier S, Lewerich J et al. Preclinical investigation of neointimal hyperplasia in magnesium-based bioresorbable scaffolds versus thick-strut drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2020;16:e922-29.
35. Santulli G, Wronska A, Uryu K, Diacovo TC, Gao M, Marx SO et al. A selective microRNA-based strategy inhibits restenosis while preserving endothelial function. *J Clin Invest*. 2014;124:4102-114.



Macrófagos e Neovascularização na Neoaterosclerose Intra-Stent: um Fenótipo Inflamatório Acelerado por OCT com Implicações Terapêuticas

Macrophages and Neovascularization in In-Stent Neoatherosclerosis: An Accelerated Inflammatory Phenotype by OCT with Therapeutic Implications

Maria Cristina Oliveira Izar¹ e Francisco A. H. Fonseca¹ 

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Fenótipo Inflamatório por Imagem de OCT Coronária: Características Específicas Entre Lesões De Novo, Hiperplasia Intimal e Neoaterosclerose Intra-Stent

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Pinheiro et al.,¹ apresentam dados de tomografia de coerência óptica (OCT) com diferenças claras de inflamação e neovascularização entre aterosclerose de novo, reestenose intra-stent por hiperplasia intimal e neoaterosclerose intra-stent.

Pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea com implante de stent podem apresentar sintomas recorrentes de doença coronariana devido à reestenose intra-stent por lesão vascular que desencadeia uma resposta proliferativa na íntima,² minimizada pelas técnicas atuais e stents de nova geração.³ No entanto, a lesão neointimal secundária a um atraso na neoendotelização pode levar à recorrência dos sintomas, geralmente durante o primeiro ano de intervenção coronariana.⁴

Em pacientes com síndromes coronarianas agudas, respostas inflamatórias pronunciadas podem ser detectadas por semanas,⁵ contribuindo para a instabilidade da placa⁶ e massa infartada e remodelação ventricular após infarto do miocárdio.⁷ Além disso, o implante de stent também promove inflamação sistêmica e local.⁸

Russel Ross⁹ definiu a aterosclerose como uma doença inflamatória.⁹ Pinheiro et al.,¹ relataram aumento da atividade inflamatória e neovascularização entre lesões de novo e neoaterosclerose intra-stent. Essas duas formas

de aterosclerose podem ter diferenças importantes na fisiopatologia. A aterosclerose em artérias nativas está relacionada a fatores de risco cardiovascular e leva muito tempo para se desenvolver, mas após síndromes coronarianas agudas e/ou implante de stents, a inflamação sistêmica pode acelerar sua progressão.⁶ A neoaterosclerose intra-stent é uma forma nova e rápida de aterosclerose relacionada à lesão e inflamação vascular.⁴

Complicações como a ruptura da placa aterosclerótica parecem estar associadas não apenas à expansão da placa,¹⁰ mas também a características de maior vulnerabilidade (conteúdo inflamatório, capa fibrosa fina e maior teor lipídico).¹¹ A OCT abordou adequadamente todos esses aspectos. As descobertas do artigo têm implicações importantes:

1) A necessidade de terapia apropriada (incluindo terapias hipolipemiantes altamente eficazes) para prevenir o desenvolvimento de aterosclerose em artérias coronárias nativas e possivelmente na aterosclerose intra-stent.^{12,13}

2) O estudo levanta o debate sobre a relevância do risco inflamatório residual e a oportunidade do uso de anti-inflamatórios.^{14,15}

3) Mais estudos são necessários para entender melhor a neoaterosclerose intra-stent e a necessidade de estratégias mais abrangentes, para prevenir esta forma de falha do stent.

Palavras-chave

Reestenose Coronária; Fenótipo/inflamação; Intervenção Coronária Percutânea; Aterosclerose; Diagnóstico por Imagem/métodos.

Correspondência: Maria Cristina Oliveira Izar •

Disciplina de Cardiologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-001, Vila Clementino, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: mcoizar@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220732>

Referências

1. Pinheiro LFM, Carzon S, Mariani Jr J, Prado CFA, Caixeta AM, Almeida BO, Lemos PA. Inflammatory Phenotype by OCT Coronary Imaging: Specific Features Among De Novo Lesions, In-Stent Neointima, and In-Stent Neo-Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(6):931-937.
2. Fonseca FA, Izar MC, Fuster V, Gallo R, Padurean A, Fallon FT, et al. Chronic endothelial dysfunction after oversized coronary balloon angioplasty in pigs: a 12-week follow-up of coronary reactivity in vivo and in vitro. *Atherosclerosis* 2001;154(1):61-9. DOI: 10.1016/s0021-9150(00)00458-5
3. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(23):2051-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.909
4. Giustino G, Colombo A, Camaj A, Yasumura K, Mehran R, Stone GW, et al. Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(4):348-72. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.05.017
5. Hilgendorf I, Gerhardt LM, Tan TC, Winter C, Holderried TA, Chousterman BG, et al. Ly-6Chigh monocytes depend on Nr4a1 to balance both inflammatory and reparative phases in the infarcted myocardium. *Circ Res.* 2014;114(10):1611-22. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303204
6. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbato R, Robbins CS, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature.* 2012;487(7407):325-9. DOI: 10.1038/nature11260
7. Fonseca FA, Izar MC. Role of Inflammation in Cardiac Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol.* 2022;13:927163. DOI: 10.3389/fphys.2022.927163
8. Farsky PS, Hirata MH, Arnoni RT, Almeida AFS, Issa M, Lima PHO. Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):134-41. DOI: 10.5935/abc.20180119
9. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
10. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(12):1608-17. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.012
11. Dawson LP, Lum M, Nerleker N, Nicholls SJ, Layland J. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jan 4;79(1):66-82. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.10.035
12. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(7):1308-21. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002
13. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(18):1771-81. DOI: 10.1001/jama.2022.5218
14. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JC, Chang WH, Ballantyne C, et al. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
15. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J.* 2020;41(42):4092-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914



Wolff-Parkinson-White Apresentado como QRS Alternante e Outros Diagnósticos Diferenciais em uma Grande Coorte de Triagem de ECG Pré-Participação

Wolff-Parkinson-White Presenting as QRS Alternans and Other Differential Diagnoses in a Large Pre-Participation ECG Screening Cohort

Daniel Y. Z. Lim,¹ Wilbert H. H. Ho,¹ Luokai Wang,^{2,3} Wee Kiat Ang,¹ Nishanth Thiagarajan,¹ Gerald GR Sng,¹ Hankun Wang,¹ Wesley TW Loo,¹ Lim Huai Yang,¹ Weien Chow,² Terrance J Chua,³ Tee Joo Yeo,^{1,4,5} Paul Lim,^{1,3} Thuan Tee Daniel Chong^{1,3}

Medical Classification Centre, Central Manpower Base, Singapore Armed Forces,¹ Singapura

HQ Medical Corps, Singapore Armed Forces,² Singapura

Department of Cardiology, National Heart Centre Singapore,³ Singapura

Department of Cardiology, National University Heart Centre Singapore,⁴ Singapura

University Medicine Cluster, National University Health System,⁵ Singapura

Resumo

Fundamento: A síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) é uma condição pró-arrítmica que pode exigir restrição de atividades extenuantes e é caracterizada por sinais de ECG, incluindo ondas delta. Observamos casos de padrões intermitentes de WPW apresentando-se como QRS alternante ('WPW alternante') em uma grande coorte de triagem de ECG pré-participação de homens jovens que se candidataram ao recrutamento militar.

Objetivos: Nosso objetivo foi determinar o padrão de WPW alternante, as características do caso e a prevalência de outros diagnósticos diferenciais relevantes apresentando-se como alternância de QRS em um ambiente de pré-participação.

Métodos: Cento e vinte e cinco mil cento e cinquenta e oito recrutas militares do sexo masculino prospectivos foram revisados de janeiro de 2016 a dezembro de 2019. Uma revisão de prontuários médicos eletrônicos identificou casos de WPW alternante e padrões ou síndrome de WPW. A revisão de prontuários médicos eletrônicos identificou casos de diagnósticos diferenciais relevantes que podem causar alternância de QRS.

Resultados: Quatro indivíduos (2,2%) apresentaram WPW alternante em 184 indivíduos com diagnóstico final de padrão ou síndrome de WPW. Dois desses indivíduos manifestaram sintomas ou achados eletrocardiográficos compatíveis com taquicardia supraventricular. A prevalência geral de WPW alternante foi de 0,003%, e a prevalência de WPW foi de 0,147%. As WPW alternantes representaram 8,7% dos indivíduos com QRS alternantes, e QRS alternantes tiveram prevalência de 0,037% em toda a população.

Conclusões: A WPW alternante é uma variante da WPW intermitente, que compreendeu 2,2% dos casos de WPW em nossa coorte de triagem pré-participação. Não indica necessariamente um baixo risco de taquicardia supraventricular. Deve ser reconhecido na triagem de ECG e distinguido de outras patologias que também apresentam QRS alternantes.

Palavras-chave: Síndrome de Wolf-Parkinson-White; Síndrome do Complexo PR curto-QRS normal; Pré-Excitação Tipo Mahaim; Eletrocardiografia/métodos; Eletrocardiografia/diagnóstico.

Abstract

Background: Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome is a proarrhythmic condition that may require restriction from strenuous activities and is characterized by ECG signs, including delta waves. We observed cases of intermittent WPW patterns presenting as QRS alternans ('WPW alternans') in a large pre-participation ECG screening cohort of young men reporting for military conscription.

Objectives: We aimed to determine the WPW alternans pattern, case characteristics, and the prevalence of other relevant differential diagnoses presenting as QRS alternans in a pre-participation setting.

Methods: One hundred twenty-five thousand one hundred fifty-eight prospective male military recruits were reviewed from January 2016 to December 2019. A review of electronic medical records identified cases of WPW alternans and WPW patterns or syndrome. Reviewing electronic medical records identified cases of relevant differential diagnoses that might cause QRS alternans.

Correspondência: Daniel YZ Lim •

Singapore Health Service - Outram Road Singapore Singapore Singapore 168751 Singapura

E-mail: daniel.lim@mohh.com.sg

Artigo recebido em 03/02/2022, revisado em 12/05/2022, aceito em 10/08/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220081>

Results: Four individuals (2.2%) had WPW alternans out of 184 individuals with a final diagnosis of WPW pattern or syndrome. Two of these individuals manifested symptoms or ECG findings consistent with supraventricular tachycardia. The overall prevalence of WPW alternans was 0.003%, and the prevalence of WPW was 0.147%. WPW alternans represented 8.7% of individuals presenting with QRS alternans, and QRS alternans had a prevalence of 0.037% in the entire population.

Conclusions: WPW alternans is a variant of intermittent WPW, which comprised 2.2% of WPW cases in our pre-participation screening cohort. It does not necessarily indicate a low risk for supraventricular tachycardia. It must be recognized at ECG screening and distinguished from other pathologies that also present with QRS alternans.

Keywords: Wolff-Parkinson-White Syndrome; Lown – Ganong – Levine Syndrome; Pre-Excitation, Mahaim-Type; Electrocardiography/methods; Electrocardiography/diagnosis.

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

Introdução

A avaliação física pré-participação antes de atividades extenuantes, como esportes, pode permitir a detecção de condições médicas potencialmente desqualificantes, como anormalidades cardíacas graves. A triagem eletrocardiográfica (ECG) é uma das modalidades utilizadas nessas avaliações para detectar condições pró-arrítmicas. É recomendado por várias sociedades profissionais e diretrizes,¹⁻³ com critérios de interpretação, incluindo os critérios⁴ da European Society of Cardiology (ESC) 2010, Seattle Criteria,⁵ Refined Criteria,⁶ e, mais recentemente, os Critérios Internacionais para interpretação de ECG em Atletas.⁷

Wolff-Parkinson-White (WPW) é uma condição potencialmente pró-arrítmica que pode ser detectada na triagem de ECG. A anormalidade subjacente é uma via acessória que permite a condução dos átrios para os ventrículos, contornando o nó atrioventricular. Essa pré-excitação se manifesta como ondas delta, intervalo PR curto, intervalo QRS prolongado e anormalidades de repolarização no ECG. O padrão WPW no ECG em combinação com taquiarritmia sintomática constitui a síndrome WPW. Indivíduos com WPW requerem revisão e estratificação de risco antes de participar de atividades extenuantes. O padrão WPW convencional é prontamente reconhecível pela pré-excitação em cada batimento, mas raramente pode apresentar pré-excitação intermitente em batimentos alternados (ou seja, com QRS alternante, definido pela alternância de amplitude, morfologia ou duração do complexo QRS). Esse fenômeno pode dificultar o reconhecimento, existindo apenas relatos de casos isolados do fenômeno 'WPW alternante' na literatura.⁸⁻¹⁰ Esses casos foram identificados esporadicamente, em vez de coletados sistematicamente.

A alternância WPW também deve ser distinguida de outras etiologias de alternância QRS. Em situações de emergência, um diagnóstico diferencial chave que é classicamente descrito é o tamponamento pericárdico (onde há QRS alternante devido à oscilação mecânica do ápice cardíaco em vez da patologia das vias de condução intrínsecas). Outras situações em que o QRS alternante pode ocorrer em ritmos não estimulados incluem pausa sinusal intermitente/bloqueio de saída com escape ventricular ou escape juncional com bloqueio de ramo (BR), BR intermitente em batimentos alternados, bigeminismo atrial com condução aberrante e bigeminismo ventricular. Também pode ocorrer durante taquiarritmias,

como taquicardia ventricular bidirecional e taquicardia supraventricular em altas frequências (por exemplo, taquicardia por reentrada atrioventricular).

Nenhuma literatura examinou sistematicamente a prevalência de WPW alternante ou QRS alternante em um ambiente de pré-participação, não emergencial. No entanto, continua sendo necessário que os médicos que realizam a triagem de ECG reconheçam corretamente WPW alternante como uma forma de WPW, distingam-no de outras causas de QRS alternante e, a partir daí, determinem se a causa subjacente justifica a exclusão da participação.

As Forças Armadas de Cingapura realizaram triagem universal de ECG pré-participação antes do alistamento militar para todos os jovens cingapurianos do sexo masculino para determinar a aptidão cardíaca.¹¹⁻¹³ Nosso objetivo principal foi determinar sistematicamente a prevalência do padrão WPW alternante e as características relevantes do caso neste cenário de pré-participação, não emergencial. Nosso objetivo secundário foi determinar sistematicamente a prevalência de outros diagnósticos diferenciais relevantes apresentando-se como QRS alternante no mesmo cenário.

Métodos

Cento e vinte e cinco mil cento e cinquenta e oito recrutas militares do sexo masculino em potencial foram revisados de janeiro de 2016 a dezembro de 2019 como parte de sua determinação de aptidão para se alistar no serviço militar. Todos os indivíduos compareceram ao mesmo serviço centralizado e realizaram ECG de 12 derivações em decúbito dorsal. Os ECGs foram informados por médicos treinados usando um algoritmo padronizado baseado nos Critérios Internacionais.⁷

Durante este período, observamos quatro casos de WPW alternante no ECG apresentado. Revisamos as referências eletrônicas ao centro terciário nacional de cardiologia para suspeita de padrões de ECG de WPW e os registros médicos eletrônicos dos 184 indivíduos que receberam um novo padrão de WPW ou diagnóstico de síndrome. Não foram identificados outros casos de alternância WPW. Separadamente, identificamos 34 indivíduos que haviam sido diagnosticados com WPW antes de participar da triagem pré-participação. Esses casos foram excluídos de nossa análise porque seus ECGs não estavam disponíveis. Esses 34 indivíduos tiveram ECGs repetidos em nosso centro de triagem, dos quais nenhum apresentou WPW alternante.

Artigo Original

Concomitantemente, identificamos indivíduos com QRS alternante de outras etiologias. Determinamos isso por dois meios: primeiro, por uma revisão da documentação de texto feita para a interpretação clínica do ECG; segundo, por uma revisão dos códigos diagnósticos para arritmias cardíacas e tamponamento pericárdico. Com o primeiro método, empregamos uma pesquisa por palavra-chave e uma revisão manual do gráfico de toda a documentação. Os termos de pesquisa para as várias condições estão listados no Apêndice 1 e são baseados no vocabulário padronizado de interpretação de ECG de nossas instalações. Extraímos os prontuários eletrônicos de indivíduos com os códigos de diagnóstico relevantes com o segundo método. Isso garantiu a identificação exhaustiva de indivíduos com morfologia QRS alternante. Todos os indivíduos identificados com WPW alternantes e QRS alternantes tiveram seus ECG revisados manualmente.¹⁴

A aprovação para coleta e uso de dados foi concedida pelo Comitê Médico Conjunto das Forças Armadas de Cingapura e a aprovação ética foi obtida do conselho de revisão institucional local.

Análise estatística

Adotou-se uma abordagem descritiva, calculando a prevalência de WPW alternante na população geral e indivíduos com WPW. Também calculamos a prevalência de QRS alternante na população geral e os diagnósticos individuais causadores de QRS alternante. A análise quantitativa foi feita usando Excel (Microsoft 365 Apps). Os detalhes de casos de indivíduos com WPW alternante são apresentados qualitativamente.

Resultados

Quatro indivíduos (2,2%) apresentaram WPW alternante em 184 indivíduos com diagnóstico final de padrão ou síndrome de WPW. Em toda a coorte de triagem, a prevalência de WPW alternante foi de 0,003% e a prevalência de WPW foi de 0,147%.

Também identificamos outros 42 indivíduos com morfologia de QRS alternante a partir de revisão de prontuários na triagem de ECG. Este incluiu 1 indivíduo com BR intermitente em batimentos alternados, 9 indivíduos com bigeminismo atrial e 32 com bigeminismo ventricular. Nenhum indivíduo apresentou bloqueio/pausa sinusal intermitente com escape ventricular, escape juncional com BR ou taquicardia ventricular ao apresentar ECG. Nenhum indivíduo em nossa coorte teve diagnóstico ativo de tamponamento pericárdico no momento da triagem. No geral, os WPW alternantes representaram 8,7% dos indivíduos que apresentavam QRS alternantes, e os QRS alternantes tiveram uma prevalência de 0,037% em toda a população de triagem de ECG. Todos os indivíduos identificados não tinham doença cardíaca pré-existente. Essas descobertas são resumidas por meio de um diagrama de fluxo na Figura 1.

Apresentamos na Tabela 1 os detalhes do caso dos quatro indivíduos com WPW alternantes. No momento da redação deste artigo, nenhum dos indivíduos havia consentido em estudos eletrofisiológicos invasivos e nenhum havia sofrido morte súbita cardíaca. Todos foram aconselhados a não se envolverem em atividades fisicamente extenuantes.

Discussão

A triagem de ECG pré-participação eficaz requer o reconhecimento de padrões anormais, incluindo apresentações

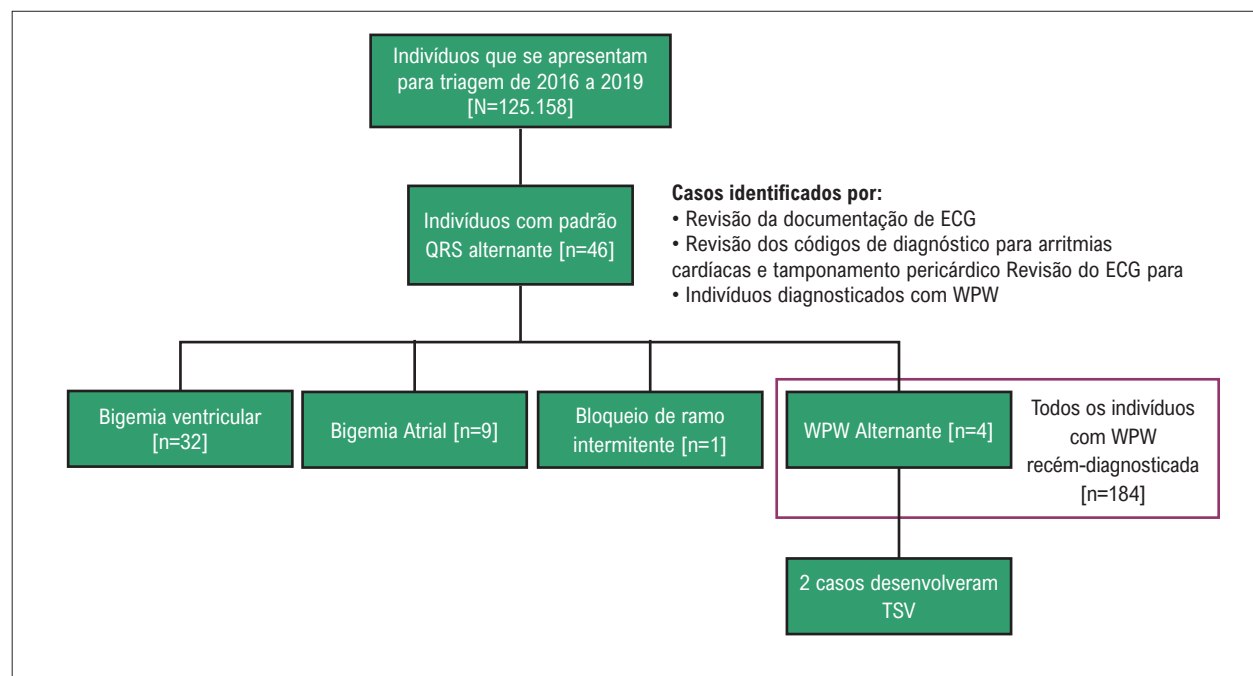


Figura 1 – Fluxograma dos indivíduos incluídos no estudo. ECG: eletrocardiográfica; TSV: taquicardia supraventricular; WPW: Wolff-Parkinson-White..

Tabela 1 – Detalhes do caso WPW alternante

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
ECG na triagem	Por favor, consulte o Apêndice 2 para ECGs de cada caso			
Idade	19	19	18	18
Sintomas	Palpitações Sem síncope	Palpitações Sem síncope	Palpitações Sem síncope	Sem sintomas
	Sim	Sim		
Presença de taquicardia supraventricular	Teve palpitações consideradas clinicamente compatíveis com taquicardia supraventricular	Desenvolveu taquicardia RP longo durante a consulta – diagnosticada como taquicardia atrial	Não	Não
Teste de esforço em esteira	Pré-excitado com pré-excitação intermitente	Pré-excitado com perda de pré-excitação na FC máxima de 194 bpm	Pré-excitado sem perda súbita de pré-excitação	Normal
Ecocardiograma 2D	Normal	Normal	Normal	Não realizada
Outras investigações	Holter 24 horas: pré-excitação intermitente	Nada	Holter 24 horas: pré-excitação intermitente	Nada

ECG: eletrocardiográfica; FC: frequência cardíaca. RP: intervalo de onda R para P.

incomuns de anormalidades de ECG. Nossa casuística de quatro indivíduos com WPW alternantes mostrou prevalência de 2,2% entre os casos de WPW e 0,003% em toda a coorte. Até onde sabemos, esta é a maior série de casos de WPW alternantes na literatura e o único estudo que determinou sistematicamente sua prevalência. Isso sugere que WPW alternante pode não ser tão raro quanto sua escassez na literatura existente sugere.

A WPW alternante é uma forma de pré-excitação intermitente, convencionalmente pensada para conferir menor risco de taquicardia supraventricular.¹⁵ Não observamos isso em nossa série de casos - na verdade, o caso 2 desenvolveu episódios de taquicardia supraventricular (TSV) durante a consulta de triagem. Foi cardiovertido com manobras vagais e encaminhado de emergência ao centro terciário nacional de cardiologia. O caso 4 apresentou palpitações recorrentes que o cardiologista responsável considerou compatíveis com TSV paroxística. Evidência de Escudero et al.,¹⁵ em um recente estudo de WPW multicêntrico pediátrico¹⁶ sugere que a pré-excitação intermitente não é totalmente isenta de risco, e esses indivíduos ainda podem ter vias acessórias subjacentes com alto risco de desenvolver TSV. Portanto, é importante que o padrão WPW alternante seja adequadamente reconhecido no momento da triagem de ECG e não seja erroneamente considerado benigno. Deve ser concedido o mesmo tratamento que qualquer outro caso de WPW.

O reconhecimento de WPW alternante pode ser confundido por outras patologias que apresentam o padrão QRS alternante. Como esperado de uma coorte jovem, pré-participação, não emergencial, não foram diagnosticados casos de patologias agudas graves, como taquicardia ventricular bidirecional ou tamponamento cardíaco. O bigeminismo ventricular foi a patologia alternativa mais comum, seguido pelo bigeminismo atrial e BR intermitente em batimentos alternados. Exemplos de ECGs de tais condições coletadas de indivíduos nesta arte de coorte incluídos no Apêndice 3.

A única maneira de distinguir WPW dessas outras patologias é examinar cuidadosamente o ECG para ondas delta. Como tal, os médicos examinadores devem estar atentos a esses outros diagnósticos diferenciais e considerar ECGs seriados para elicitacão adicional de ondas delta.

A principal força do nosso estudo é que foi uma pesquisa abrangente, em toda a população, realizada ao longo de vários anos. É o primeiro estudo a examinar sistematicamente a epidemiologia do padrão WPW alternante no cenário de triagem de ECG e a documentar a epidemiologia de importantes diagnósticos diferenciais que também podem se apresentar com QRS alternante. Isso ajudará os médicos que realizam a triagem de ECG a chegar a um diagnóstico diferencial relevante para o sinal visualmente marcante de QRS alternante, pois as patologias observadas não são as mesmas descritas em configurações de emergência.

Nosso estudo tem algumas limitações importantes. Primeiro, os ECGs do estudo foram revisados por diferentes médicos, e a equipe do estudo não revisou pessoalmente todos os ECGs do banco de dados. Pode haver variação interindividual na interpretação do ECG entre os médicos. Em segundo lugar, notamos que a WPW não tem predileção por gênero em grupos etários pediátricos,¹⁷ mas é conhecida por ter uma predominância masculina em adultos.¹⁸ A prevalência relativa de nossa coorte de adolescentes do sexo masculino pode, portanto, não ser totalmente generalizável para indivíduos do sexo feminino. No entanto, o reconhecimento correto do sinal de ECG alternante e WPW alternante ainda seria importante para indivíduos do sexo feminino submetidos à triagem de ECG. Terceiro, não podemos confirmar nenhum mecanismo eletrofisiológico específico de WPW alternante, pois nenhum dos indivíduos identificados consentiu em um estudo eletrofisiológico invasivo. Finalmente, não podemos comentar sobre o risco de morte súbita cardíaca em longo prazo para os indivíduos com WPW ou WPW alternantes neste estudo, uma vez que os indivíduos examinados tinham

Artigo Original

sido diagnosticados apenas nos últimos anos. Estudos futuros podem incluir um acompanhamento prolongado desses indivíduos para melhor verificar seu risco de morte súbita cardíaca.

Conclusão

WPW alternante é uma apresentação variante de WPW intermitente, que ocorreu em 2,2% dos casos de WPW em uma coorte de triagem pré-participação. Não indica necessariamente um baixo risco de taquicardia supraventricular. Portanto, deve ser reconhecida na triagem de ECG e distinguido de outras patologias que também apresentam QRS alternante. Nos diagnósticos diferenciais comuns de QRS alternante observados em nossa pré-participação, a coorte não emergencial incluiu bigeminismo ventricular, bigeminismo atrial e BR intermitente em batimentos alternados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lim DYZ, Ho WHH; Obtenção de dados: Lim DYZ, Ho WHH, Ang WK, Thiagarajan N, Sng GSR, Wang H, Loo WTW; Análise e interpretação dos dados: Lim DYZ, Ho WHH, Wang L; Análise estatística: Lim DYZ; Redação do manuscrito: Lim DYZ, Ho

WHH, Ang WK, Thiagarajan N; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Wang L, Sng GSR, Wang H, Loo WTW, Yang LH, Chow W, Chua TJ, Yeo TJ, Lim P, Chong TTD.

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 SingHealth Centralised IRB sob o número de protocolo 2015/3095. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, Biffi A, Borjesson M, Terradellas JB, et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APhRS, HRS, and SOLAECE. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(1):41-69. doi: 10.1177/2047487316676042.
2. Ghorayeb N, Costa RV, Castro I, Daher DJ, Oliveira Filho JA, Oliveira N. Guidelines on exercise and sports cardiology from the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian Society of Sports Medicine. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1 Suppl 2):1-41. PMID 23568146
3. Ghorayeb N, Stein R, Daher DJ, Silveira AD, Ritt LEF, Santos DFP, et al. The Brazilian Society of Cardiology and Brazilian Society of Exercise and Sports Medicine Updated Guidelines for Sports and Exercise Cardiology – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(3): 326–68. doi:10.5935/abc.20190048
4. Corrado D, Pelliccia A, Sanjay HH, Sharma S, Link M, Basso C, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J.* 2010; 31(2): 243–59. doi: 10.1093/eurheartj/ehp473.
5. Drezner J A, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Fischbach P, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle criteria'. *Br J Sports Med.* 2013; 47(3), 122–4. doi: 10.1136/bjsports-2012-092067.
6. Sheikh N, Ghani S, Zaidi A, Gati S, Adami PE, et al. Comparison of Electrocardiographic Criteria for the Detection of Cardiac Abnormalities in Elite Black and White Athletes. *Circulation.* 2014;129(16):1637-49. doi: 10.1161/circulationaha.113.006179
7. Drezner J A, Sharma S, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. *Br J Sports Med.* 2017;51(9):704-31. doi: 10.1136/bjsports-2016-097331.
8. Ortega-Carnicer J, Benezet-Penaranda J. Bradycardia-dependent block in the accessory pathway in a patient with alternans Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Electrocardiol.* 2016;39 (4):419–20. doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.09.002.
9. Khouzam R. Wolf-Parkinson-White alternans diagnosis unveiled by adenosine stress test. *J Electrocardiol.* 2010;43(2):144-5. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.08.027
10. Sammon M, Dawoo, A, Beaudoin S, Harrigan RA. An Unusual Case of Alternating Ventricular Morphology on the 12-Lead Electrocardiogram. *J Emerg Med.* 2017;52(3):348-53. doi:10.1016/j.jemermed.2016.08.027 .
11. Sia CH, Dalakoti M, Tan B, Lee EC, Shen X, Wang K, et al. A Population-wide study of electrocardiographic (ECG) norms and the effect of demographic and anthropometric factors on selected ECG characteristics in young, Southeast Asian males—results from the Singapore Armed Forces ECG (SAFE) study. *Ann Noninvas Electrocardiol.* 2019;24(3):2126-34. doi.org/10.1111/anec.12634
12. Ng CT, Ong H Y, Cheok C, Chua T S, Ching CK. Prevalence of electrocardiographic abnormalities in an unselected young male multi-ethnic South-East Asian population undergoing pre-participation cardiovascular screening: Results of the Singapore Armed Forces Electrocardiogram and Echocardiogram screeni. *Europace.* 2012;14(7):1018-24. doi.org/10.1093/europace/eur424
13. Ng CT, Chee TS, Ling LF, Lee YP, Ching CK, Chua TS, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy on an electrocardiogram-based pre-participation screening programme in a young male South-East Asian population: Results from the Singapore Armed Forces Electrocardiogram and Echocardiogram screening protocol. *Europace.* 2012;13(6):883-8. doi.org/10.1093/europace/eur051
14. Shen X, Tan BY, Sai CH, Lee JS, Dalakoti M, Wang K, et al. Prevalence of Brugada Syndrome in a Large Population of Young Singaporean Men. *Circulation.* 2020;141(2): 155-7. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043670
15. Klein GJ, Gulamhusein SS. Intermittent preexcitation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52(3):292-6. doi: 10.1016/0002-9149(83)90125-x.

16. Escudero CA, Ceresnak SR, Collins KK, Pass RH, Aziz PF, Blafox AO, et al. Loss of ventricular preexcitation during noninvasive testing does not exclude high-risk accessory pathways: a multicenter study of WPW in children. *Heart Rhythm*.2020; 17(10):1729-37. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.035
17. Hae JJJ, Ju HY, Hyun MC, Lee SB, Kim YH. Wolff-Parkinson-White syndrome in young people, from childhood to young adulthood: relationships between age and clinical and electrophysiological findings. *Korean J Pediatr*.2011; 54(12): 507–11. doi:10.3345/kyp.2011.54.12.507
18. Liu S, Yuan S, Hertervig E, Kongstad O, Olsson SB. Gender and Atrioventricular Conduction Properties of Individuals With Symptomatic Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia and Wolff-Parkinson-White Syndrome. *J Electrocardiol*.2001; 34(4): 295-301. doi: 10.1054/jelc.2001.26316.

***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

A Relação entre Compartimentos de Volume Extracelular e Matriz Metaloproteínase 2 na Remodelação do Ventrículo Esquerdo após o Infarto do Miocárdio

The Relationship between Extracellular Volume Compartments and Matrix Metalloproteinases-2 in Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction

Ferhat Eyyupkoca,¹ Nilnur Eyerci,² Mehmet Sait Altintas,³ Mehmet Ali Felekoglu,⁴ Halil Ibrahim Biter,⁵ Siho Hidayet,⁶ Serkan Sivri,⁷ Bekir Demirtas,⁸ Omer Faruk Ates⁹

Departamento de Cardiologia, Dr. Nafiz Korez Sincan State Hospital,¹ Ankara – Turquia

Departamento de Biologia Médica, Kafkas University Faculty of Medicine,² Kars – Turquia

Departamento de Cardiologia, Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital,³ Istanbul – Turquia

Departamento de Cardiologia, Atakent Hospital,⁴ Yalova – Turquia

Departamento de Cardiologia, Istanbul Haseki Training And Research Hospital,⁵ Istanbul – Turquia

Departamento de Cardiologia, Inonu University Faculty of Medicine,⁶ Malatya – Turquia

Departamento de Cardiologia, Kirsehir State Hospital,⁷ Kirsehir – Turquia

Departamento de Cardiologia, Cankiri State Hospital,⁸ Cankiri – Turquia

Departamento de Cardiologia, Sakarya University Faculty of Medicine,⁹ Sakarya – Turquia

Resumo

Fundamento: As matrizes metaloproteínases (MMPs) podem afetar o volume extracelular (VEC) e seus compartimentos, e isso pode oferecer informações mais detalhadas sobre o mecanismo de remodelação adversa (RA) do ventrículo esquerdo (VE) após o infarto agudo do miocárdio (IM).

Objetivos: Investigar o papel que as alterações (Δ) nos compartimentos de VEC (volume matriz (MVi) e volume celular (CVi)) desempenham no desenvolvimento de RA após o IM, e sua relação com as expressões de MMP-2.

Métodos: Um total de noventa e dois pacientes com primeiro IM passaram por exames de imagens por ressonância magnética cardiovascular 3 Tesla realizados 2 semanas (linha de base) e 6 meses após o IM. Medimos o mapeamento T1 com sequências MOLLI. O VEC foi obtido após o realce pelo gadolínio. O VEC e a massa do VE foram usados para calcular o MVi e o CVi. A RA foi definida como um aumento de $\geq 12\%$ no volume diastólico final do VE em 6 meses. As MMPs foram medidas usando-se um sistema de imunoensaio multiplex em grânulos no primeiro dia (linha de base) e 2 semanas após o IM. Um P valor $<0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados: Os níveis de linha de base de MVi média e VEC médio foram mais altos no grupo com RA em comparação com o grupo sem RA ($42,9 \pm 6,4$ vs. $39,3 \pm 8,2\%$, $p = 0,037$; $65,2 \pm 13,7$ vs. $56,7 \pm 14,7$ mL/m², $p = 0,010$; respectivamente). Os níveis de CVi eram semelhantes entre os grupos. Foi encontrada uma correlação positiva entre os níveis de linha de base de MMP-2 e os níveis de linha de base de VEC ($r = 0,535$, $p < 0,001$) e MVi ($r = 0,549$, $p < 0,001$). O aumento dos níveis de Δ MVi foi um preditor independente da RA (RC=1,03, $p = 0,010$). O Δ MVi teve um desempenho diagnóstico superior quando comparado ao Δ VEC na previsão do (Δ AUC: $0,215 \pm 0,07$, $p < 0,001$).

Conclusão: Níveis altos de MVi estão associados à RA, e o Δ MVi foi um preditor independente de RA. Isso pode estar associado à liberação de MMP-2 devido ao aumento da resposta inflamatória.

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio/metabolismo; Remodelação Ventricular Esquerda; Miofibroblastos/citologia; Metaloproteínase da Matriz; Mapeamento T1.

Abstract

Background: Matrix metalloproteinases (MMPs) can affect myocardial extracellular volume (ECV) and its compartments, and this can provide more detailed information about the mechanism of adverse left ventricular (LV) remodeling (AR) after acute myocardial infarction (MI).

Correspondência: Ferhat Eyyupkoca •

Dr Nafiz Korez Sincan State Hospital – Osmanli district, metropolitan street, Ankara, 06940 – Turquia

E-mail: eyupkocaferhat@gmail.com

Artigo recebido em 25/01/2022, revisado em 15/06/2022, aceito em 01/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220061>

Objectives: To investigate the role of changes (Δ) in ECV compartments (matrix volume (MVi) and cell volume (CVi)) in the development of AR after MI, and their relationship with MMP-2 expressions.

Methods: Ninety-two first MI patients who underwent 3 Tesla cardiovascular magnetic resonance imaging performed 2 weeks (baseline) and 6 months post-MI. We measured T1 mapping with MOLLI sequences. ECV was performed post-gadolinium enhancement. ECV and LV mass were used to calculate MVi and CVi. AR was defined as an increase of $\geq 12\%$ in LV end-diastolic volume in 6 months. MMPs were measured using a bead-based multiplex immunoassay system at first day (baseline) and 2 weeks post-MI. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: Mean ECV and mean MVi baseline levels were higher in AR group compared to without AR group (42.9 ± 6.4 vs $39.3 \pm 8.2\%$, $p = 0.037$; 65.2 ± 13.7 vs 56.7 ± 14.7 mL/m², $p = 0.010$; respectively). CVi levels was similar between groups. A positive correlation was found between baseline levels of MMP-2 and baseline levels of ECV ($r = 0.535$, $p < 0.001$) and MVi ($r = 0.549$, $p < 0.001$). Increased Δ MVi levels was independently predictor of AR (OR=1.03, $p = 0.010$). Δ MVi had superior diagnostic performance compared to Δ ECV in predicting AR (Δ AUC: 0.215 ± 0.07 , $p < 0.001$).

Conclusion: High MVi levels are associated with AR, and Δ MVi was independently predictor of AR. This may be associated with MMP-2 release due to increased inflammatory response.

Keywords: Myocardial Infarction/metabolism; Ventricular Remodeling; Myofibroblasts/cytology; Matrix Metaloproteinase; T1 Mapping/cytology.

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

Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IM) inicia uma resposta inflamatória envolvendo a interação da matriz extracelular (MEC) e a ativação neuro-humoral e, depois disso, avança com aumento de fibroblastos.¹ Fibroblastos produzem as proteínas estruturais da MEC e podem causar tempestades de citocina e produção excessiva de matriz metaloproteinases (MMPs) em respostas inflamatórias extremas.² Esses fatores contribuem para a produção e o acúmulo das proteínas de MEC em excesso, causando um efeito mal adaptativo nas propriedades estruturais e funcionais do coração e resultando em remodelação adversa (RA) do ventrículo esquerdo (VE).³

O processo de desenvolvimento da RA está associado à expansão da matriz intersticial e alterações dinâmicas na rede da MEC.⁴ O espaço extracelular aumenta quando o miocárdio saudável é substituído por fibrose ou tecido cicatricial.⁵ O aumento da MEC é convertido em valores quantitativos por meio dos valores de T1 e da fração do volume extracelular (VEC) avaliados pelo mapeamento T1 e por imagens por ressonância magnética cardiovascular (IRMC).⁶ Além disso, os índices derivados do VEC e do volume miocárdico (volume de matriz do VE e volume celular) permitem a avaliação da reversibilidade das alterações em compartimentos celulares e extracelulares.⁷ As MMPs, que são enzimas proteolíticas zinco-dependentes, têm um papel significativo na modulação da MEC e, portanto, têm significância prognóstica na remodelação do VE.⁸ Entretanto, não conseguimos encontrar nenhum estudo prévio avaliando a contribuição de alterações nos compartimentos celular e extracelular para o desenvolvimento de RA após IM e a relação dessas alterações e as MMPs. Portanto, neste estudo, o papel prognóstico (Δ) do mapeamento T1, incluindo o volume de matriz do VE e volume celular com desenvolvimento de RA em pacientes com primeiro IM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e sua relação com a MMP-2 foram investigados.

Materiais e métodos

População do estudo

A pesquisa foi realizada entre junho de 2015 e junho de 2018 como estudo prospectivo multicêntrico, de acordo com a Declaração de Helsinki, e foi aprovada pelo comitê de ética local (data/nº da decisão: 24.06.2013/106). O termo de consentimento por escrito foi obtido de todos os pacientes. Com base em estudos anteriores, a taxa de desenvolvimento de RA no 6º mês de acompanhamento após o IM foi considerada em 30% e o tamanho de amostra estimado foi de, no mínimo, 46 pacientes, com um valor alfa de 0,05 e poder de 0,80.

Foram avaliados 567 pacientes acima de 18 anos de idade que foram admitidos na emergência com diagnóstico de IAMCSST pela primeira vez e que passaram por intervenção coronária percutânea (ICPp). Detectou-se que 351 pacientes não atendiam aos critérios de inclusão e foram excluídos do estudo. Foram incluídos no estudo noventa e dois pacientes que passaram por ICPp nas 12 horas após o início da dor torácica e cujo mapeamento T1 foi avaliado por IRMC no 6º mês de acompanhamento após o IM (Figura 1). O diagnóstico de IAMCSST foi feito de acordo com a terceira definição universal de IM⁹ e o tratamento foi planejado de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) atualizadas mais recentemente.¹⁰

Os critérios de exclusão do estudo foram histórico anterior de doença arterial coronariana, admissão hospitalar tardia (>12 horas), choque cardiogênico (pressão arterial sistólica de ≤ 90 mmHg), necessidade de suporte hemodinâmico, histórico anterior de isquemia/infarto silencioso, doença inflamatória sistêmica ou doença autoimune, uso crônico de corticosteroide ou medicamento anti-inflamatório, gravidez/parto/amamentação nos últimos 3 meses, novo infarto do miocárdio após enxerto de bypass na artéria coronária emergencial ou eletivo depois de angiografia, ICPp malsucedido, medo de IRM e claustrofobia.

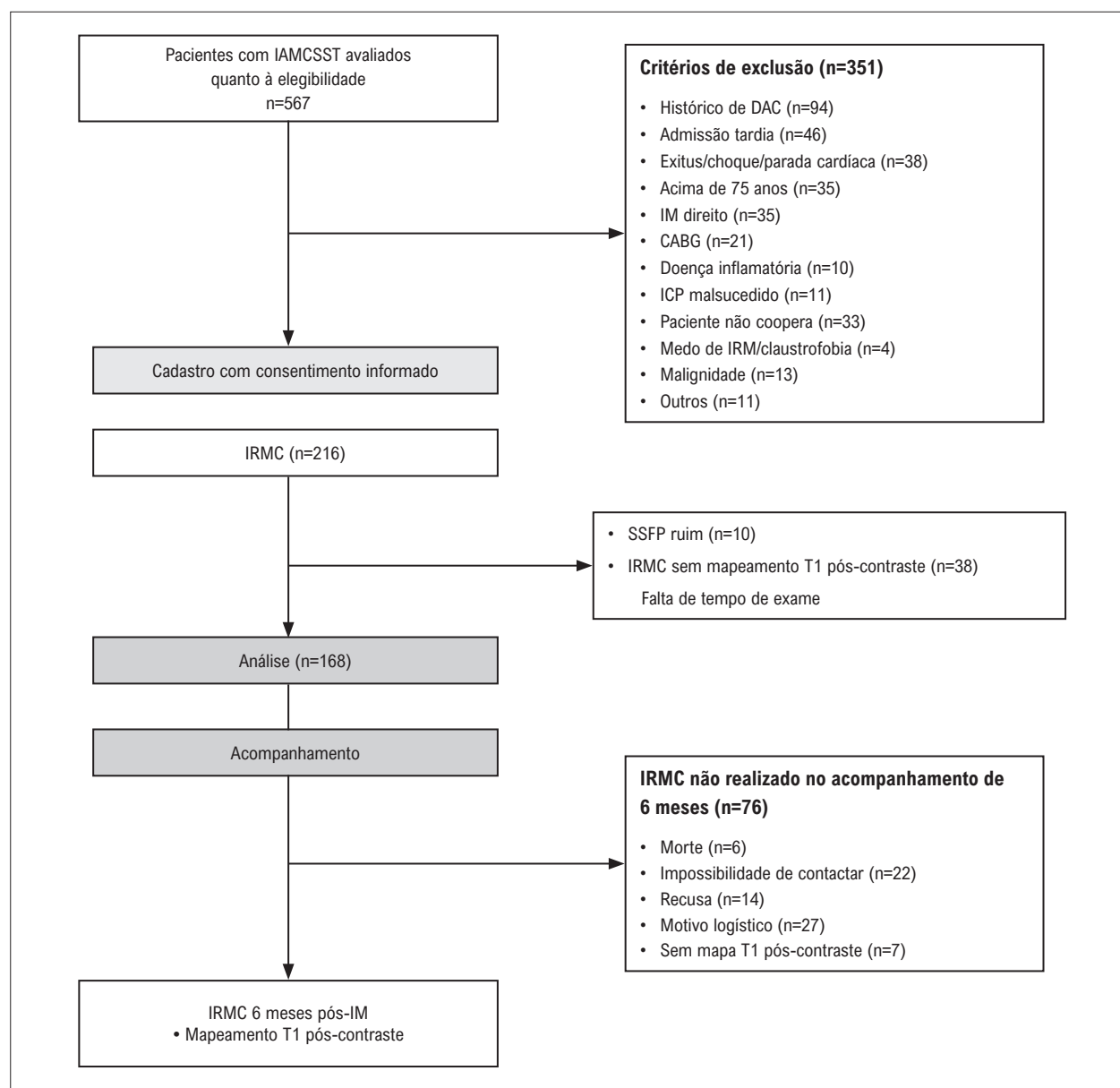


Figura 1 – Fluxograma do estudo de coorte. IRMC: imagens por ressonância magnética cardíaca; SSFP: precessão livre no estado estacionário; IAMCSST: IM com supradesnivelamento do segmento ST; IM: infarto do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; CABG: enxerto de bypass de artéria coronária; ICP: Intervenção coronária percutânea.

Protocolo do estudo

Todos os dados pertinentes foram registrados nos prontuários dos pacientes à medida que foram obtidos durante o acompanhamento, incluindo dados demográficos e dados sobre resultados clínicos, laboratoriais e radiológicos. O cálculo do escore do *Global Registry of Acute Cardiac Events Risk - GRACE* (Registro global do risco de eventos cardíacos agudos) foi utilizado com a calculadora oficial (www.gracescore.org). Durante o acompanhamento, os exames de IRMC foram realizados em todos os pacientes participantes 2 semanas (linha de base) e 6 meses após o IAMCSST usando os mesmos dispositivos (scanner Magnetom Skyra 3-T, Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemanha) em todos os centros

participantes. Os dados obtidos assim foram coletados para serem avaliados por um indivíduo com experiência considerável em interpretações de resultados de IRMC. As interpretações foram cegas, já que o indivíduo que as realizou não tinha conhecimento de dados específicos do paciente ou dos resultados relevantes. Para avaliar as MMPs, foram realizadas avaliações nesses pacientes no primeiro dia (linha de base) e 2 semanas após o IAMCSST. Os soros foram mantidos a uma temperatura de -80 °C até serem testados. Após a coleta do soro de amostras completas, os parâmetros relevantes foram quantificados pela mesma equipe de laboratório, usando o mesmo dispositivo em uma sessão única no Laboratório de tipagem histológica e Centro de diagnóstico genético do hospital relevante.

Exames laboratoriais

Amostras de sangue venoso foram obtidas no momento da admissão e centrifugadas a 1500 rpm por 10 minutos, e um hemograma completo (HMG) e parâmetros bioquímicos foram analisados. Os parâmetros do HMG foram medidos com um analisador hematológico Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japão) e as medições de hemoglobina foram realizadas pelo método fotométrico. O colesterol total foi medido pelo método enzimático colorimétrico homogêneo (autoanalisador Hitachi Modular P800, Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN, EUA) e os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram determinados pelo método de Friedewald.¹¹ Os níveis de troponina I cardíaca sérica (cTn-I) foram medidos em um analisador Dimension (Dade Behring Diagnostics, Amersfoort, Holanda) com um método de imunensaio enzimático de uma etapa baseado no princípio de sanduíche.

As medições de MMP-2 foram repetidas duas vezes. Soros previamente congelados foram descongelados em gelo e os valores de MMP-2 foram analisados em seguida com o auxílio de um sistema de imunensaio multiplex em grânulos (Bio-Plex Pro Human Inflammation Panel, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA). Para medir e quantificar o desenvolvimento de imunocomplexos de sanduíche selecionados, o sistema Bio-Plex MAGPIX System (Bio-Rad) foi aplicado aos conjuntos de grânulos relevantes. As concentrações finais de analitos foram determinadas com o auxílio do software Bio-Plex Manager v.5.0 (Bio-Rad). Amostras de sangue foram coletadas em momentos semelhantes para evitar o efeito do ritmo diário nas diferenças de expressão de marcadores inflamatórios. Portanto, 46 pacientes que tiveram suas coletas no período da manhã (8:00-12:00) foram examinados quanto a expressões de MMP-2.

Imagens por ressonância magnética cardíaca

No processo de obtenção de dados de IRMC, foi obtida uma única vista com 4 câmaras e seções de cine de eixo curto (espessura do segmento de 6 mm em intervalos de 10 mm), bem como uma única vista com 2 câmaras. Foram realizadas avaliações dos índices de função sistólica do VE com a aplicação de sequências de pulso rápido (turbo-FLASH) de eletrocardiograma retrospectivo com tempo de eco (TE) de 1,42 ms, tempo de repetição (TR) de 39 ms, ângulo de giro de 57° e dimensão do voxel de 1,67 × 1,67 × 6 mm. Os dados de IRMC obtidos dessa forma em seguida foram transferidos inteiramente para uma estação de trabalho. A partir daí, o volume sistólico final (VSF) do VE e o volume diastólico final (VDF) do VE foram determinados por um leitor, usando o software de imagem Siemens syngo.via VA30. Nesse processo, as bordas endoteliais das fases sistólica final e diastólica final de imagens de eixo curto, que incluíram o VE dentro de uma faixa de espaço da linha anular da mitral até o vértice, foram traçadas manualmente com exceção dos músculos papilares. Para imagens cine, a primeira fase foi considerada a fase diastólica final, e a fase sistólica final foi identificada visualmente com base na interrupção dos movimentos do VE para o interior.¹²

A dimensão do infarto foi calculada pela soma do volume de hiper-realce por segmento, e apresentado como porcentagem da massa total do VE.

A definição de RA foi aplicada à luz dos valores limítrofes de VDF-VE amplamente aceitos ($\Delta\text{VDF-VE} > 12\%$).¹³

Mapa T1

Mapas T1 foram obtidos antes e 15 minutos depois do processamento do contraste por gadolínio. Três segmentos axiais curtos (apical, médio e basal) foram considerados ao se obter o mapeamento T1 com aplicação de uma sequência de protótipo investigativo de recuperação de inversão de *look-locker* modificada (MOLLI) (Siemens Healthcare, Malvern, PA, EUA),^{14,15} juntamente com a incorporação de um algoritmo de registro automático, conforme detalhado em uma publicação anterior.¹⁶ No processo de aquisição de dados cardíacos de MOLLI T1, um total de 3 experimentos *look-locker* preparados para recuperação de inversão foram realizados de acordo com um único protocolo.¹⁴ Para as etapas descritas aqui, os parâmetros de IRMC aplicados incluíram uma largura de banda de ~1090 Hz/pixel, ângulo de giro de 35°, tempo de eco (TE) de 1,1 ms, T1 experimental inicial de 100 ms, incremento de TI de 80 ms, matriz de 192 × 124 pixels, resolução espacial de 2,2 × 1,8 × 8,0 mm, espessura do segmento de 8 mm, e tempo de digitalização de 17 batimentos cardíacos.

Medição do VEC

Regiões de interesse (ROI) foram obtidas do miocárdio remoto em uma localização a 180° da zona de infarto, da zona de infarto através de toda a área da lesão registrada, e do reservatório de sangue do VE. Essas ROI especificadas foram copiadas com a aplicação de mapas T1 antes e depois da administração de um agente de contraste. Nesse processo também foram aplicadas correções manuais para manter as margens de separação das interfaces de tecido. Os valores de VEC foram calculados com base nas razões de valores da área de infarto T1 relevantes previamente obtidas antes e depois da administração de agentes de contraste em cada ROI. Consequentemente, não foi necessário fazer registros entre mapas T1 para se obter os cálculos de VEC com precisão. A equação (1) foi usada aqui para VEC, em que $\lambda = \frac{\Delta R1_{\text{miocárdio}}}{\Delta R1_{\text{sangue}}}$, $\Delta R1 = R1_{\text{pós-contraste}} - R1_{\text{pré-contraste}}$ e $R1 = 1/T1$. O hematócrito (HCT) também foi avaliado enquanto esses exames estavam sendo realizados.

$$\text{VEC} = (1 - \text{HCT}) \times \lambda \quad (1)$$

O índice de volume de matriz foi calculado pelo produto do volume miocárdico do VE (massa do VE dividida pela gravidade específica do miocárdio [1,05 g/mL]) e VEC ou $(1 - \text{VEC})$ para índice de volume celular.¹⁷ Exemplos dessas medições de mapas T1, e VEC e compartimentos são apresentados na Figura 2.

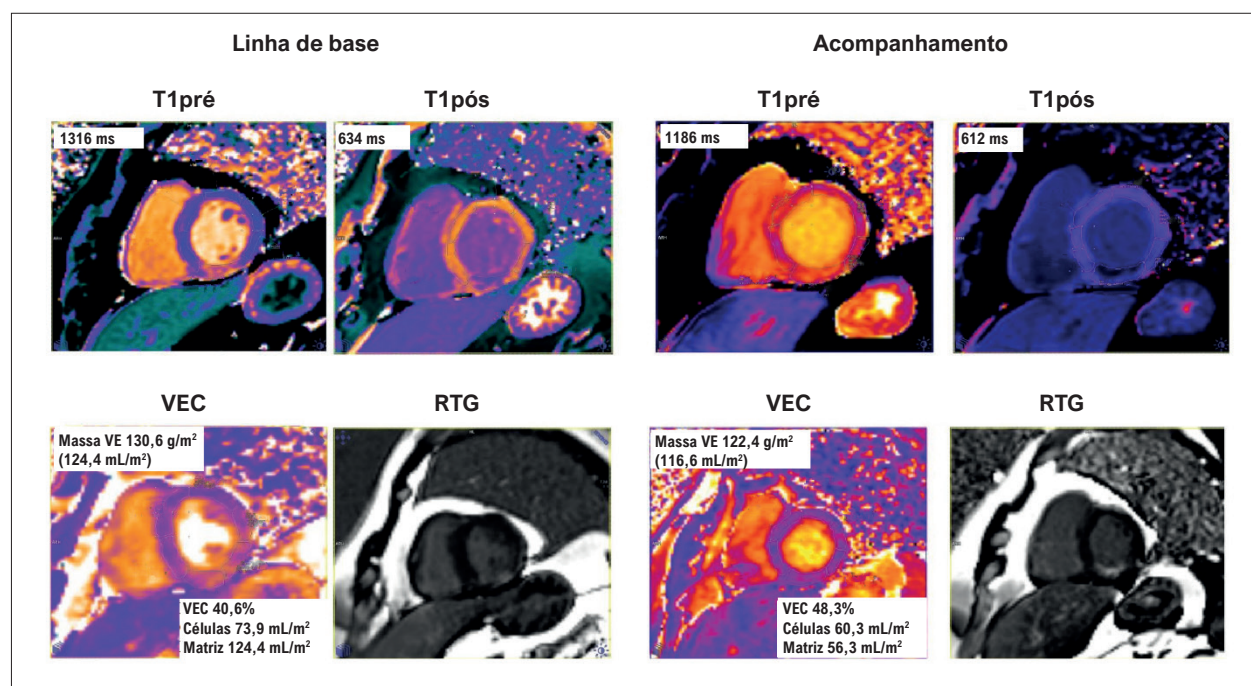


Figura 2 – Mapas de T1 e valores de VEC após períodos de IM. CVi: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; MVi: índice de volume de matriz; VE: ventrículo esquerdo.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como números e porcentagens, e as comparações entre os grupos foram realizadas usando-se os testes qui-quadrado, correção de Yates e Fisher. A distribuição normal das variáveis numéricas foi avaliada com os testes de Kolmogorov-Smirnov e os resultados com distribuição normal foram mostrados como média $\pm$ desvio padrão, enquanto os com distribuição não normal foram apresentados como mediana (faixa interquartil (FIQ)). Comparações entre os grupos de variáveis numéricas foram realizadas com os testes T de Student ou U de Mann-Whitney. A alteração nos parâmetros de IRMC entre 2 semanas e 6 meses foi avaliada com o teste T pareado ou o teste de Wilcoxon de acordo com a normalidade da distribuição. Para comparar os parâmetros de IRMC considerados, um modelo misto de medidas repetidas (MMRM) foi definido com o objetivo de comparar parâmetros de IRMC e níveis de MMP-2 entre os grupos no período pós-IM. Essa correlação entre variáveis numéricas foi testada pela análise de correlação de Spearman. Os efeitos na RA foram avaliados pela realização da análise de regressão logística univariada. Fatores de risco em potencial associados à RA ($p < 0,25$) foram incluídos nesses modelos de regressão logística multivariada.^{18,19} Nos modelos de regressão multivariada stepwise, fatores de risco potenciais e alterações nos parâmetros de IRMC de 2 semanas a 6 meses após o IM foram incluídos. A análise da curva de característica de operação do receptor (ROC) foi realizada para estabelecer uma discriminação diagnóstica dos parâmetros de mapeamento T1 da RA. O software IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) foi usado para todas as análises e $p < 0,05$ (*) foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados

Foram avaliados 567 pacientes que foram admitidos na emergência com diagnóstico de IAMCSST (média de idade: $56,7 \pm 15,2$ anos, 14,3% do sexo feminino). Foram incluídos na análise noventa e dois pacientes que atenderam aos critérios de exclusão e que foram avaliados por IRMC (média de idade: $54,1 \pm 9,0$ anos). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (90,2%) com um perfil de risco representativo de doença cardiovascular. As características demográficas, clínicas e de IRMC são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. A RA foi detectada em 32,6% ($n = 30$) de todos os pacientes 6 meses após o IM. A troponina I cardíaca mediana e os níveis medianos de proteína C reativa de alta sensibilidade foram mais altos no grupo com RA em comparação com o grupo sem RA. Não houve diferença significativa entre as características demográficas e outras características clínicas dos pacientes dos grupos com e sem RA (Tabela 1).

No período pós-IM agudo, os níveis médios de T1 do miocárdio da zona de infarto não foi significativamente diferente entre os grupos com e sem RA. Os níveis médios de VEC e MVi foram maiores no grupo com RA quando comparados aos do grupo sem RA. Aos 6 meses após o IM, os níveis médios de VEC e MVi eram mais altos no grupo com RA em comparação aos do grupo sem RA (Tabela 2).

As alterações dinâmicas do IRMC 6 meses após o IM foram resumidas na Tabela 3. Da mesma forma, houve uma redução semelhante nos valores de T1 nativos no miocárdio da zona de infarto após 6 meses nos grupos com e sem RA, enquanto houve um aumento maior nos níveis de VEC no grupo com RA. Os níveis de MVi

Tabela 1 – Achados demográficos e laboratoriais

Variáveis	Total população n=92	Remodelação adversa		p
		Sim n=30	Não n=62	
Achados demográficos				
Idade, anos	54,1±9,0	53,4±8,5	54,4±9,3	0,623
Sexo masculino, n(%)	83(90,2)	25(83,3)	58(93,5)	0,241
IMC, kg/m²	26,7±4,3	27,0±3,7	26,5±4,6	0,704
ASC, m²	1,9±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	0,997
Hipertensão, n (%)	40(43,5)	12(40,0)	28(45,2)	0,661
Diabetes, n (%)	27(29,3)	9(30,0)	18(29,0)	0,999
Dislipidemia, n (%)	24(26,1)	10(33,3)	14(22,6)	0,315
Tabagismo, n (%)	46(50,0)	19(63,3)	27(43,5)	0,113
Achados clínicos				
Frequência cardíaca, bpm	76,9±16,8	75,2±12,6	77,8±18,7	0,509
PAS, mm Hg	123±15,5	124,1±14,7	122,4±16,1	0,657
PAD, mm Hg	77,2±12,2	77,8±11,2	77,0±12,8	0,785
Tempo sintoma-balão, min	312,2±68,4	304,6±67,2	317,4±69,8	0,535
Tempo porta-balão, min	28,1±8,8	27,2±8,4	29,5±9,0	0,358
ARI, n(%)				
ADAE	67(72,8)	22(73,3)	45(72,6)	0,999
Cx	25(27,2)	8(26,7)	17(27,4)	
Escore GRACE	128,5±30,4	131,1±24,0	127,3±33,2	0,529
Fluxo TIMI pré-ICP, n(%)				
0	54(58,7)	18(60,0)	36(58,1)	0,848
1	15(16,3)	5(16,7)	10(16,1)	
2	2(17,5)	5(16,7)	12(19,4)	
3	6(6,5)	2(6,7)	4(6,5)	
Fluxo TIMI pós-ICP >2, n(%)	90(97,8)	29(96,7)	61(98,4)	0,999
Achados laboratoriais				
cTn-I, ng/L	46,4(37,7-57,8)	56,5(50,4-60,0)	41,7(35,5-48,0)	<0,001
Hemoglobina, g/dL	13,8±1,5	14,0±1,8	13,6±1,4	0,375
WBC, x10 ⁹ /L	12,3±3,3	12,4±3,2	12,2±3,4	0,829
Linfócitos, x10 ⁹ /L	2,3±0,8	2,2±0,8	2,4±0,8	0,149
Neutrófilos, x10 ⁹ /L	8,4±2,1	8,8±1,9	8,2±2,2	0,190
Monócitos, x10 ⁹ /L	0,7±0,2	0,8±0,2	0,7±0,2	0,884
Plaquetas, x10 ⁹ /L	301,7±60,7	318,6±54,0	293,5±62,5	0,062
Glicemia, mg/dL	112(75-140)	114(100-149)	107(83-139)	0,390
Colesterol total, mg/dL	197(160-220)	191(155-211)	200(164-240)	0,264
LDL, mg/dL	132(100-157)	119(101-144)	136(100-170)	0,261
HDL, mg/dL	41,3±9,2	41,7±9,5	41,1±9,1	0,781
Proteína C reativa, mg/L	24,2(13-31,3)	28,0(16-41,2)	18,3(11,7-26,3)	0,024
Tratamento após a alta, n(%)				
ECA/BRA	90(97,8)	30(100,0)	60(96,8)	0,816
Betabloqueadores	90(97,8)	29(96,7)	61(98,4)	0,999
Estatinas	91(98,9)	30(100,0)	61(98,4)	0,999

Variáveis numéricas são mostradas como média ± desvio padrão ou mediana (FIQ). Variáveis categóricas são expressas como números (%). ASC: área de superfície corporal; ECA: enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; IMC: índice de massa corporal; Cx: artéria circunflexa; PAD: pressão arterial diastólica; HDL: lipoproteína de alta densidade; ARI: artéria relacionada ao infarto; ADAE: artéria descendente anterior esquerda; LDL: lipoproteína de baixa densidade; ICP: intervenção coronária percutânea; PAS: pressão arterial sistólica; TIMI: trombólise no infarto do miocárdio.

Tabela 2 – Resultados da RMC no momento agudo e acompanhamento

Variáveis	Total população n=92	Remodelação adversa		p
		Sim n=30	Não n=62	
Segunda semana				
FEVE, %	46,8±9,6	46,5±9,6	47,0±9,6	0,818
VDF-VE, mL	155(130,1-172,5)	153(135-176,7)	157,6(129-170)	0,723
VSF-VE, mL	83,4(60,1-112,5)	93,5(70,7-128)	78,3(60-102)	0,207
MiVE, g/m²	144(130-165)	147(133-176)	143(128-162)	0,257
Dimensão do infarto, % do VE	15(11-22)	18(12-21)	15(10-21)	0,407
T1 nativo, ms				
Pré-contraste	1411,0±148,8	1421,2±162,8	1406,5±142,8	0,692
Pós-contraste	490,8±88,2	493,5±90,7	489,5±87,7	0,837
VEC, %	40,1±7,4	42,9±6,4	39,3±8,2	0,037
MVi, mL/m²	59,5±14,9	65,2±13,7	56,7±14,7	0,010
CVi, mL/m²	88,0±15,0	86,3±13,6	88,9±15,6	0,447
Seis meses				
FEVE, %	47,7±9,7	42,9±10,3	50,0±8,5	0,001
VDF-VE, mL	155,4(130-180,9)	180,7(159-227)	140(125,6-162,3)	<0,001
VSF-VE, mL	79(59,7-116,1)	115,6(80-164)	68,9(54,4-90,7)	<0,001
MiVE, g/m²	126(116-144)	138(122-166)	123(112-137)	0,002
Dimensão do infarto, % do VE	12(8-16)	15(10-18)	11(7-15)	0,035
T1 nativo, ms				
Pré-contraste	1309,4±135,7	1325,2±117,0	1302,4±136,7	0,490
Pós-contraste	455,3±82,1	438,7±69,4	463,3±86,9	0,179
VEC, %	45,8±6,2	49,7±6,1	44,0±5,4	<0,001
MVi, mL/m²	60,5±15,2	70,7±12,1	55,6±11,8	<0,001
CVi, mL/m²	70,6±11,0	70,9±12,2	70,4±10,4	0,851

Variáveis numéricas são mostradas como média ± desvio padrão e mediana (FIQ). CVi: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; VDF-VE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; VSF-VE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; MiVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; MVi: índice de volume de matriz.

aumentaram significativamente após 6 meses nos pacientes do grupo com RA, enquanto não houve nenhuma diferença significativa no grupo sem RA. Os níveis de CVi diminuíram significativamente nos grupos com e sem RA, e essa diminuição foi semelhante entre os grupos.

No modelo de regressão I que examina a relação entre RA e alterações dinâmicas 6 meses após o IM, níveis aumentados de Δ MiVE e de Δ VEC foram preditores independentes de RA. No modelo de regressão II, MVi e CVi derivados deles foram adicionados em vez de MiVE e VEC. Da mesma forma, um aumento dos níveis de Δ MVi foi um preditor independente da RA. O modelo II teve um desempenho mais alto explicando a possibilidade de RA comparado ao modelo I (modelo I: Nagelkerke $R^2=0,537$ vs. modelo II: Nagelkerke $R^2=0,615$) (Tabela 4). Além disso, Δ MVi teve um desempenho diagnóstico superior comparado a Δ VEC e Δ MiVE para prever a RA (Figura 3).

Os níveis medianos de MMP-2 no primeiro dia após o IM eram mais alto no grupo com RA comparado ao grupo sem RA [33241,6 (FIQ: 18811,3-60196,5) vs. 21333 (FIQ: 16043,3-28784,3) pg/mL, $p=0,026$], enquanto não houve diferença significativa 2 semanas após o IM [32811,3 (FIQ: 19906,7-51487,2) vs. 25572,8 (FIQ: 16831-46611,6) pg/mL, $p=0,340$]. Os níveis medianos de MMP-2 não eram significativamente diferentes depois de 2 semanas em comparação com o primeiro dia após o IM no grupo com RA (33241,6 vs. 32811,3 pg/mL, $p=0,809$), mas aumentaram no grupo sem RA (21333 vs. 25572 pg/mL, $p=0,046$). Foi encontrada uma correlação positiva entre os níveis de linha de base de MMP-2 e os níveis de linha de base de MiVE, VEC e MVi (Figura 4) (Tabela 5).

Discussão

Os principais achados deste estudo foram que, em pacientes com IAMCSST que desenvolveram RA durante

Tabela 3 – Alterações dinâmicas no miocárdio lesionado de acordo com a presença de remodelação adversa

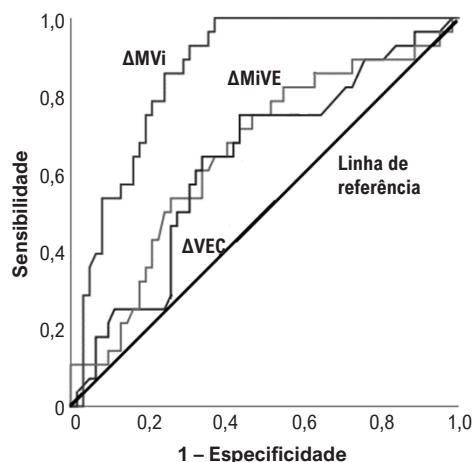
Variáveis	Remodelação adversa	Segunda semana	Sexto mês	p ¹	p ²
MiVE, g/m ²	Não	143(128-162)	123(112-137)	<0,001	0,011
	Sim	147(133-176)	138(122-166)	<0,001	
Dimensão do infarto, % do VE	Não	15(10-21)	11(7-15)	<0,001	0,715
	Sim	18(12-21)	15(10-18)	<0,001	
Infarto de T1 nativo, ms	Não	1406,5±142,8	1302,4±136,7	<0,001	0,378
	Sim	1421,2±162,8	1320,2±117	0,005	
VEC, %	Não	39,3±8,2	44,0±5,4	<0,001	0,027
	Sim	42,9±6,4	49,7±6,1	<0,001	
MVi, mL/m ²	Não	56,7±14,7	55,6±11,8	0,480	0,007
	Sim	65,2±13,7	70,7±12,1	<0,001	
CVi, mL/m ²	Não	88,9±15,6	70,4±10,4	<0,001	0,164
	Sim	86,3±13,6	70,9±12,2	<0,001	

Variáveis numéricas são mostradas como média ± desvio padrão ou mediana (FIQ). p¹: Segunda semana vs. sexto mês dentro dos grupos com remodelação. p²: Comparação das alterações no acompanhamento (grupos com remodelação adversa: Não vs. Sim). CVi: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; MiVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; MVi: índice de volume de matriz.

Tabela 4 – Associações multivariadas de parâmetros de mapeamento T1 com remodelação adversa no sexto mês após o IM

Variáveis	Univariada			Multivariada		
	RC	IC 95%	p	RC	IC 95%	p
Modelo I						
cTn-I	1,05	1,01-1,09	0,011	1,28	1,05-1,55	0,013
Proteína C reativa	1,07	1,01-1,12	0,017	1,15	1,01-1,32	0,044
ΔMiVE	1,28	1,12-1,48	0,010	1,36	1,14-1,78	0,012
ΔDimensão do infarto	1,02	0,98-1,06	0,249	-	-	-
ΔInfarto de T1 nativo	1,01	0,97-1,06	0,154	-	-	-
ΔVEC	1,04	1,01-1,08	0,025	1,05	1,02-1,09	0,041
Nagelkerke R ² =0,537, p<0,001						
Modelo II						
cTn-I	1,05	1,01-1,09	0,011	1,32	1,12-1,56	0,014
Proteína C reativa	1,07	1,01-1,12	0,017	1,15	1,03-1,30	0,020
ΔDimensão do infarto	1,02	0,98-1,06	0,249	-	-	-
ΔInfarto de T1 nativo	1,01	0,97-1,06	0,154	-	-	-
ΔMVi	1,06	1,01-1,11	0,004	1,03	1,01-1,06	0,010
ΔCVi	0,97	0,95-0,99	0,089	-	-	-
Nagelkerke R ² =0,615, p<0,001						

Fator de confusão, incluindo parâmetros de idade, sexo masculino, tabagismo, linfócitos, neutrófilos e plaquetas, foram ajustados em todas as análises. Δ: alteração nos parâmetros de mapeamento T1 de 2 semanas a 6 meses após o IM. IC: intervalo de confiança; CVi: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; MiVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; MVi: índice de volume de matriz; RC: razão de chance.



	ΔMVi	$\Delta MiVE$	ΔVEC
AUC $\pm$ ep	0,865 $\pm$ 0,04	0,650 $\pm$ 0,03	0,640 $\pm$ 0,06
IC 95%	0,793-0,938	0,527-0,774	0,526-0,753
Sensibilidade	93,30%	76,70%	73,30%
Especificidade	69,40%	56,50%	53,20%
p	<0,001	0,023	0,034

Comparação pareada de curvas ROC

	AUC $\pm$ EP	p
ΔMVi vs $\Delta MiVE$	0,215 $\pm$ 0,047	<0,001
ΔMVi vs ΔVEC	0,225 $\pm$ 0,006	<0,001
$\Delta MiVE$ vs ΔVEC	0,010 $\pm$ 0,008	0,812

Figura 3 – Desempenho diagnóstico de ΔVEC , $\Delta MiVE$ e ΔMVi na previsão da RA. AUC: área sob a curva; ΔAUC : diferença da área sob a curva; IC: intervalo de confiança; VEC: volume extracelular; MiVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; MVi: índice de volume de matriz; EP: erro padrão.

o acompanhamento de 6 meses: 1) Os valores de VEC aumentaram mais proeminentemente após 6 meses; 2) Esse aumento foi na direção do volume da matriz; 3) Foi identificada uma correlação positiva entre os níveis de MMP-2 e os níveis de VEC e MVi; 4) ΔMVi no acompanhamento de 6 meses foi superior a ΔVEC na previsão da RA; e 5) O modelo de regressão em que o MVi foi incluído foi superior para explicar RA.

O mapa T1 quantitativo mede o tempo de relaxamento T1 baseado em pixels no miocárdio. O tempo de relaxamento T1 varia dependendo da diferenciação ao redor do tecido e reflete processos patológicos no nível do tecido.²⁰ Em pacientes com insuficiência cardíaca, relatou-se que os tempos de relaxamento de T1 têm correlação positiva com a fibrose detectada por biópsia.¹⁷ Quantidades aumentadas de fibrose miocárdica atrapalham a estrutura do miocárdio e causam disfunção diastólica e sistólica.²¹ Isso é caracterizado pelo acúmulo excessivo de proteínas MEC. Aumentos no total de água, edema e depósito de colágeno no miocárdio se devem ao resultado da resposta inflamatória em valores de T1 nativo.²² Diminuições nos valores de T1 nativo em pacientes de IAMCSST, independentemente do desenvolvimento de RA podem ser associadas à preservação da capacidade de cura, reabsorção de edema, e tecido necrótico no miocárdio infartado. A fibrose segmentar se desenvolve na área da necrose e a fibrose intersticial ou substitutiva se desenvolve em áreas não necróticas após o IM. Valores altos de VEC refletem depósitos excessivos de colágeno, cicatrização, e fibrose intersticial extensa⁵ e podem ser indicadores importantes de RA.²³

Isso é consistente com o fato de que VEC foi um preditor independente no modelo de regressão I estabelecido na presente pesquisa. Além disso, a eliminação do T1 nativo corrobora a ideia de que o espaço extracelular tem um papel mais prognóstico no desenvolvimento de RA.^{22,24}

O mapa T1 introduziu um novo conceito na prática cardiológica permitindo que o miocárdio se separe em seu compartimento celular (principalmente miócitos) e compartimento intersticial (principalmente colágeno ou edema). O VEC reflete uma razão de volume relativa do volume miocárdico total. Entretanto, ele não reflete sensivelmente as alterações dinâmicas no tecido miocárdico quando há alteração dos componentes celular e extracelular.¹⁷ Portanto, a avaliação do VEC dividindo-o em índices de matriz e volume celular pode oferecer informações mais detalhadas sobre o mecanismo da RA e fazer com que o novo paradigma de vulnerabilidade cardíaca seja mais fácil de entender e aplicar. Em estudos anteriores de doenças cardíacas diferentes, foram estabelecidos modelos de matriz e célula aumentada, foi detectada uma diminuição em seus níveis com tratamento médico de acordo com as diretrizes relevantes, e a redução foi associada à melhoria no volume e nas funções cardíacas.^{7,17} Em nosso estudo, embora o tempo sintoma-balão não tenha sido diferente entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram RA após o IM, todos os pacientes receberam o tratamento de diretriz e foi detectada uma redução significativa no índice de volume celular. Além disso, não houve diferença significativa na dimensão do infarto na segunda semana entre os dois grupos de estudo. Entretanto, uma redução semelhante em CVi foi observada entre os que desenvolveram RA apesar de receber tratamento semelhante, mas concluiu-se que a alta variação incremental no MVi foi um preditor independente de RA. Esse achado é consistente com os mecanismos pelos quais a recuperação de miócitos pode preceder a remodelação adaptativa no componente extracelular.^{7,25} Além disso, pode indicar que os volumes celulares se normalizam mais cedo que os volumes de matriz. Por outro lado, níveis altos de MMPs podem contribuir para a normalização tardia de volumes de matriz, que pode estar associada a uma melhoria posterior na dimensão do infarto após 6 meses em pacientes com RA.²⁶

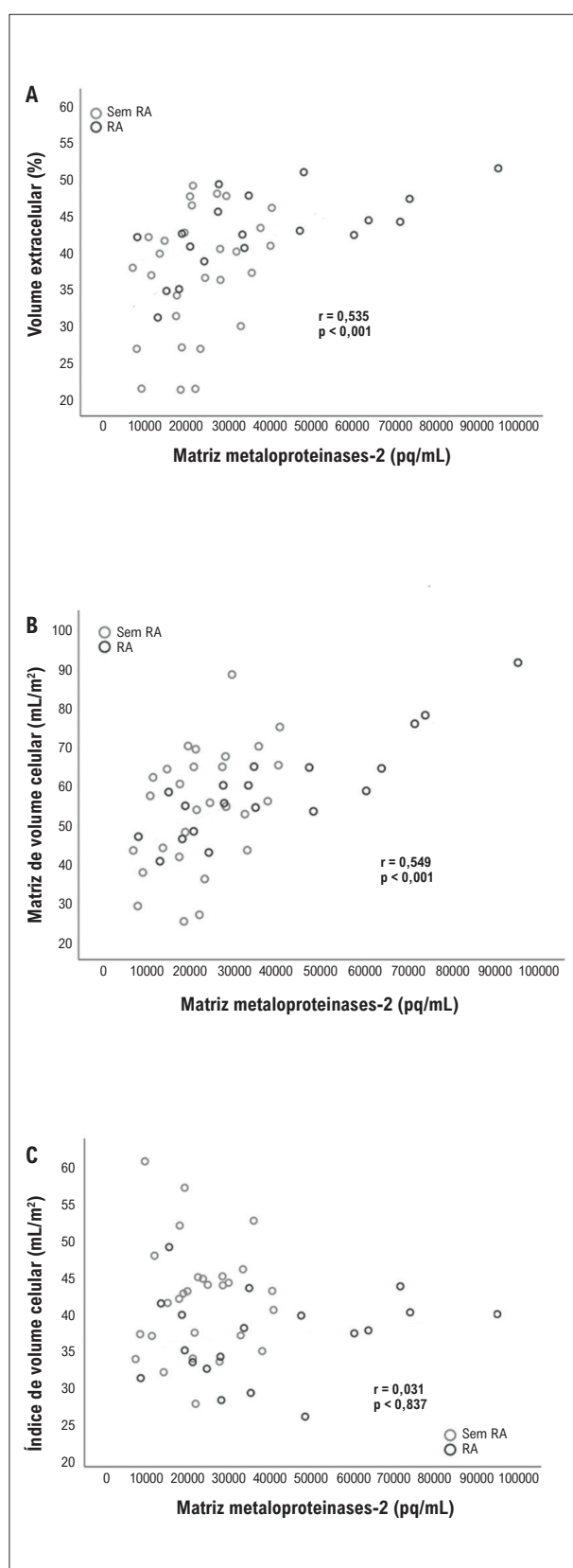


Figura 4 – Relação entre matriz metaloproteinases-2 e parâmetros VEC (A), MVi (B) e CVi (C). RA: remodelação cardíaca adversa; CVi: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; MVi: índice de volume de matriz.

Tabela 5 – Relação entre matriz metaloproteinases-2 e parâmetros de RMC

Variáveis	Primeiro dia após o IM MMP-2		2 semanas após o IM MMP-2	
	r	p	r	p
2 semanas				
MiVE	0,301	0,047	0,089	0,551
Dimensão do infarto	0,024	0,878	0,221	0,144
Infarto de T1 nativo	0,135	0,367	0,166	0,263
VEC (%)	0,535	<0,001	0,355	0,014
MVi	0,549	<0,001	0,325	0,029
CVi	0,031	0,837	0,143	0,338

CVi: índice de volume celular; VEC: volume extracelular; MiVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; MMP-2: matriz metaloproteinases-2; MVi: índice de volume de matriz.

O modelo de regressão incluindo o VEC demonstrou desempenho diagnóstico menor comparado ao modelo de regressão, incluindo componentes do VEC. Por outro lado, o desempenho diagnóstico mais baixo do VEC comparado a componentes celulares e extracelulares na análise ROC corrobora o fato de que o VEC pode ser menos sensível a alterações histológicas. O desempenho diagnóstico superior do MVi para prever a RA, comparado ao VEC e ao CVi, pode indicar que ele pode ser mais sensível a alterações histológicas. Todas as constatações apresentadas aqui destacam a importância dos fibroblastos cardíacos nas alterações da estrutura dinâmica da matriz extracelular, incluindo a fibrose difusa (volume de matriz).²⁷ A associação entre fibroblastos cardíacos e alterações no ciclo de colágeno destaca a natureza dinâmica da matriz extracelular. A quantificação de MVi poderia acrescentar mais informações preditivas e corroborar a reversibilidade do desenvolvimento da RA, especialmente considerando sua associação a MMPs. Na prática clínica, o MVi pode oferecer informações detalhadas sobre o mecanismo de RA refletindo melhor as alterações no tecido miocárdico. Portanto, o MVi pode ser um guia em termos de prognóstico desfavorável após o IAMCSST. Também pode ser importante em termos de desfechos,¹⁷ porque a fibrose focal e a fibrose extensa demonstraram ser preditores univariados de resultado.²⁸ Pesquisas anteriores demonstraram que fibroblastos cardíacos constituem 60 a 70% de todas as células miocárdicas, exercendo uma influência crucial no processo de reparo miocárdico para garantir a continuação das funções cardíacas pós-lesão. Perfis pró-inflamatórios e pró-fibróticos realçados podem levar a aumentos graduais na rigidez do miocárdio bem como uma conformidade miocárdica diminuída juntamente como disfunção diastólica e sistólica ventricular. Esse processo está fundamentado na ativação precoce de MMPs.^{29,30} MMP-2 podem ser autoativadas na MEC pela ação de radicais livres produzidos por macrófagos teciduais ativados.³¹ Uma resposta inflamatória excessiva pode resultar em produção

excessiva de MMP-2, e isso, por sua vez, pode ter um papel na RA causando vulnerabilidade cardíaca.³² O mecanismo desse processo pode ser orientado para um aumento de VEC (principalmente com o aumento do volume de matriz) resultante de uma produção de MMP-2 excessiva devido a uma resposta inflamatória excessiva. Portanto, a ativação de MMP pode representar um alvo terapêutico viável para a regulação da transformação de MEC durante o processo patológico de desenvolvimento de RA após IM.

Este estudo, que representa uma coorte de pacientes que passaram por IAMCSST pela primeira vez, tem certas limitações. Embora os achados desta pequena amostra estejam alinhados à literatura, uma amostra maior poderia oferecer resultados mais consistentes. Por outro lado, a fisiopatologia da RA é complexa. Alterações no miocárdio da zona remota, micro RNAs e citocinas podem desempenhar papéis importantes que não puderam ser avaliados neste estudo. A consideração desses fatores em estudos futuros poderia iluminar melhor a associação entre mudança nos compartimentos do VEC com inflamação.

Conclusão

Este estudo oferece maiores evidências para a significância fisiopatológica das características histológicas e da remodelação do VE no início do IAMCSST. Concluímos que alteração no volume de matriz, superior à alteração de VEC, após o período do IM agudo, é um preditor independente de RA, refletindo fibrose intersticial aumentada. Níveis aumentados de MMP-2 no início do IM

agudo desempenham um papel importante na alteração do volume de matriz, e, portanto, podem ser um alvo terapêutico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Eyyupkoc F; Obtenção de dados e Análise estatística: Eyyupkoc F, Eyerci N, Altintas MS, Felekoglu MA, Bite HI, Hidayet S, Sivri S, Demirtas B, Ates OF; Análise e interpretação dos dados: Eyerci N, Altintas MS, Felekoglu MA, Bite HI, Hidayet S, Sivri S, Demirtas B, Ates OF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Eyerci N, Ates OF.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde da República da Turquia (Departamento de Pesquisa, Desenvolvimento e Avaliação de Tecnologia de Saúde) projeto 2015/SAGEM-2/001.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Liu J, Wang H, Li J. Inflammation and Inflammatory Cells in Myocardial Infarction and Reperfusion Injury: A Double-Edged Sword. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016;10:79-84. DOI: 10.4137/CMC.S33164
2. Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(1):15. DOI: 10.1186/1755-1536-5-15
3. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(8):71. DOI: 10.1007/s11886-017-0876-4
4. Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48(3):504-11. DOI: 10.1016/j.jmcc.2009.07.015
5. Adam RD, Shambrook J, Flett AS. The Prognostic Role of Tissue Characterisation using Cardiovascular Magnetic Resonance in Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(2):86-96.
6. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):67-81. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005
7. Xu Y, Li W, Wan K, Liang Y, Jiang X, Wang J, et al. Myocardial Tissue Reverse Remodeling After Guideline-Directed Medical Therapy in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2021;14(1):e007944. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007944
8. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest*. 2017;127(5):1600-12. DOI: 10.1172/JCI87491
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.001
10. 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
11. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502. PMID: 4337382
12. Eng J, McClelland RL, Gomes AS, Hundley WG, Cheng S, Wu CO, et al. Adverse left ventricular remodeling and age assessed with cardiac MR imaging: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Radiology*. 2016;278(3):714-22. DOI: 10.1148/radiol.2015150982
13. Bulluck H, Go YY, Crimi G, Ludman AJ, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):26. DOI: 10.1186/s12968-017-0343-9
14. Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, et al. Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med*. 2007;58(1):34-40. DOI: 10.1002/mrm.21272

15. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozierke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141-6. DOI: 10.1002/mrm.20110
16. Carrick D, Haig C, Rauhalampi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, et al. Prognostic significance of infarct core pathology revealed by quantitative non-contrast in comparison with contrast cardiac magnetic resonance imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction survivors. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1044-59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv372
17. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(8):860-71. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.035
18. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*. 2008;3:17. DOI: 10.1186/1751-0473-3-17
19. Chowdhury MZI, Turin TC. Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling. *Fam Med Community Health*. 2020;8(1):e000262. DOI: 10.1136/fmch-2019-000262
20. Alkhalil M, Borlotti A, De Maria GL, Wolfrum M, Dawkins S, Fahrni G, et al. Hyper-acute cardiovascular magnetic resonance T1 mapping predicts infarct characteristics in patients with ST elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):3. DOI: 10.1186/s12968-019-0593-9
21. Scalise RFM, De Sarro R, Caracciolo A, Lauro R, Squadrito F, Carerj S, et al. Fibrosis after Myocardial Infarction: An Overview on Cellular Processes, Molecular Pathways, Clinical Evaluation and Prognostic Value. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):16 DOI: 10.3390/medsci9010016
22. Garg P, Saunders LC, Swift AJ, Wild JM, Plein S. Role of cardiac T1 mapping and extracellular volume in the assessment of myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(6):404-11. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.39586
23. Chan W, Duffy SJ, White DA, Gao XM, Du XJ, Ellims AH, et al. Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(9):884-93. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.03.015
24. Cannao PM, Altabella L, Petrini M, Ali M, Secchi F, Sardanelli F. Novel cardiac magnetic resonance biomarkers: native T1 and extracellular volume myocardial mapping. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18(Suppl E):E64-E71. DOI: 10.1093/eurheartj/suw022
25. Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation*. 1998;98(7):656-62. DOI: 10.1161/01.cir.98.7.656
26. Mukherjee R, Brinsa TA, Dowdy KB, Scott AA, Baskin JM, Deschamps AM, et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation*. 2003;107(4):618-25. DOI: 10.1161/01.cir.0000046449.36178.00
27. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(1):15-26. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.158
28. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):1320-33. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.10.007
29. Kandalam V, Basu R, Abraham T, Wang X, Awad A, Wang W, et al. Early activation of matrix metalloproteinases underlies the exacerbated systolic and diastolic dysfunction in mice lacking TIMP3 following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(4):H1012-23. DOI: 10.1152/ajpheart.00246.2010
30. Turner NA, Porter KE. Regulation of myocardial matrix metalloproteinase expression and activity by cardiac fibroblasts. *IUBMB Life*. 2012;64(2):143-50. DOI: 10.1002/iub.594
31. Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(12):005058 DOI: 10.1101/cshperspect.a005058
32. Ma Y, de Castro Bras LE, Toba H, Iyer RP, Hall ME, Winniford MD, et al. Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1113-27. DOI: 10.1007/s00424-014-1463-9



Prognóstico após Infarto do Miocárdio – Um Olhar Profundo sobre o Tecido Miocárdico

Prognosis after Myocardial Infarction – A Deep Look into Myocardial Tissue

Sílvia Aguiar Rosa¹ 

Departamento de Cardiologia, Hospital de Santa Marta,¹ Lisboa – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: A Relação entre Compartimentos de Volume Extracelular e Matriz Metaloproteinase 2 na Remodelação do Ventrículo Esquerdo após o Infarto do Miocárdio

A remodelação cardíaca adversa após infarto agudo do miocárdio (IAM), independentemente da intervenção coronária percutânea primária, está fortemente associada ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e mau prognóstico. Como as características demográficas e clínicas não são suficientemente sensíveis para prever remodelação adversa após IAM, são necessários parâmetros mais precisos para identificar indivíduos em risco de progressão para disfunção ventricular e insuficiência cardíaca, potencialmente permitindo uma terapia precoce e intensiva modificadora do prognóstico.

Surgiram novos biomarcadores de remodelação cardíaca adversa, como as metaloproteinases de matriz (MMP) 2 MMP-2, MMP-6, MMP-9.¹ Há uma crescente conscientização da importância do interstício na fisiopatologia das doenças cardíacas além dos miócitos cardíacos. De fato, o interstício cardíaco representa um terço do volume total do miocárdio. Contém dois terços do número total de células do miocárdio, principalmente fibroblastos.² Os fibroblastos são responsáveis pela manutenção da homeostase intersticial, e a produção de MMP.³ A expansão intersticial está associada a efeitos adversos na função miocárdica em múltiplas entidades.⁴⁻⁶

A RMC é hoje um importante método de avaliação do miocárdio. O mapeamento paramétrico é uma técnica de RMC que quantifica diretamente o tempo de relaxamento T1 de cada voxel dentro de uma imagem de RMC, construindo um mapa visual e permitindo uma avaliação não invasiva do tecido miocárdico.⁷ A correlação entre os valores de T1 e o volume extracelular (VEC) com fração de volume de colágeno foi validada com biópsia miocárdica.⁸

Ferhat Eyyupkoca et al.⁹ mostraram que existe uma diferença significativa nas características dos tecidos entre pacientes com e sem remodelação adversa desde o período inicial após a fase aguda do IAM. Curiosamente, na RMC inicial, os volumes ventriculares esquerdos e a função sistólica foram semelhantes entre os pacientes com e sem remodelação adversa, ressaltando a importância de

marcadores adicionais, como o estudo do espaço extracelular, para prever desfechos. O VEC e o volume da matriz (VMi) avaliados pela RMC foram significativamente diferentes no exame feito em duas semanas, e a magnitude da diferença foi ainda maior após 6 meses refletindo a remodelação adversa. Embora o VEC tenha aumentado no acompanhamento em ambos os grupos, o índice de volume da matriz aumentou apenas no grupo de remodelação adversa, destacando seu valor agregado no estudo abrangente do espaço extracelular comparado ao VEC. Além disso, o modelo com o ΔMVi teve um desempenho melhor do que o modelo ΔECV , mostrando melhor sensibilidade e especificidade para prever remodelação adversa. Por outro lado, o índice de volume celular diminuiu em ambos os grupos de estudo sem diferença entre eles. Um ponto forte deste trabalho é a evidência da boa correlação entre MMP-2 e MVi, e VEC, o que contribui para fortalecer a associação entre RMC e biomarcadores de fibrose e alterações teciduais miocárdicas.

Na era do aumento dos biomarcadores e parâmetros de imagem disponíveis, é fundamental usar cuidadosamente todas as informações para aplicar a abordagem mais eficiente para prever o prognóstico na prática clínica. Considerando a elevada incidência de IAM e o ônus do desenvolvimento de insuficiência cardíaca para pacientes e sistemas de saúde, um modelo que antecipe a remodelação mal adaptativa pode influenciar a remodelação miocárdica com a implementação precoce de intervenções farmacológicas. Com a progressiva disseminação da RMC e da técnica de mapeamento, isso pode em breve assumir o papel de triagem para remodelação adversa após IAM. Nesta edição do ABC, Ferhat Eyyupkoca et al. contribuem a aumentar a precisão da avaliação de pacientes com infarto do miocárdio, adicionando MVi à análise de RMC, que é fácil de obter a partir de sequências de mapeamento usadas rotineiramente e pode ser facilmente adotada em unidades de RMC. Este parâmetro promissor precisa de validação adicional em amostras maiores e populações mais heterogêneas.

Palavras-chave

Infarto Agudo do Miocárdio; Remodelação Ventricular; Ressonância Magnética; Metaloproteinases

Correspondência: Sílvia Aguiar Rosa

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central – Cardiologia – Rua de Santa Marta, n.50 Lisbon 1169-024 – Portugal

E-mail: silviaguaiarosa@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220798>

Referências

1. Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Dis Markers*. 2020;2020:1215802. doi: 10.1155/2020/1215802.
2. Zak R. Cell Proliferation During Cardiac Growth. *Am J Cardiol*. 1973;31(2):211-9. doi: 10.1016/0002-9149(73)91034-5.
3. Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac Fibroblasts, Fibrosis and Extracellular Matrix Remodeling in Heart Disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(1):15. doi: 10.1186/1755-1536-5-15.
4. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis Quantification by Histopathology and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Severe Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):278-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.074.
5. Ravassa S, López B, Querejeta R, Echegaray K, San José G, Moreno MU, et al. Phenotyping of Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Heart Failure. Influence on Clinical Outcome. *J Hypertens*. 2017;35(4):853-61. doi: 10.1097/HJH.0000000000001258.
6. Puntmann VO, Carr-White C, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. Native T1 and ECV of Noninfarcted Myocardium and Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):766-78. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.020.
7. Robinson AA, Chow K, Salerno M. Myocardial T1 and ECV Measurement: Underlying Concepts and Technical Considerations. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11):2332-44. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.06.031.
8. Miller CA, Naish JH, Bishop P, Coutts G, Clark D, Zhao S, et al. Comprehensive Validation of Cardiovascular Magnetic Resonance Techniques for the Assessment of Myocardial Extracellular Volume. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):373-83. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000192.
9. Eyyupkoca F, Eyerci N, Altintas MS, Felekoglu MA, Biter HI, Hidayet S, et al. The Relationship between Extracellular Volume Compartments and Matrix Metalloproteinases-2 in Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(6):946-957.



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

Disparidade de Gênero na Autoria Principal e Sênior em Periódicos Brasileiros de Cardiologia

Gender Disparity in First and Senior Authorship in Brazilian Cardiology Journals

Claudio Tinoco Mesquita,¹ Aline Goneli de Lacerda,² Isabella Carolina de Almeida Barros Urel,² Eliete Dalla Corte Frantz,² Vinícius de Pádua Vieira Alves,² Luana Evelyn de Oliveira Amorim,² Bruna de Almeida Coutinho,² Letícia Rodrigues Dalben,² Juliana Cadilho da Silva Abrantes,² Vanessa Dias Veloso,² Luíza Lucchesi Cabral de Mello,² Gláucia Maria Moraes de Oliveira,³ Fernando de Amorim Fernandes^{1,2}

Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antônio Pedro/EBSERH,¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense,² Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Apesar da importância das mulheres na pesquisa clínica, não existe uma avaliação da fração de mulheres em posições de autoria nos periódicos de cardiologia da SBC.

Objetivos: Avaliar a fração de mulheres autoras na *International Journal of Cardiovascular Sciences (IJCS)* e nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) nas últimas décadas.

Métodos: Realizamos busca dos artigos originais dos ABC Cardiol, entre 2000 e 2019, e da IJCS, entre 2010 e 2019. Foi feito levantamento do número de primeiras e últimas autoras e do total de artigos originais de 2010 a 2019. Calculamos as proporções totais de autorias femininas e comparamos o primeiro quinquênio com o segundo. Para avaliar a evolução temporal das duas décadas, analisamos apenas dados dos ABC Cardiol. Utilizamos o teste Qui-quadrado para analisar as diferenças dentro de cada revista e entre ambas. O software IBM® SPSS® foi utilizado nas análises. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: De 2010 a 2019, foram publicados 1157 artigos originais nos ABC Cardiol e 398 na IJCS. Observamos que as mulheres têm maior predominância como primeiras autoras na IJCS em relação aos ABC Cardiol, mas os homens predominam como últimos autores em ambos. De 2010 a 2019, não houve modificação significativa na proporção de autorias femininas. Ao longo das décadas analisadas para os ABC Cardiol, houve projeção de crescimento linear de autorias femininas, sendo que a inclinação da reta é maior na projeção da primeira autoria que na autoria sênior.

Conclusões: Há disparidade de gênero com menor representatividade feminina nas autorias dos artigos dos periódicos cardiológicos brasileiros analisados: Arquivos Brasileiros de Cardiologia e *International Journal of Cardiovascular Sciences*. Acreditamos que a partir destes resultados mais esforços devam ser implementados em busca de equidade de gênero na produção científica cardiológica veiculada por estes periódicos.

Palavras-chave: Publicações Científicas; Autoria e Co-autoria de Publicações Científicas; Análise de Gênero; Disparidade; Equidade de Gênero.

Abstract

Background: Despite the importance of women in clinical research, no assessment has been made of the fraction of women in a leadership positions in the Cardiology journals of the SBC.

Objectives: To assess the fraction of female authors in the *International Journal of Cardiovascular Sciences (IJCS)* and the Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) over the last decades.

Methods: We searched the original articles of the ABC Cardiol, from 2000 to 2019, and of the IJCS, from 2010 to 2019. We surveyed the number of first and senior female authors and the total number of original articles from 2010 to 2019. We calculated the total proportion of female authorship and compared the first quinquennium with the second. Only data from the ABC Cardiol were analyzed to assess the temporal evolution of the two decades. We used the chi-square test to assess the differences within each journal and between them. The IBM® SPSS® software was used in the analyses. The level of significance adopted was 5%.

Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita •

Universidade Federal Fluminense Faculdade de Medicina - Departamento de Radiologia

Av. Marques do Paraná, 303. CEP 24230-322, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: claudiotinocomesquita@gmail.com

Artigo recebido em 11/03/2022, revisado em 21/06/2022, aceito em 01/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220058>

Results: From 2010 to 2019, 1,157 original articles were published in the ABC Cardiol and 398 in the IJCS. We observed that women are more prevalent as first authors in the IJCS compared to the ABC Cardiol, but men prevail as senior authors in both journals. From 2010 to 2019, there was no significant change in the proportion of female authorship. Throughout the decades analyzed for the ABC Cardiol, there was a projection of linear growth of female authorship, with the slope of the line being greater in the first authorship than in senior authorship.

Conclusions: There is gender disparity, with lower female representativeness in authorship in the articles from the Brazilian Cardiology journals analyzed: Arquivos Brasileiros de Cardiologia and International Journal of Cardiovascular Sciences. We believe that based on these results, more efforts should be implemented in the search for gender equity in the cardiology scientific production published by these journals.

Keywords: Scientific Publications; Authorship and Co-Authorship in Scientific Publications; Gender Analysis; Disparity; Gender Equity.

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

Introdução

As mulheres na medicina acadêmica continuam tendo sub-representação e enfrentam grandes desafios profissionais. Apesar do aumento progressivo na proporção de mulheres graduadas em medicina, elas têm menor probabilidade de ascenderem a cargos de chefia dentro da medicina acadêmica, menos chances de serem reconhecidas como especialistas e líderes, e menores chances de serem convidadas para apresentações em conferências médicas nacionais ou mesmo de receberem prêmios de prestígio.^{1,2} Ouyang et al.,³ utilizaram um extenso banco de dados de publicações e concluíram que, apesar de a representação feminina nas pesquisas publicadas na área da cardiologia ter aumentado nas últimas quatro décadas, há uma lacuna persistente na representação das mulheres na pesquisa em todos os níveis, seja como primeira autoria, autoras sêniores e em relação ao número de publicações. Outra observação interessante de Asghar et al.,⁴ foi que as autoras do sexo feminino têm maior probabilidade de ter uma mentora em comparação com seus colegas do sexo masculino. Estes autores concluíram que as posições de liderança feminina provavelmente influenciam de modo positivo outras mulheres em seus departamentos e motivam o envolvimento com a pesquisa científica de modo mais intenso.

Moraes, Kovacs⁵ traçaram um paralelo entre o Brasil e os Estados Unidos destacando que, embora as mulheres representem metade da população, apenas um terço dos cardiologistas são mulheres, mesmo com as doenças cardiovasculares respondendo por cerca de 30% das causas de mortalidade em nosso país e por um terço das mortes de mulheres no mundo. Segundo o relatório da Elsevier intitulado *The Researcher Journey Through a Gender Lens*⁶ (A jornada do pesquisador através de lentes de gênero), atualizado em novembro de 2020, a desigualdade de gênero pode ser observada em termos de resultados de publicações, citações, bolsas concedidas e colaborações. Em todos os países incluídos no estudo, a porcentagem de mulheres que publicaram em periódicos internacionais é menor do que a de homens. Com relação às citações dos artigos, há ainda uma diferença de gênero: trabalhos de autoria de mulheres são citados com menos frequência do que de homens. Quando avaliamos os estudos de graus mais elevados de impacto científico, que são os estudos clínicos randomizados (ECRs), Mehran et al.,⁷ observaram que houve um aumento progressivo no número de mulheres que foram as primeiras autoras de ECRs de cardiologia no período de 2011 a 2020;

passando de pouco mais de 20% dos artigos para 30% ao final da década. Os autores creditam este aumento à defesa do empoderamento feminino e da representação igualitária dos gêneros.

Conforme a “Carta das Mulheres”, documento publicado por de Oliveira et al.,⁸ nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, é de suma importância fomentar atividades voltadas para a consolidação da cardiologia entre as mulheres brasileiras, a fim de multiplicar as oportunidades do cuidado na perspectiva feminina, permitindo a integração e a troca de experiências que amplifiquem a melhoria da prática clínica diária. Lançado em 1948, os ABC Cardiol é um dos principais veículos de divulgação das pesquisas científicas brasileiras na área das ciências cardiovasculares. O *International Journal of Cardiovascular Sciences* (IJCS) é um periódico incorporado à Sociedade Brasileira de Cardiologia em 2015, que foi derivado da Revista Brasileira de Cardiologia, criada em 2010 pela Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. Juntos, estes periódicos publicam grande parte da produção científica na área da cardiologia brasileira, em especial os produtos da pós-graduação *stricto sensu*. Apesar da importância substancial das mulheres na prestação de cuidados de saúde e na realização da pesquisa clínica em todo o mundo, não existe uma avaliação da fração de mulheres que ocupam posições de primeira autoria e autoria sênior nos periódicos de cardiologia mantidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, ABC Cardiol e IJCS. A avaliação deste perfil e da sua variação ao longo das últimas duas décadas pode identificar disparidades autorais entre homens e mulheres em periódicos nacionais na área de cardiologia e pode permitir o desenvolvimento de estratégias para redução das barreiras à representação feminina na liderança médica, bem como na promoção acadêmica na área de cardiologia. O objetivo deste artigo é avaliar o papel das mulheres como autoras de artigos científicos em cardiologia nos periódicos da Sociedade Brasileira de Cardiologia para que estes dados possam ser a base para aumentar a inclusão das mulheres na produção científica cardiológica.

Métodos

Realizamos um estudo de corte transversal, em que foi realizada busca bibliográfica de todos os artigos originais publicados na revista ABC Cardiol entre os anos 2000 e 2019 e de todos os artigos originais publicados na IJCS entre os anos 2010 e 2019 nos sites das revistas mencionadas.^{9,10}

A coleta de dados foi realizada entre dezembro de 2020 e fevereiro de 2021 nas bases de dados dos endereços eletrônicos correspondentes de cada revista. O gênero dos(as) autores(as) foi determinado pela inspeção do nome do(a) primeiro(a) autor(a) e do(a) último(a) autor(a) (sênior). Em casos de incerteza do gênero, foi realizada a pesquisa do nome do(a) autor(a) em website da sua respectiva instituição ou em redes sociais.

Em todas as etapas, dois ou mais pesquisadores atuaram de forma independente e as discordâncias foram resolvidas por consenso.

Critérios de elegibilidade para a seleção dos artigos

Os seguintes critérios foram usados para inclusão de artigos nesta revisão: 1) artigos originais, 2) publicações feitas entre 2000 e 2019 nos ABC Cardiol, 3) publicações feitas entre 2010-2019 na Revista IJCS. Os artigos foram excluídos se fossem editoriais, minieditoriais, revisões ou artigos especiais.

Extração de dados

Os investigadores, depois da busca e exclusão dos artigos não pertinentes, extraíram independentemente os dados dos estudos selecionados, de acordo com roteiro pré-estabelecido. Foram coletados o número de autoras mulheres dos artigos, o número de autores homens dos artigos, o número e identificação de todas as mulheres primeiras autoras dos artigos, número e identificação de todas as mulheres últimas autoras dos artigos.

Análise estatística

Foram utilizados dados numéricos para a quantificação dos números absolutos de primeiras e últimas autoras e do total de artigos originais nos periódicos do ano 2010 até 2019 para os artigos dos ABC Cardiol e para os artigos do IJCS. As variáveis categóricas serão apresentadas através de números absolutos e percentagens. A partir dos dados obtidos foram calculadas as proporções totais de autorias femininas de acordo com os periódicos e comparada a evolução temporal dentro da década das autorias comparando o primeiro quinquênio com o segundo. As proporções de autorias femininas e masculinas foram comparadas entre a primeira metade do período com a segunda metade. No caso dos dados dos ABC Cardiol foram analisadas duas décadas (2000 a 2019); enquanto no IJCS foi analisado apenas o período de 2010 a 2019, pois o IJCS foi criado no ano 2010. Para analisar as diferenças de proporções das autorias dentro de cada revista e entre as duas revistas foi utilizado o teste Qui-quadrado. As análises foram realizadas com o software IBM® SPSS® versão 21. O nível de significância adotado foi de 5%.

Aspectos bioéticos

Foram utilizados apenas dados públicos que estão depositados nos websites dos periódicos cardiológicos desta pesquisa, respeitando o item III da Resolução CNS 510/2016 que define que as pesquisas que utilizam dados de domínio público não necessitam de avaliação pelo sistema CEP/CONEP.

Resultados

A Tabela 1 apresenta o número de artigos originais encontrados no período de 2010 a 2019 para os ABC Cardiol e IJCS de acordo com a autoria e o gênero. Foram publicados no período 1157 artigos originais nos ABC Cardiol e 398 artigos originais no IJCS. Observamos uma predominância de homens como primeiros autores de artigos nos ABC (666 autores homens; 58%) enquanto na IJCS há uma discreta predominância de primeiras autoras mulheres (212 autoras mulheres; 53%). Esta diferença entre os periódicos é estatisticamente significativa ($p = 0,001$; Tabela 1) indicando que as mulheres têm maior predominância como autoras no IJCS em relação aos ABC Cardiol.

Ao analisar a autoria sênior dos artigos, observamos que os homens predominam como últimos autores em ambos os periódicos. Entretanto, a frequência de homens como últimos autores nos ABC Cardiol é significativamente maior do que a frequência de homens como últimos autores no IJCS (873 autores nos ABC Cardiol - 75% x 235 autores no IJCS - 59%; valor de $p < 0,001$; Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta a comparação de gênero das autorias do IJCS no período de 2010 a 2019, dividindo a década em dois quinquênios. Observamos que não houve modificação significativa na proporção de autorias femininas tanto na primeira posição do artigo (55% no primeiro quinquênio x 52% no segundo quinquênio; $p = 0,2$) quanto na última posição (42% no primeiro quinquênio x 40% no segundo quinquênio; $p = 0,8$).

A Tabela 3 apresenta a comparação de gênero das autorias dos ABC Cardiol no período de 2010 a 2019, dividindo a década em dois quinquênios. Observamos que não houve modificação significativa na proporção de autorias femininas tanto na primeira posição do artigo (42% no primeiro quinquênio x 42% no segundo quinquênio; $p = 1$) quanto na última posição (25% no primeiro quinquênio x 24% no segundo quinquênio; $p = 0,8$).

A Tabela 4 apresenta a comparação de gênero das autorias dos ABC Cardiol ao longo do tempo, considerando a década de 2000 a 2009 com 2010 à 2019. Observamos um aumento significativo na proporção de autorias femininas tanto na primeira (33% na década de 2000 x 42% na década de 2010; $p < 0,0001$) quanto na última posição (20% na década de 2000 x 25% na década de 2010; $p = 0,006$).

As Figuras 1 e 2 demonstram a evolução temporal, ano a ano, das primeiras e últimas autorias femininas, respectivamente, nos periódicos analisados na década de 2010 - 2019. Ambas as Figuras apresentam uma distribuição variável ao longo do período analisado, sem estabelecer um perfil padrão das autorias femininas, independentemente da posição em ambas os periódicos da área de cardiologia.

As Figuras 3 e 4 representam a evolução temporal, ano a ano, da primeira e última autoria, respectivamente, ao longo das duas décadas analisadas para os artigos publicados no periódico ABC Cardiol. Observamos que há uma sazonalidade com relação ao número de autorias femininas tanto na primeira (Figura 3) quanto na última posição (Figura 4) de autores dos artigos originais publicados no período analisado sem configurar uma tendência clara de mudança.

Tabela 1 – Número e percentual de artigos originais publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e *International Journal of Cardiovascular Sciences* de acordo com o gênero dos autores entre 2010 e 2019

Artigos	Total de artigos originais	Primeira autoria feminina (%)	Primeira autoria masculina (%)	Última autoria feminina (%)	Última autoria masculina (%)
ABC Cardiol	1157	491 (42%)	666 (58%)	284 (25%)	873 (75%) *
IJCS	398	212 (53%)	196 (47%)	163 (41%)	235 (59%) *
TOTAL	1718	771 (45%)	947 (55%)	494 (29%)	1224 (71%)

ABC Cardiol: Arquivos Brasileiros de Cardiologia; IJCS: International Journal of Cardiovascular Sciences. * comparação entre última autoria masculina ABC x IJCS: $p < 0,001$.

Tabela 2 – Número e percentual de artigos originais publicados nos *International Journal of Cardiovascular Sciences* de acordo com o gênero dos autores entre 2010 e 2019 divididos de acordo com os quinquênios da década

Artigos	Total de artigos originais	Primeira autoria feminina (%)	Primeira autoria masculina (%)	Última autoria feminina (%)	Última autoria masculina (%)
IJCS 2010-2014	160	88 (55%)	72 (45%)	67 (42%)	93 (58%)
IJCS 2015-2019	238	124 (52%)	112 (48%)	96 (40%)	142 (60%)

IJCS: International Journal of Cardiovascular Sciences.

Tabela 3 – Número e percentual de artigos originais publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia de acordo com o gênero dos autores entre 2010 e 2019 divididos de acordo com os quinquênios da década:

Artigos	Total de artigos originais	Primeira autoria feminina (%)	Primeira autoria masculina (%)	Última autoria feminina (%)	Última autoria masculina (%)
ABC Cardiol 2010-2014	656	279 (42%)	377 (58%)	163 (25%)	493 (75%)
ABC Cardiol 2015-2019	501	212 (42%)	289 (58%)	121 (24%)	380 (76%)

ABC Cardiol: Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Tabela 4 – Número e percentual de artigos originais publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia de acordo com o gênero dos autores comparando a década de 2000 à década de 2010

Artigos	Total de artigos originais	Primeira autoria feminina (%)	Primeira autoria masculina (%)	Última autoria feminina (%)	Última autoria masculina (%)
ABC Cardiol 2000-2009	1026	340 (33%)	686 (77%)	202 (20%)	824 (80%)
ABC Cardiol 2010-2019	1157	491 (42%)	666 (58%)	284 (25%)	873 (75%)

ABC Cardiol: Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Discussão

O objetivo do presente estudo foi investigar a diversidade de gênero nas publicações dos principais periódicos das pesquisas brasileiras, na área das ciências cardiovasculares, nas últimas décadas. Nossos achados demonstraram uma disparidade de gênero na autoria dos artigos, tanto na primeira (45% de autoras) quanto na última posição (29% de autoras), apontando uma representatividade minoritária feminina. Contudo, mesmo que discreta, nossos resultados sugerem uma crescente participação feminina nas principais posições de autoria durante as últimas décadas, obviamente aquém da equidade de gênero desejada.

O ambiente acadêmico tem presenciado maior número de mulheres cientistas no Brasil nas mais variadas áreas. Haja visto o censo de 2016 do Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq),¹¹ o qual mostra que cerca de 50% do total de pesquisadores é do sexo feminino. Porém, a representatividade feminina diminui à medida que a carreira científica avança, principalmente em posições de liderança, atingindo 45% do total de líderes de grupos de pesquisa brasileiros. Fato corroborado pelo presente estudo que mostrou a sub-representação feminina nas diferentes posições de autoria, alcançando índices mais próximos da equidade de gênero na primeira autoria feminina (45% do total de artigos

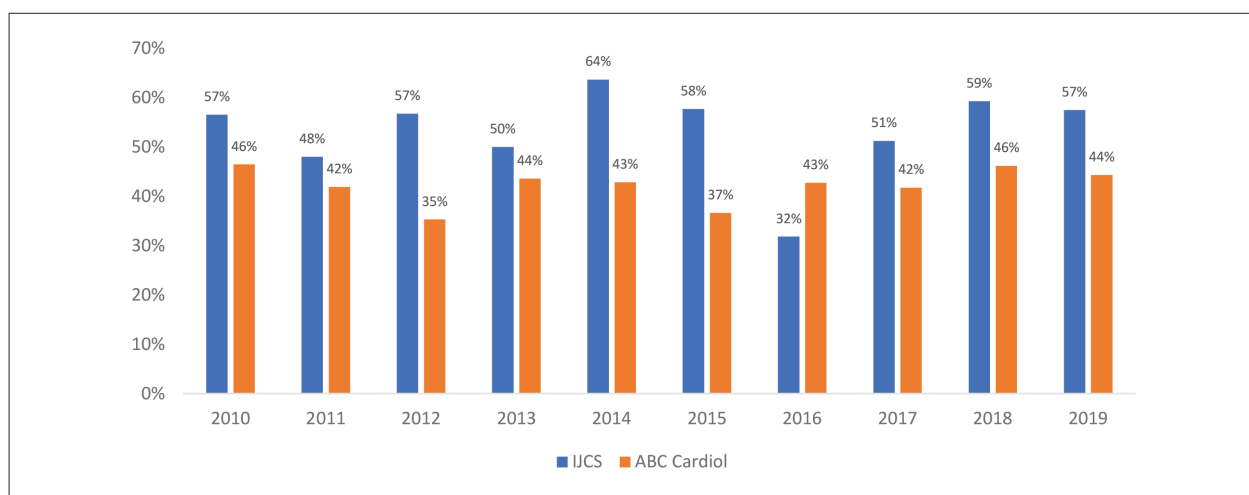


Figura 1 – Evolução da proporção de primeiras autorias femininas entre 2010 e 2019 nos periódicos IJCS e ABC Cardiol. ABC Cardiol: Arquivos Brasileiros de Cardiologia; IJCS: International Journal of Cardiovascular Sciences.

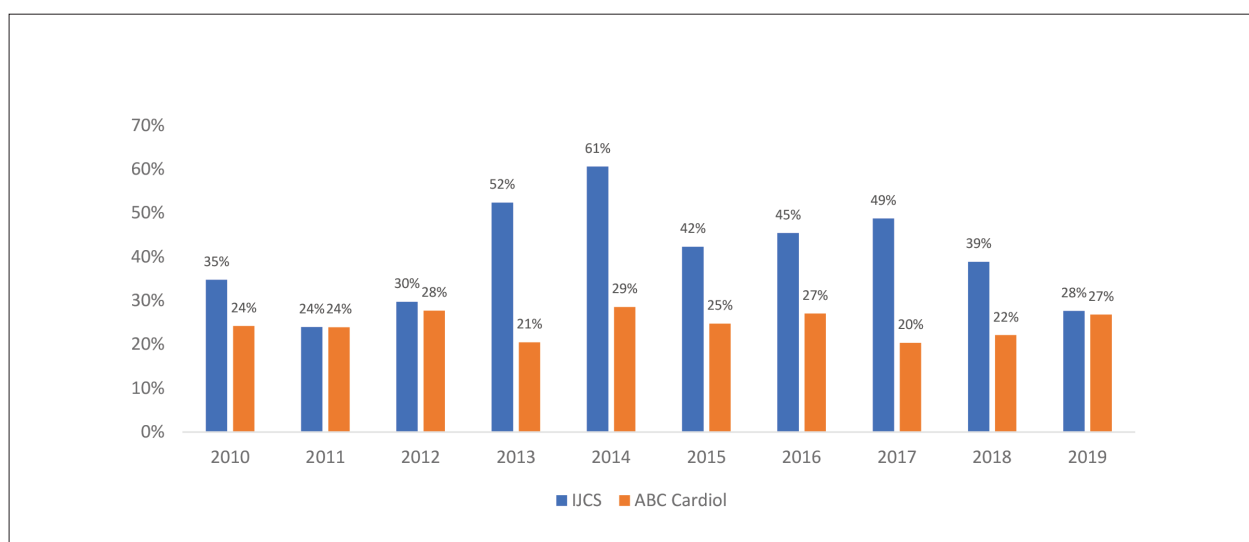


Figura 2 – Evolução da proporção de últimas autorias femininas entre 2010 e 2019 nos periódicos IJCS e ABC Cardiol. ABC Cardiol: Arquivos Brasileiros de Cardiologia; IJCS: International Journal of Cardiovascular Sciences.

publicados no ABC Cardiol e IJCS) e uma disparidade mais evidente em posições de liderança, como na autoria sênior (apenas 29% do total de artigos publicados no ABC Cardiol e IJCS) das produções científicas brasileiras, na área das ciências cardiovasculares, nas últimas décadas. Destacando-se ainda que o IJCS apresenta maior representatividade feminina, tanto na primeira quanto na última posição de autoria, em relação ao ABC Cardiol no total de artigos originais publicados na última década. Os dados do nosso estudo se comparam favoravelmente com os apresentados no estudo de Mehran et al.,⁷ que encontraram no ano de 2019 a proporção de 30% dos artigos sobre estudos randomizados em cardiologia como tendo primeira autoria feminina.

Dentre as principais causas da disparidade de gênero no desempenho acadêmico estão o viés implícito e a ameaça

pelo estereótipo.¹² Mulheres e outros grupos étnicos e sociais comumente não se encaixam nas percepções das qualidades de cientistas de sucesso, desencadeando estereótipos culturais negativos, mesmo que sem consciência, de fraco desempenho científico, sem relação com a verdadeira capacidade. O impacto destas atitudes e julgamentos, principalmente em relação ao gênero, acabam implicitamente influenciando ambientes acadêmicos, nos quais os homens geralmente predominam em posições de prestígio.^{12,13} Além disso, o importante trabalho desempenhado pelo Movimento *Parent in Science*¹⁴ (<https://www.parentinscience.com/>) destaca a maternidade como um dos fatores mais importantes para a subrepresentatividade das mulheres na ciência, contribuindo com reduções na produtividade de artigos científicos e depósitos de patentes, por exemplo.

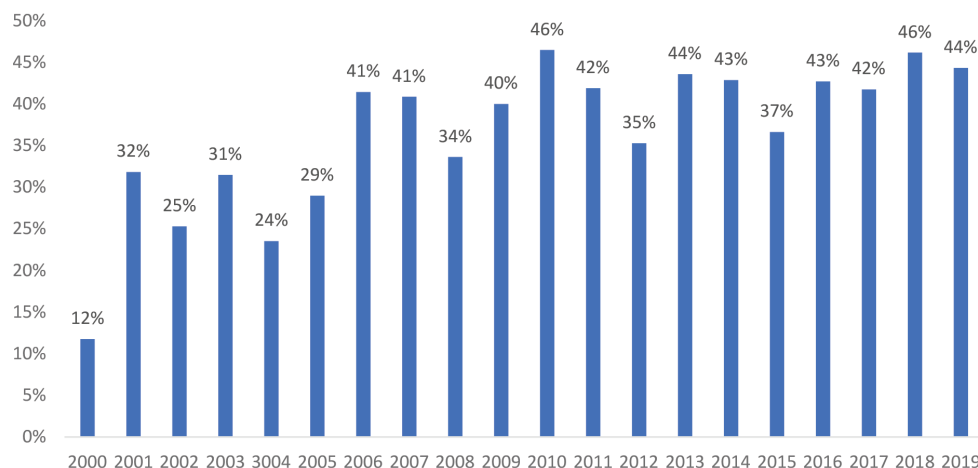


Figura 3 – Evolução temporal da proporção da primeira autoria feminina no período de 2000 e 2019, no periódico ABC Cardiol. ABC Cardiol: Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

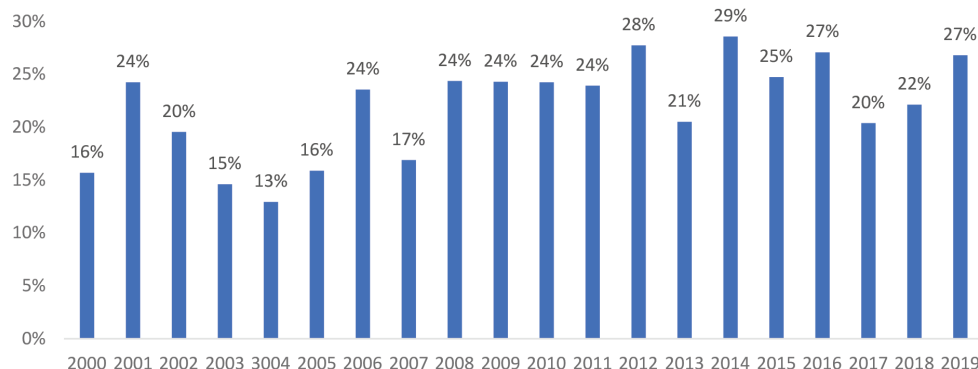


Figura 4 – Evolução temporal da proporção da última autoria feminina no período de 2000 e 2019, no periódico ABC Cardiol. ABC Cardiol: Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Outro fato evidenciado no agravamento da disparidade de gênero no contexto da pandemia de Covid-19 é que as mulheres não têm ocupado papéis de liderança em ensaios clínicos internacionais. Chatterjee, Werner¹⁵ analisaram 1.548 estudos relacionados à pandemia e concluíram que apenas 27,8% deles foram liderados por mulheres, sendo menos de um terço dos ensaios clínicos sobre Covid-19 realizados por mulheres. Cabe ressaltar ainda que o levantamento realizado no Brasil durante o isolamento social relativo à Covid-19 (abril e maio de 2020) enfatizou que mulheres com filhos tiveram a produtividade acadêmica mais negativamente afetadas pela pandemia.¹⁶ Diante deste fato, o presente estudo não incluiu

o período da pandemia na análise (publicações de 2020 e 2021), acreditando que merece atenção diferenciada e será foco de um estudo futuro do grupo, já em andamento.

Por outro lado, nos últimos anos tem se promovido inúmeras iniciativas na tentativa de desencadear mudanças para amenizar a desigualdade de gênero na ciência brasileira. A exemplo da inclusão do período de licença maternidade no Currículo Lattes, tornando a seleção de pesquisadores com base nesta ferramenta mais inclusiva.¹⁷ Nesta interface, mesmo que longe do ideal, mostramos uma projeção linear crescente ao longo dos anos na representatividade feminina, principalmente na posição de primeira autoria nas publicações

do ABC. Em uma visão otimista, possivelmente com impacto positivo das iniciativas mencionadas acima, podemos projetar uma participação maior das mulheres nos cargos de liderança e nas principais posições de autoria das publicações científicas.

Este levantamento de dados sobre a ordem de autoria por gênero dos principais periódicos das pesquisas brasileiras atualmente, na área das ciências cardiovasculares, revelou a sub-representação feminina na produção científica. Esperamos que o presente estudo estimule reflexões sobre o grande desafio pela busca da equidade de gêneros em uma comunidade mais diversificada e inclusiva na ciência.

Entre as limitações encontradas para a realização do estudo foi que a análise não levou em conta a idade dos autores ou o tempo de formação. Isto pode ser importante tendo em vista que tem havido um aumento progressivo de mulheres médicas. Isto faz com que haja uma proporção maior de homens com mestrado e doutorado em comparação com as mulheres médicas, o que ainda é mais crítico com o fato de que no Brasil estes cursos estão ligados diretamente com a produção científica.¹⁸ Outra limitação foi a incapacidade de correlacionar a produção científica de modo regional identificando áreas do Brasil em que haja maior disparidade de gênero e que mereçam maior estudo. Entretanto os resultados deste estudo são únicos e pioneiros apontando a necessidade de ações que aumentem a inclusão das mulheres na autoria da produção científica cardiológica.

Conclusão

Há disparidade de gênero com menor representatividade feminina nas autorias dos artigos dos periódicos cardiológicos brasileiros analisados: Arquivos Brasileiros de Cardiologia e *International Journal of Cardiovascular Sciences*. Acreditamos

que a partir destes resultados mais esforços devam ser implementados em busca de equidade de gênero na produção científica cardiológica veiculada por estes periódicos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mesquita CT, Lacerda AG, Fernandes FA; Obtenção de dados: Alves VPV, Amorim LEO, Coutinho BA, Dalben LR, Veloso VD, Mello LLC, Fernandes FA, Urel ICAB; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mesquita CT, Lacerda AG, Frantz EDC, Fernandes FA; Análise estatística: Mesquita CT, Fernandes FA; Redação do manuscrito: Mesquita CT, Lacerda AG, Frantz EDC, Oliveira GMM, Fernandes FA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq, FAPERJ e Fundação Euclides da Cunha (FEC).

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. Burgess S, Shaw E, Ellenberger K, Thomas L, Grines C, Zaman S. Women in Medicine: Addressing the Gender Gap in Interventional Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2663-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2198
2. Lewis SJ, Mehta LS, Douglas PS, Gulati M, Limacher MC, Poppas A, et al. Changes in the Professional Lives of Cardiologists Over 2 Decades. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(4):452-62. Doi: DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.027
3. Ouyang D, Sing D, Shah S, Hu J, Duvernoy C, Harrington RA, Rodriguez F. Sex disparities in authorship order of cardiology scientific publications: trends over 40 years. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(12):e005040. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005040
4. Asghar M, Usman MS, Aibani R, Ansari HT, Siddiqi TJ, Fatima K, et al. Sex Differences in Authorship of Academic Cardiology Literature Over the Last 2 Decades. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):681-5. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.04
5. Moraes G, Kovacs RJ. Building Bridges Between ACC and Women's Cardiovascular Health Around the World. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(6):1156-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.033
6. De Kleijn M. The researcher journey through a gender lens: an examination of research participation, career progression and perceptions across the globe [Foreword]. Philadelphia: Elsevier; 2020.
7. Mehran R, Kumar A, Bansal A, Shariff M, Gulati M, Kalra A. Gender and Disparity in First Authorship in Cardiology Randomized Clinical Trials. Vol. 4, *JAMA Network Open*. 2021;4(3):e211043.
8. de Oliveira GMM, Negri FEF de O, Clausell NO, Moreira M da CV, de Souza OF, Macedo AVS, et al. Brazilian Society of Cardiology – The women's letter. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(6):713-4. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1043
9. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. Available from: <https://abccardiol.org/> ISSN: 0066-782X eISSN: 1678-4170
10. International Journal of Cardiovascular Sciences [Internet]. Available from: <https://ijcscardiol.org> ISSN: 2359-4802 eISSN: 2359-5647
11. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Lattes CNPq. Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil - Lattes [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 23]. Available from: <http://lattes.cnpq.br/web/dgp/por-lideranca-sexo-e-idade>.
12. Carli LL, Alawa L, Lee YA, Zhao B, Kim E. Stereotypes About Gender and Science: Women ≠ Scientists. *Psychology of Women Quarterly*. 2016;40(2):244–60. DOI: 10.1177/0361684315622645
13. Erthal FS, Bastos AF, Vaccariello C, Madeira ATS, Santos TS, Stariolo JB, et al. Towards diversity in science - a glance at gender disparity in the Brazilian Society of Neuroscience and Behavior (SBNeC). *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(10):e11026 DOI: 10.1590/1414-431X2020e11026

14. Neumann A. Produtividade acadêmica durante a pandemia: efeitos de gênero, raça e parentalidade. Levantamento realizado pelo Movimento Parent in Science durante o isolamento social relativo à Covid-19. Parent In Science, 2020.
15. Chatterjee P, Werner RM. (2021). Gender disparity in citations in high-impact journal articles. *JAMA Netw Open*, 4(7):e2114509-e2114509 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.14509
16. Staniscuaski F, Reichert F, Werneck FP, de Oliveira L, Mello-Carpes PB, Soletti RC, et al. Impact of COVID-19 on academic mothers. Vol. 368, *Science*.2020;368(6492):724.Doi:10.1126/science.abc2740
17. Santos MacHado L, Perlin M, Colla Soletti R, Rosa E Silva LK, Doerderlein Schwartz IV, Seixas A, et al. Parent in Science: The Impact of Parenthood on the Scientific Career in Brazil. In: Proceedings - 2019 IEEE/ACM 2nd International Workshop on Gender Equality in Software Engineering, GE 2019. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2019. p. 37–40.
18. Scheffer M, Cassenote AJ, Santos AG, Guilloux ACA. Demografia Médica no Brasil 2020. São Paulo:FMUSP/CFM;2020. 312 p. ISBN: 978-65-00-12370-8



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

O Primeiro Passo

The First Step

Paolo Blanco Villela¹

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

Minieditorial referente ao artigo: Disparidade de Gênero na Autoria Principal e Sênior em Periódicos Brasileiros de Cardiologia

George Eliot e George Sand, romancistas do século XIX, eram pseudônimos de Mary Ann Evans e Amandine Aurore Lucile Dupin, respectivamente. Em comum, duas mulheres que para atingirem reconhecimento por seus textos, utilizavam nomes masculinos em suas obras, como bem relata Nodari em seu artigo publicado em 2021.¹ Muito além do conhecimento histórico, analisar a disparidade de gênero na produção científica transcende a literatura e deve ser entendido como resultado de um processo de formação e desenvolvimento da sociedade. É inquestionável o modelo patriarcal, branco e com privilégios financeiros que, aliados a uma visão do “homem detentor da razão e a mulher detentora da emoção”,² ajudaram a construir o modelo de ciência que, de maneira equivocada, afastou as mulheres do campo científico.

Pensar este modelo como algo pertencente ao passado não é adequado. Dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2019, expõe uma realidade social que apresenta reflexos na formação da cientista.³ As mulheres dispõem duas vezes mais tempo aos afazeres domésticos por semana em relação aos homens da mesma faixa etária (21,4 versus 11 horas), têm menor remuneração que seus pares do sexo masculino (77% da renda masculina), e naquelas com idade entre 25 e 49 anos que convivem no mesmo domicílio que uma criança de até três anos, o percentual de inserção no mercado de trabalho é menor que o dos homens na mesma situação (59,6% versus 89,2%).³

Apesar do número crescente de mulheres na medicina e da formação universitária generalista mais jovem, a cardiologia ainda é uma especialidade com predominância masculina.^{4,5} Em 2020, a relação homem/mulher era 2,21, ao contrário de outras especialidades como dermatologia, pediatria e endocrinologia, com relações inferiores a 1.⁴ Este padrão observado no Brasil também é encontrado nos Estados Unidos⁶ e na Europa,⁷ com baixa representatividade global feminina na cardiologia ou em posições de liderança dentro da especialidade.

Após a especialização, o caminho segue em direção à pós-graduação para a formação docente com a consequente

e natural liderança em áreas de pesquisa. Novamente, o cenário não sofre alterações e as mulheres representam 46% do corpo docente superior.³ Este dado é, na prática, refletido no estudo de Oliveira-Ciabati et al., que demonstrou que mais de 60% da composição docente da Universidade de São Paulo é do sexo masculino, o que também contribui para o aumento da disparidade de gênero nas publicações.²

Neste contexto, o estudo publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia é fundamental para o entendimento do meio acadêmico brasileiro.⁸ Nele, os autores abordam de maneira bastante elucidativa a disparidade de gênero nas publicações das revistas Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) e International Journal of Cardiovascular Sciences (IJCS), de 2000 a 2019.

Entre os 1555 artigos publicados nas revistas que representam as maiores fontes de estudos na cardiologia do país, os autores observaram que as mulheres apresentaram predominância apenas na primeira autoria e apenas na revista IJCS (53%), enquanto homens predominaram na primeira autoria nos ABC Cardiol (58%) e como autores seniores em ambas (75% no ABC Cardiol e 59% no IJCS).⁸ De maneira geral, sabe-se que a primeira autoria reflete o principal responsável pelo artigo em questão, enquanto o último autor, ou sênior, reflete o líder da linha de pesquisa responsável pelo trabalho mais abrangente, capaz de gerar outras publicações.

Outra observação feita pelos autores refere-se à evolução temporal da predominância de gênero nos campos autorais. Apesar de estarem sub-representadas nas revistas, entre 2000 e 2019, no ABC Cardiol, houve aumento na primeira autoria feminina dos artigos, de 12% para 44%. Enquanto última autoria, e, portanto, autoras seniores, o aumento foi mais modesto, de 16% em 2000 para 27% em 2019, na mesma revista.⁸

Entre os fatores ressaltados pelos autores que podem contribuir para esta disparidade de gênero, estão a visão estereotipada de que apenas o homem representa o cientista de sucesso, e a maternidade.^{5,8} Embora o primeiro possa ser inconsciente e o segundo inerente ao gênero, ambos devem ser considerados na discussão sobre disparidade nas publicações científicas e nenhum dos dois, isoladamente é consistente com os resultados observados.

O padrão notado no estudo⁸ não é exclusivo das publicações nacionais,⁷ e pode ser observado também em ensaios clínicos randomizados na cardiologia indexados no PubMed entre 2011 e 2020,⁹ e em diretrizes do Colégio Americano (American College of Cardiology/American Heart Association – ACC/AHA), da Sociedade de Canadense (Canadian Cardiovascular Society – CCS), e da Sociedade Europeia de Cardiologia (European Society

Palavras-chave

Iniquidade de Gênero; Autoria; Publicações; Cardiologia.

Correspondência: Paolo Blanco Villela •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255 / 8o. Andar. CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: pbvillela@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220807>

of Cardiology – ESC), entre 2006 e 2020.¹⁰ Em ambos os estudos que avaliaram as publicações mencionadas, a sub-representatividade das mulheres se mantém, seja na autoria principal, seja como líder de pesquisa.

Por fim, a desigualdade de gênero encontrada nas publicações científicas tem origem multifatorial e inter-relações complexas, refletindo provavelmente o comportamento da sociedade. Iniquidades existentes anteriores à formação no

ensino superior, desigualdades de renda e oportunidades devido à estereótipos inconsistentes, maternidade, dupla jornada de trabalho e sexismo estrutural, são apenas alguns entraves no sinuoso caminho da mulher até a autoria ou liderança científica. Para mudar este cenário, é preciso reconhecer o problema, e desta forma, a contribuição do estudo⁸ é essencial. O caminho em direção a equidade é longo, mas o primeiro passo foi dado.⁸

Referências

1. Nodari S. Nomes e pronomes na Língua Portuguesa: a questão sexista no idioma e na academia. *Rev Est Fem*. 2021;29(3): e74197. doi: 10.1590/1806-9584-2021v29n374197.
2. Oliveira-Ciabati L, Santos LL, Hsiou AS, Sasso AM, Castro M, Souza JP. Scientific Sexism: The Gender Bias in the Scientific Production of the Universidade de São Paulo. *Rev Saude Publica*. 2021;55:46. doi: 10.11606/s1518-8787.2021055002939.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2019 [cited 2022 Nov 7]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/>
4. Scheffer M. Demografia Médica no Brasil 2020. São Paulo: FMUSP; 2020.
5. Burgess S, Shaw E, Zaman S. Women in Cardiology. *Circulation*. 2019;139(8):1001-2. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037835.
6. Borrelli N, Brida M, Cader A, Sabatino J, Czerwińska-Jelonkiewicz K, Shchendrygina A, et al. Women Leaders in Cardiology. Contemporary Profile of the WHO European Region. *Eur Heart J Open*. 2021;1(1):oeab008. doi: 10.1093/ehjopen/oeab008.
7. Mehran R, Kumar A, Bansal A, Shariff M, Gulati M, Kalra A. Gender and Disparity in first Authorship in Cardiology Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e211043. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1043.
8. Mesquita CT, Lacerda AG, Frantz EDC, Alves VPV, Amorim LEO, Coutinho BA, et al. Gender Disparity in First and Senior Authorship in Brazilian Cardiology Journals. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(6):960-967.
9. Rai D, Kumar A, Waheed SH, Pandey R, Guerriero M, Kapoor A, et al. Gender Differences in International Cardiology Guideline Authorship: A Comparison of the US, Canadian, and European Cardiology Guidelines From 2006 to 2020. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(5):e024249. doi: 10.1161/JAHA.121.024249.
10. Oliveira GMM, Tenorio M, Siqueira ASE. Science Gender Gap: Are We in the Right Path? *Int J Cardiovasc Sci*. 2022; 35(2), 148-151. Doi: 10.36660/ijcs.20220029.



Mortalidade Hospitalar Por Infarto do Miocárdio na América Latina e no Caribe: Revisão Sistemática e Metanálise

Hospital Mortality from Myocardial Infarction in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis

Leonardo Alves,^{1,2} Patrícia K. Ziegelmann,¹ Victor Ribeiro,² Carisi Polanczyk^{1,3}

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande,² Rio Grande, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: A maioria das mortes por doenças cardiovasculares ocorrem em países de renda baixa e média, e o infarto do miocárdio é uma das condições com maior risco de morte.

Objetivos: Avaliar a mortalidade hospitalar por todas as causas em pacientes admitidos por infarto do miocárdio (IAMCSST e IAMSSST) na América Latina e no Caribe no ano de 2000 em diante.

Métodos: Realizamos uma busca sistemática em bancos de dados eletrônicos por estudos do tipo coorte que relataram morte hospitalar por IAMCSST e IAMSSST. Foi realizada uma metanálise e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Identificamos 38 estudos (29 com pacientes com IAMCSST, 3 com IAMSSST e 6 com IAMCSST e IAMSSST). A mortalidade por IAMCSST agrupada foi de 9,9% (IC95%: 9,1 – 10,7). Observou-se importante heterogeneidade ($I^2 = 74\%$ e o intervalo de predição foi de 6,6 – 14,5). A porcentagem de terapia de reperfusão e a década em que os estudos foram conduzidos explicam parte dessa heterogeneidade ($I^2 = 54\%$). Quanto maior a taxa de terapia de reperfusão, menor a mortalidade hospitalar (coeficiente = -0,009, IC95%: -0,013 a -0,006, $p < 0,001$). A mortalidade foi maior na primeira década em comparação com a mortalidade na segunda década (coeficiente = -0,14, IC95%: -0,27 a -0,02, $p = 0,047$). A mortalidade hospitalar por IAMSSST foi de 6,3% (IC95%: 5,4 – 7,4) e a heterogeneidade foi nula.

Conclusão: A mortalidade por IAMCSST em países de renda baixa e média foi maior em comparação com as taxas relatadas em outros países. Para melhorar essas estimativas, deve-se buscar um maior uso de terapia de reperfusão. A mortalidade hospitalar por IAMSSST agrupada foi similar às taxas descritas em países de alta renda. Contudo, esse dado foi baseado em poucos estudos, cuja maioria foi conduzida em dois países.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Infarto do Miocárdio/mortalidade; Pobreza/estatística e dados numéricos; América Latina; Caribe; Revisão Sistemática; Metanálise.

Abstract

Background: Most cardiovascular deaths occur in low- and middle-income countries and myocardial infarction is one of the main life-threatening conditions.

Objective: We assessed all-cause in-hospital mortality in patients admitted for myocardial infarction (STEMI and NSTEMI) in Latin America and the Caribbean from 2000 onward.

Methods: We systematically searched in electronic bibliographic databases for cohort studies which reported in-hospital mortality due to STEMI and NSTEMI. A meta-analysis was performed and a p -value < 0.05 was considered significant.

Results: We identified 38 studies (29 STEMI, 3 NSTEMI and 6 both). Pooled STEMI in-hospital mortality was 9.9% (95% CI: 9.1 – 10.7). Heterogeneity was not trivial ($I^2 = 74\%$ and prediction interval = 6.6 – 14.5). The percentage of reperfusion therapy and decade explain part of the heterogeneity ($I^2 = 54\%$). The higher the rate of reperfusion therapy, the lower the in-hospital mortality (coefficient = -0.009, 95% CI: -0.013 to -0.006, $p < 0.001$). This mortality was higher in the first decade as compared with the second (coefficient = -0.14, 95% CI: -0.27 to -0.02, $p = 0.047$). Pooled NSTEMI in-hospital mortality was 6.3% (95% CI: 5.4 – 7.4) and heterogeneity was null.

Correspondência: Leonardo Alves •

Universidade Federal do Rio Grande – Departamento de Medicina - Gen Osório. CEP 96201-900, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: leonalvesrg@gmail.com

Artigo recebido em 28/03/2022, revisado em 14/06/2022, aceito em 01/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220194>

Conclusion: Pooled STEMI in-hospital mortality in low- and middle-income countries was high in comparison with rates reported in high income countries. To improve these estimates, higher use of reperfusion therapy must be pursued. Pooled NSTEMI in-hospital mortality was similar to the ones found in high-income countries; however, it was based on few studies and most of them were carried out in two countries.

Keywords: Cardiovascular Diseases/mortality; Myocardial Infarction/mortality; Poverty/ statistics & Numeral data; Latin America; Caribbean Region; Systematic Review; Meta-Analysis.

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

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte em adultos em todo o mundo. Mais de três quartos das mortes por DCVs ocorrem em países de renda baixa e média.¹ Consequentemente, na América Latina e no Caribe, onde esses países prevalecem,² as DCVs representam um peso significativo em suas economias.³ Na Agenda de Saúde Sustentável para as Américas 2018-2030, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) declarou que a redução no peso das DCVs é uma de suas metas, uma vez que essas doenças são as principais doenças não transmissíveis.⁴

A doença cardíaca isquêmica é responsável pela maioria das mortes por DCV bem como por mortes prematuras e incapacidade.⁵ Uma de suas principais manifestações é o infarto do miocárdio, uma situação comum de emergência, potencialmente fatal. O infarto do miocárdio é classificado como Infarto do Miocárdio com Elevação do Segmento ST (IAMCSST) ou como Infarto do Miocárdio sem Elevação do Segmento ST (IAMSSST), ambos com prognóstico e terapia diferentes.⁶

O manejo do infarto do miocárdio melhorou nas últimas décadas. No IAMCSST, agentes fibrinolíticos e aspirina, juntamente com intervenção coronária percutânea e agentes antiplaquetários mais potentes, diminuíram as taxas de mortalidade para 5-6%. Da mesma forma, no IAMSSST, a revascularização precoce associada com anticoagulação e novos agentes antiplaquetários também promoveram melhora dos desfechos.^{7,8}

Para avaliar o manejo contemporâneo do infarto do miocárdio em países de renda baixa e média, conduzimos uma revisão sistemática para investigar mortalidade hospitalar por todas as causas em pacientes admitidos por IAMCSST e IAMSSST em hospitais na América Latina e Caribe do ano 2000 em diante.

Métodos

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o checklist do *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE).⁹ O protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Review* (PROSPERO, número CRD42019109184).

Terminologia

Nesta revisão sistemática, a região da América Latina e do Caribe foi definida como a área geográfica composta de todos os países do continente americano, exceto os Estados Unidos, Canadá e ilhas Bermudas.¹⁰ Essa região tem uma população de 645 milhões; 82% moram em áreas urbanas. O Brasil e o México são os países mais populosos, contribuindo com mais

da metade da população total, e Argentina, Colômbia, Peru, Venezuela e Chile com cerca de um terço da população. A região do Caribe abrange menos de 10% da população, e 70% dessa concentram-se em Cuba, Haiti, e República Dominicana.¹⁰ A lista de todos os países pode ser acessada no Material Suplementar.

Critérios de seleção

Esta revisão sistemática incluiu estudos que preencheram os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos que incluíram adultos com idade igual ou maior que 18 anos, do sexo masculino ou feminino; (2) estudos conduzidos na América Latina e no Caribe; (3) estudos que coletaram dados de pacientes admitidos em 2000 em diante; (4) estudos prospectivos e retrospectivos do tipo coorte; e (5) estudos que relataram mortalidade hospitalar por todas as causas por IAMCSST e IAMSSST.

Os critérios de exclusão consistiram em (1) estudos cujas amostras eram compostas por um grupo específico da população alvo (tais como adultos mais velhos, mulheres, diabéticas); (2) estudos cujas amostras eram compostas por um grupo com uma condição específica (como pacientes que se submeteram a uma terapia de reperfusão específica, pacientes em choque cardiogênico, pacientes que não se submeteram à terapia de reperfusão); e (3) estudos baseados em dados administrativos. Em estudos avaliando o efeito de um protocolo de tratamento comparando-se coortes antes e após sua implementação, nós selecionamos o segundo período por fornecer dados mais recentes. Para coortes repetitivos, consideramos aqueles com dados originais e mais recentes. Tivemos o cuidado para evitar dupla contagem dos pacientes incluídos em diferentes coortes.

Estratégia de busca

Conduzimos uma busca sistemática nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE, Embase, *Web of Science*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Centro Nacional de Informação de Ciências Médicas de Cuba (CUMED), Literatura do Caribe em Ciências da Saúde (MEDCARIB) e *Institutional Repository for Information Sharing/Pan America Health Organization* (IRIS/PAHO). A estratégia de busca combinou termos relacionados a “infarto do miocárdio” e “América Latina e Caribe” e se restringiu a estudos publicados de 2000 em diante (Material Suplementar). Uma busca manual de referências nos artigos selecionados também foi conduzida.

Todos os artigos identificados nas diferentes fontes foram exportados para o EndNote e reunidos em um mesmo arquivo, e os artigos duplicados foram removidos.

Seleção de artigos e extração de dados

O primeiro passo da seleção de estudos foi o rastreamento de artigos, a partir dos títulos e resumos, seguindo os critérios de elegibilidade. A segunda etapa envolveu a confirmação da elegibilidade pela leitura completa dos artigos selecionados. Nessa etapa, foram registradas as razões da exclusão do artigo e, em caso de dúvidas, os autores dos artigos foram contatados. Dois revisores independentes (L.A. e V.R.) selecionaram os estudos, e discordâncias foram resolvidas por consenso.

Extraímos características dos artigos – primeiro autor, ano de publicação, país, duração, tamanho amostral, tipo de coorte, local de recrutamento, número de centros de saúde, sistema de saúde (público/privado); características dos pacientes – características demográficas e fatores de risco (hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia); dados relacionados ao IAMCSST – classe Killip III/IV, tempo de isquemia, tipo e frequência de terapia de reperfusão – e ao IAMSSST – biomarcador de lesão miocárdica, escore de risco, terapia antitrombótica, e revascularização do miocárdio; e mortalidade hospitalar. Esse processo foi conduzido por dois revisores independentes (L.A. e V.R.), e divergências foram resolvidas por consenso.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés nos estudos incluídos foi avaliado pela ferramenta QUIPS (*Quality in Prognosis Studies*) que contém seis domínios.¹¹ Nesta revisão, usamos três desses domínios que abordam a representatividade da amostra do estudo, perda de seguimento, e a medida do desfecho. A fim de classificar a representatividade, consideramos estudos com alto risco aqueles que, no mínimo, foram conduzidos em uma única unidade de terapia intensiva ou que não realizaram (ou não informaram) recrutamento consecutivo; estudos de baixo risco aqueles com amostras populacionais; e estudos de risco moderado aqueles que não preencheram os critérios anteriores. Ainda, classificamos a perda de seguimento em baixo risco (< 10%), risco moderado (10 - 20%) ou alto risco (> 20%).

Estudos que tiveram ao menos um domínio classificado como de alto risco foram classificados como de alto risco de viés, e aqueles estudos que tiveram todos os domínios classificados como de baixo risco foram classificados como de baixo risco de viés. Estudos que não preencheram os critérios prévios foram classificados como de risco moderado de viés. Dois revisores independentes (L.A. e V.R.) conduziram essa avaliação e discordâncias foram solucionadas por consenso.

Análise dos dados

Realizamos metanálises independentes para avaliar mortalidade hospitalar por IAMCSST e IAMSSST. A mortalidade foi exibida como proporção (número de mortes dividido pelo total de número de pacientes em risco no período de avaliação). Estimativas foram calculadas usando modelos de efeitos aleatórios (devido à heterogeneidade, esperada em estudos observacionais como o nosso), com transformação logit e método de variância inversa. Usamos o método proposto por DerSimonian e Laird para estimar a variabilidade entre estudos.

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pela estatística I^2 ,¹² teste de Cochran e intervalo de predição de 95%. Esse intervalo fornece uma melhor perspectiva da variabilidade esperada de mortalidade entre diferentes populações consideradas nos modelos de efeito aleatórios, ou seja, a relevância clínica da heterogeneidade.^{13,14} Para identificar fontes potenciais de heterogeneidade, conduzimos análise de subgrupo (país, década do estudo) e meta-regressão. Também conduzimos análise de sensibilidade (excluindo estudos com algumas características, estudos com uma amostra pequena, estudo de alto risco de viés e estudos *outliers*) para avaliar heterogeneidade e a robustez dos resultados.

Efeitos de estudos pequenos, causados, entre outros, por viés de publicação,¹⁵ foram avaliados usando um gráfico de funil construído com a transformação logit de mortalidade versus o tamanho amostral. O uso do tamanho da amostra é mais preciso para avaliar estudos de proporções que uma medida de precisão.¹⁶ Esse efeito, observado como assimetria no gráfico de funil, foi avaliado analiticamente usando-se o teste de Peters, o qual também se baseia no tamanho da amostra.¹⁷ O programa R para metanálise foi usado para todas as análises.^{18,19} Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Resultados

Resultados da busca

Nossa estratégia de busca identificou 9244 artigos (01 de setembro de 2018; atualizada em 15 de abril de 2020). Após a exclusão de duplicatas, rastreamos 7597 artigos pela análise do título e do resumo; 381 desses tiveram o texto completo avaliado quanto à elegibilidade. Incluímos um estudo conduzido por nosso grupo de pesquisa, que ainda não havia sido publicado até a data da última pesquisa, e cinco artigos encontrados pela busca na lista de referência de cada artigo completo incluído na revisão. Não conseguimos ter acesso a 14 artigos na íntegra mesmo após busca exaustiva. Esse processo resultou em 38 estudos: 29 sobre IAMCSST, três sobre NSTEMI e seis que avaliaram ambos (Figura Suplementar 1).

Características do estudo

Um total de 28878 indivíduos de 35 estudos com STEMI²⁰⁻⁵⁴ e um total de 2377 indivíduos de nove estudos sobre IAMSSST^{20,26,30,32,39,46,55-57} foram incluídos na revisão. Os estudos sobre IAMCSST foram conduzidos no Brasil ($n=15$), Cuba ($n=6$), Argentina ($n=5$), México ($n=3$), Colômbia ($n=2$), Chile ($n=1$), Paraguai ($n=1$), Peru ($n=1$) e Porto Rico ($n=1$), enquanto estudos sobre IAMSSST foram realizados no Brasil ($n=6$), Argentina ($n=2$) e Colômbia ($n=1$). A maioria dos estudos foram estudos multicêntricos, prospectivos, do tipo coorte, e o departamento de emergência foi o local mais comum em que os pacientes foram recrutados. O período mediano de estudo foi de 18 meses (IQR: 12 – 37) para estudos sobre IAMCSST e 10 meses (IQR: 12 – 37) para estudos sobre IAMSSST. Características dos estudos selecionados são apresentadas nas Tabelas Suplementares 1 (IAMCSST) e 2 (IAMSSST).

Nos estudos sobre IAMCSST, a idade média variou de 55 a 65 anos de idade, e a maioria dos indivíduos eram do sexo masculino (56% ou mais em cada estudo). Em relação à seleção dos pacientes, alguns estudos usaram tempos específicos de isquemia como critérios de inclusão (até 12, 24, 36, 48 e 72 horas). O tempo de atraso do paciente foi relatado em menos de 50% dos estudos, enquanto o tempo de atraso do sistema foi relatado em poucos estudos. A porcentagem de terapia de reperfusão variou consideravelmente entre os estudos, de 21 a 99%; cerca de 60% mostraram porcentagens abaixo de 70%. Na primeira década, a terapia de reperfusão mais frequente foi fibrinólise (estreptoquinase). A intervenção coronária percutânea foi mais frequente na segunda década; no entanto, quando fibrinólise era uma opção, escolhia-se um agente específico à fibrina. O principal motivo pela não realização de terapia e reperfusão foi o fato de os pacientes buscarem assistência 12 horas após o início dos sintomas. O atraso no sistema e o subdiagnóstico também foram mencionados.

Em estudos de IAMSSST, a idade média variou de 63 a 64 anos e a maioria dos indivíduos era do sexo masculino (60% ou mais em cada estudo). Nenhum estudo apresentou escores de risco ou relatou o uso de troponina como biomarcador de lesão

miocárdica. Cinco estudos apresentaram informações sobre terapia antiplaquetária dupla e terapia de anticoagulação, e somente dois estudos mostraram dados de revascularização coronariana precoce.

Risco de viés

O risco total de viés em estudos de IAMCSST foi de 14%, 49% e 37% para estudos de risco baixo, moderado e alto, respectivamente, e de 22%, 56% e 22% para estudos de IAMSSST com risco baixo, moderado e alto, respectivamente (Tabela Suplementar 3). O viés de seleção (domínio da representatividade) foi a principal preocupação, ao passo que a medida do desfecho e a perda de seguimento não representaram riscos.

Desfechos de IAMCSST

As taxas de mortalidade variaram substancialmente entre os estudos, de 4,9% a 17,5%. A mortalidade hospitalar agrupada foi 9,9% (IC95%: 9,1 – 10,7) (Figura 1). A amplitude do intervalo de predição (6,6 – 14,5) mostrou uma heterogeneidade relativamente importante entre os

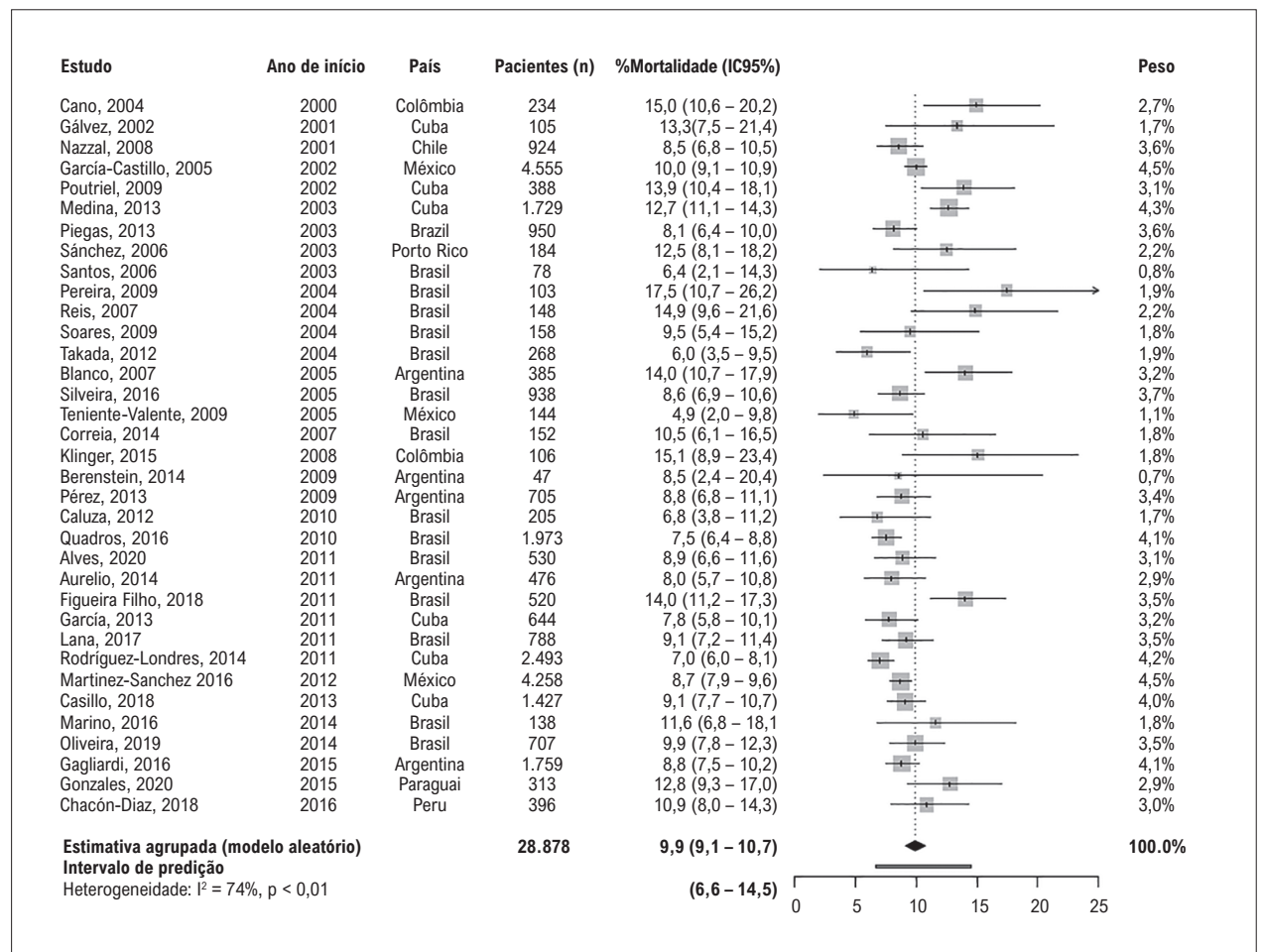


Figura 1 – Mortalidade hospitalar agrupada em pacientes admitidos por Infarto do Miocárdio com Elevação do Segmento ST (IAMCSST) na América Latina e no Caribe do ano 2000 em diante

estudos. A porcentagem de variância não explicada por erro de amostragem (estatística I^2) foi 74% ($p < 0,001$). A metarregressão univariada revelou que quanto maior a porcentagem de terapia de reperfusão, menor a mortalidade hospitalar (coeficiente -0,010, IC95%: -0,014 a -0,006, $p < 0,001$; I^2 residual = 56%) (Tabela Suplementar 4 e Figura Suplementar 2). O efeito linear sobre a taxa de mortalidade encontra-se na escala logit; assim, para uma melhor interpretação dos resultados, são apresentadas estimativas de mortalidade para algumas porcentagens de reperfusão (Tabela 1). A análise de subgrupo também identificou mortalidade hospitalar mais baixa na segunda década (2010 a 2020) ao se comparar com a primeira década (2000 a 2009) desta revisão (9,1%, IC95%: 8,2 – 10,1 vs 10,7%, IC95%: 9,6 – 11,9; $p = 0,036$) (Tabela 1 e Tabela Suplementar 4). Considerando a mortalidade por país, a taxa de mortalidade mais baixa foi no Chile (8,5, IC95%: 5,3 – 13,5), e a mais alta foi na Colômbia (15%, IC95%: 10,1 – 21,7) (Tabela 1); no entanto, não foi encontrada diferença estatística entre os países ($p = 0,47$) (Tabela Suplementar 4).

No modelo de meta-regressão múltipla, somente a taxa de reperfusão e a década mantiveram associação independente com mortalidade hospitalar (Tabela Suplementar 4). Independentemente da década, o logit da mortalidade diminuiu linearmente com o aumento da taxa de reperfusão (coeficiente -0,009, IC 95%: -0,013 a -0,006, $p < 0,001$). Independentemente da taxa de reperfusão, o logit da mortalidade foi maior na primeira década em comparação à segunda (coeficiente -0,14, IC95%: -0,27 a -0,02, $p = 0,047$). As estimativas de mortalidade variaram de 15% a 9,1% na primeira década e de 13,3% a 8% na segunda década, dependendo da taxa de reperfusão (Tabela 1). A diferença na mortalidade ao longo das décadas variou de 1,7 ponto percentual para taxa de reperfusão de 20% a 1,1 ponto percentual para taxa de reperfusão de 80% (Tabela 1). Finalmente, a heterogeneidade diminuiu, e foi em parte explicada por essas características (I^2 residual = 54%).

As análises de sensibilidade excluíram estudos retrospectivos do tipo coorte, estudos com uma pequena amostra (menos de 100 participantes), estudos que usaram tempo de isquemia do paciente < 12 horas como critério de inclusão, e estudos com alto viés não afetaram muito os resultados como um todo.

Desfechos de IAMSSST

As taxas de mortalidade por IAMSSST variaram de 4,9% a 8,5%, exceto um estudo cuja taxa foi de 16,5% (estudo outlier). A mortalidade hospitalar agrupada foi 7,2% (IC95%: 5,5 – 9,3) (Figura 2). A amplitude do intervalo de predição (3,2 – 15,2) mostrou uma heterogeneidade importante entre os estudos. A porcentagem de variância não explicada por erro de amostragem (estatística I^2) foi de 63%. Na análise de sensibilidade (Tabela Suplementar 6), a heterogeneidade foi totalmente explicada ($I^2 = 0\%$) pela exclusão do estudo outlier (que também apresenta um viés elevado). Consequentemente, a estimativa agrupada diminuiu para 6,3% (IC95%: 5,4 – 7,4) e o intervalo de predição diminuiu para 5,1 – 7,7. A exclusão de um estudo com alto risco de viés e de três estudos com

Tabela 1 – Estimativa de mortalidade hospitalar após análise de metarregressão univariada e multivariada

Características	Mortalidade % (IC95%)	
Análise bruta		
Taxa de terapia de reperfusão		
20%	14,4 (12,3 – 16,8)	
30%	13,2 (11,6 – 15,0)	
40%	12,1 (11,0 – 13,4)	
50%	11,1 (10,3 – 12,0)	
60%	10,2 (9,5 – 10,8)	
70%	9,3 (8,7 – 9,9)	
80%	8,5 (7,8 – 9,2)	
Década		
Primeira	10,7 (9,6 – 11,9)	
Segunda	9,1 (8,2 – 10,1)	
País (N de estudos)		
Chile (1)	8,5 (5,3 – 13,5)	
México (3)	8,6 (6,5 – 11,4)	
Argentina (5)	9,6 (7,6 – 12,1)	
Brasil (15)	9,6 (8,3 – 11,0)	
Cuba (6)	10,0 (8,2 – 12,1)	
Peru (1)	10,9 (6,5 – 17,5)	
Porto Rico (1)	12,5 (7,0 – 21,2)	
Paraguai (1)	12,8 (7,7 – 20,5)	
Colômbia (2)	15,0 (10,1 – 21,7)	
Análise ajustada		
	Primeira década	Segunda década
Taxa de terapia de reperfusão		
20%	15,0 (12,8 – 17,5)	13,3 (11,2 – 15,8)
30%	13,8 (12,1 – 15,7)	12,3 (10,6 – 14,2)
40%	12,7 (11,4 – 14,2)	11,3 (10,0 – 12,7)
50%	11,7 (10,7 – 12,9)	10,4 (9,4 – 11,5)
60%	10,8 (9,9 – 11,8)	9,5 (8,8 – 10,4)
70%	9,9 (9,4 – 10,9)	8,8 (8,0 – 9,5)
80%	9,1 (8,2 – 10,2)	8,0 (7,3 – 8,9)

IC: intervalo de confiança.

pequeno tamanho amostral (menor que 100 pacientes) não afetou os resultados. Nenhum dos estudos teve impacto individual sobre os resultados, exceto o estudo outlier como previamente mencionado.

Efeitos de estudos pequenos

A análise visual do gráfico de funil não sugeriu efeitos de estudos pequenos sobre a mortalidade por IAMCSST, uma vez que não foi observada assimetria (Figura Suplementar 3), o que não foi corroborado pelo teste de Peters ($p = 0,04$). Contudo,

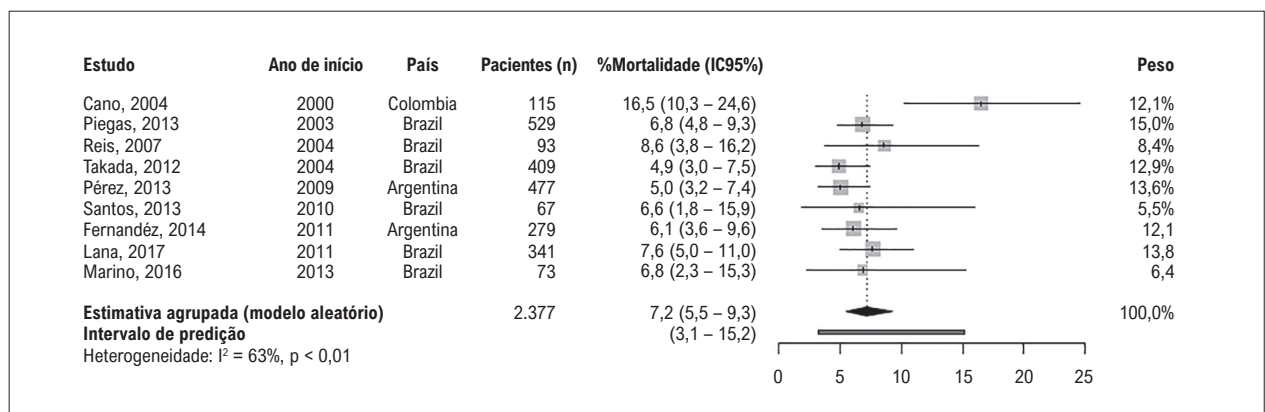


Figura 2 – Mortalidade hospitalar agrupada em pacientes admitidos por Infarto do Miocárdio sem Elevação do Segmento ST (IAMSSST) na América Latina e no Caribe do ano 2000 em diante

após a imputação de dois estudos hipotéticos pelo método “aparar e preencher”, ou “trim and fill” em inglês (análise de sensibilidade), a mortalidade agrupada não sofreu muita alteração (9,7%; IC95%: 8,9 – 10,5). Em relação aos estudos de IAMSSST, não tivemos muitos estudos para avaliar esse efeito.

Discussão

Nesta revisão sistemática, investigamos a mortalidade hospitalar por infarto do miocárdio (IAMCSST e IAMSSST) na América Latina e no Caribe ao longo das últimas duas décadas. A mortalidade hospitalar agrupada foi de 9,3% e 6,3% para IAMCSST e IAMSSST, respectivamente, após exclusão do estudo *outlier* e do estudo com alto risco de viés. Em nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática que avaliou mortalidade por infarto do miocárdio nesta área geográfica.

A taxa de mortalidade hospitalar por IAMCSST variou entre os estudos. A principal fonte dessa heterogeneidade foi a terapia de reperfusão cuja associação com mortalidade está bem estabelecida. O mesmo fato é observado na Europa, cujos registros conduzidos por vários países mostraram taxas de mortalidade que variaram entre 4% e 13%, e grande variação também na terapia de reperfusão.⁵⁸ Assim, o baixo uso dessa terapia, observado em muitos estudos em nossa revisão, é uma preocupação em termos da qualidade do cuidado médico. As principais razões para essa situação foram atraso do paciente em buscar cuidado médico, além do atraso no sistema e subdiagnóstico. Essas questões podem ser resolvidas principalmente com a implementação de um sistema de assistência estruturado, que envolve avaliação pré-hospitalar, triagem, e transferência, juntamente com protocolos padronizados. Essa estrutura pode melhorar o acesso a estabelecimentos de atenção terciária, diminuir o número de pacientes “elegíveis mas não tratados”, e reduzir o tempo para o tratamento.⁵⁹ Medidas educacionais sobre dor torácica na população também devem ser implementadas. Resultados favoráveis dessas estratégias foram descritas em estudos conduzidos em países da América Latina.^{22,50,60}

A mortalidade hospitalar agrupada por IAMCSST é maior que as taxas descritas em registros de países de alta renda, tais

como 5,1% e 7%^{61,62} nos Estados Unidos e 6,8% no Canadá.⁶³ Essa diferença pode ser devido às baixas porcentagens de terapia de reperfusão. Esse fato é corroborado pelo estudo que avaliou desfechos em pacientes com STEMI em ensaios clínicos que mostraram uma associação negativa entre mortalidade e renda nacional bruta.⁶⁴ Essa associação foi independente de outros preditores, tais como gravidade dos casos, tempo de isquemia e manejo de perfusão.

Outra fonte de heterogeneidade encontrada nos estudos com pacientes com IAMCSST relacionou-se ao período em que os estudos foram conduzidos. Na primeira década dessa revisão, observamos uma maior mortalidade que na segunda década, o que pode ser devido ao uso predominante de agentes não específicos à fibrina para a fibrinólise e menor uso de terapia antitrombótica. Deve-se salientar que o resultado dessa fonte de heterogeneidade foi muito próximo ao limite arbitrário da significância estatística.

Finalmente, a mortalidade hospitalar variou entre os países em que os estudos foram desenvolvidos, mas essa fonte de heterogeneidade não foi estatisticamente significativa. Apesar de a América Latina e o Caribe serem compostos de países de renda baixa e média, existem diferenças em suas rendas nacionais brutas e seus sistemas de saúde.⁶⁴ Nesse caso, o fato de a presente revisão sistemática não ter poder estatístico suficiente pode ter influenciado no resultado.

Dois grandes registros de IAMCSST conduzidos na América Latina (México e Brasil) devem ser destacados. Esses estudos relataram a mortalidade cardiovascular hospitalar⁶⁰ e em 30 dias⁶⁵ em vez de mortalidade hospitalar por todas as causas, como em nossa revisão.^{60,65} No registro mexicano, 71% dos pacientes receberam terapia de reperfusão e a mortalidade cardiovascular foi 9,4% (após implementação do protocolo de manejo). Essa taxa também é mais elevada que as taxas encontradas nos registros em países de alta renda. No registro brasileiro, a terapia de reperfusão foi aplicada em 88% dos pacientes enquanto a mortalidade cardiovascular em 30 dias foi de 3,4%. Essa taxa foi mais baixa que aquelas observadas em países de alta renda embora essa tenha considerado apenas mortes cardiovasculares. As razões para esse fato podem incluir a participação de centros de tratamento cardíaco de referência, além dos métodos de amostragem e recrutamento usados.

Há limitações a serem consideradas. Alguns estudos adotaram limites diferentes de tempos de isquemia devido ao atraso do paciente como critério de inclusão (outros não mencionaram se os usaram). Uma vez que o tempo de isquemia está associado com mortalidade, esses estudos poderiam selecionar pacientes com diferentes prognósticos. Ainda, a falta de dados sobre tempo de isquemia (atraso do paciente ou do sistema) nos estudos não permitiu avaliá-lo como uma fonte de heterogeneidade, uma vez que a mortalidade está associada não só com a realização de terapia de reperfusão, como também com o período em que foi realizada. Outras fontes potenciais de heterogeneidade, tais como idade e proporção de mulheres não foram avaliadas devido à falta de informação. Por fim, deve-se considerar a questão da representatividade dos estudos. Esta revisão de estudos sobre IAMCSST incluiu apenas nove países, e a maioria dos estudos foram conduzidos em serviços de saúde bem estruturados, que geralmente apresentam melhores resultados.

A mortalidade hospitalar por IAMCSST entre os estudos, após excluir o estudo outlier e de alto risco de viés. As estimativas acumuladas foram similares às taxas de mortalidade de grandes registros, tais como 5% no estudo GRACE e 7,6% no registro Kaiser.^{62,66} Contudo, há algumas ressalvas a ser consideradas nessas análises. A escassez de dados sobre mortalidade hospitalar por IAMSSST isolada deve-se ao fato de que, na maioria dos estudos, a mortalidade por IAMSSST estar combinada com outras causas como angina instável. Além disso, os estudos foram conduzidos principalmente em dois países (Brasil e Argentina), o que pode prejudicar a generalização das estimativas para toda a região. Ainda, os estudos não apresentaram nenhum escore de risco; assim, não conseguimos avaliar a gravidade da população estudada para fins comparativos.

Finalmente, o risco global de viés foi classificado em alto e moderado de acordo com o viés de seleção. Assim, deve-se prestar atenção aos métodos de amostragem para evitar uma estimativa enviesada. Ainda, a definição do domínio de representatividade nesta revisão foi arbitrária, o que foi uma limitação. Consequentemente, esses fatos devem ser considerados na avaliação das estimativas de mortalidade hospitalar.

Referências

1. Cardiovascular Diseases (CVDs). World Health Organization (WHO); 2017. [Internet] [Accessed June 09 2018] Available from: www.who.int.
2. World Bank list of economies. The World Bank, 2018.[Internet] [Accessed June 09 2018] Available from: www.worldbank.org.
3. Pan American Health Organization. Health in the Americas+, 2017 Edition. Summary: Regional Outlook and Country Profiles. Washington (D.C.): PHAO; 2017.
4. Pan American Health Organization / World Health Organization. Sustainable Health Agenda for the Americas 2018-2030: A Call to Action for Health and Well-Being in the Region. Washington(DC): PHAO/WHO; 2017.
5. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

Conclusão

A mortalidade hospitalar por IAMCSST agrupada em países de renda baixa e média foi elevada em comparação a taxas encontradas em países de renda alta. Para melhorar essas estimativas, é fundamental aumentar a porcentagem da terapia de reperfusão, o que pode ser alcançado focando-se na organização do sistema de saúde e na saúde da população. A mortalidade hospitalar por IAMSSST foi similar às encontradas em países de alta renda; no entanto, tal estimativa baseou-se em poucos estudos, cuja maioria foi conduzida em dois países. Assim, em relação aos dados de IAMSSST, devem-se avaliar mais registros de diferentes países para se obter uma estimativa mais precisa. Por fim, pesquisadores devem focar na qualidade dos métodos de amostragem e de recrutamento para se evitar o risco de viés e, consequentemente, melhorar as estimativas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Alves L, Polanczyk CA; Obtenção de dados: Alves L, Ribeiro V; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alves L, Ziegelmann P, Polanczyk CA; Análise estatística: Alves L, Ziegelmann P, Polanczyk CA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Leonardo Alves pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

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

9. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, William GD, Rennie D, Moher D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283(15):2008-12. DOI: 10.1001/jama.283.15.2008
10. Pan American Health Organization (PHAO) / World Health Organization (WHO), Communicable Diseases and Health Analysis / Health Information and Analysis. Health Situation in the Americas: Basic Indicators 2017. Washington, (DC):PHAO;2017.
11. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013;158(4):280-6. DOI: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009
12. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58. DOI: 10.1002/sim.1186
13. Rucker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol* 2008;8:79. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-79> DOI: 10.1002/jrsm.1230
14. Borenstein M, Higgins JP, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I(2) is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods* 2017;8(1):5-18. DOI: 10.1002/jrsm.1230
15. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>
16. Hunter JP, Saratzis A, Sutton AJ, Boucher RH, Sayers RD, Bown MJ. In meta-analyses of proportion studies, funnel plots were found to be an inaccurate method of assessing publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology* 2014;67(8):897-903. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.03.003
17. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006;295(6):676-80. DOI: 10.1001/jama.295.6.676
18. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. In. Austria: Foundation for Statistical Computing; 2017.
19. Schwarzer G. General Package for Meta-Analysis. *R News* 2007;7(3):40-5.
20. Cano N. Epidemiology of the acute heart attack of the myocardium in the Hospital Santa Sofia in Manizales. Descriptive study (June, 2000 to June, 2003). *Rev colomb cardi* 2004;11(3):157-63.
21. Gálvez AT, Miranda JMS, Píera OR, Álvarez AAP. Thrombolysis in patients with acute myocardial infarct admitted at an intensive care unit. *Revi cuba med int emerg.* 2002;1:42-5. ID: cum235972
22. Nazzari NC, Campos TP, Corbalán HR, Lanás F. The impact of Chilean health reform in the management and mortality of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in Chilean hospitals. *Rev Med Chil.* 2008;136(10):1231-9.
23. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez Bermúdez P, Aspiri Lopez JR, Caballero A, Martínez Sanchez C, et al. et al. RENASICA II Mexican Registry of Acute Coronary Syndromes. *Arch Cardiol. Mex* 2005;75(supl.1):6-19. D: lil-631924
24. Tartabull Poutriel K, Rodríguez López AJ, Nicolau Pestana E, González Martínez F. Circadian rhythm in acute myocardial infarction. *Arch méd Camaguey* 2009;13(1). ID: lil-577818
25. Santos Medina M, Batista Bofill S, Rabert Fernández A. Impact of the creation of the Coronary Intensive Care Unit on the mortality due to acute myocardial infarction in Las Tunas. *Rev electrón Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta* 2013;38(10).
26. Piegas LS, Avezum Á, Guimarães HP, et al. Acute Coronary Syndrome Behavior: Results of a Brazilian Registry. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(6):502-10. ID: lil-679133
27. Sanchez M, Cox RA, Rodriguez JM, Perez CM. Review of clinical characteristics and management of patients with ST segment elevation myocardial infarction at a tertiary care center. *P R Health Sci J* 2006;25(3):219-24. PMID: 17203791
28. Santos ESd, Minuzzo L, Pereira MP, Castilho MT, Gomes MA, Palacio Ag, et al. Acute Coronary Syndrome Registry at a Cardiology Emergency Center. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2006;87(5):597-602. DOI: 10.1590/s0066-782x2006001800008
29. Pereira JL, Sakae TM, Machado MC, Castro CMD. TIMI Risk Score for Acute Myocardial Infarction According to Prognostic Stratification. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(2):105-12. DOI: 10.1590/s0066-782x2009000800007
30. Reis AFd, Salis LHA, Macrini JLR, Dias AMC, Chilingue MG, Saud CMG, et al. et al. Acute Coronary Syndromes: morbidity / mortality and clinical practice in patients of Niterói, Rio de Janeiro State, Brazil. *Rev SOCERJ* 2007;20(5):360-71.
31. Soares JS, Souza NRMd, Nogueira Filho J, Cunha C, Ribeiro GS, Peixoto RS, et al. Treatment of a Cohort of Patients with Acute Myocardial Infarction and ST-segment Elevation. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6):464-71.
32. Takada JY, Roza LC, Ramos RB, Avakian SD, Ramires JAF, Mansur AdP. Emergency Service Admission Time and In-Hospital Mortality in Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(2):104-10. ID: 14790249
33. Blanco P, Gagliardi J, Higa C, et al. Acute myocardial infarction: results from the SAC 2005 survey in the Argentine Republic. *Rev Argent Cardiol* 2007;75(3):163-70.
34. Silveira DS, Jaeger CP, Hatschbach L, Manenti ERF. Validation of TIMI Risk Score for STEMI. *Int j cardiovasc sci.* 2016;29(3):189-97. ID: biblio-831781
35. Teniente-Valente R, Solorio-Meza S, Hernández-González M, Delgado-Sanchez Ac, Vargas Ramirez, Sanchez Lopes M, et al. Reperfusion therapy opportunity of a group of patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Rev Mex Cardiol.* 2009;20(3):130-4.
36. Correia LCL, Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Carvalho M, Oliveira B, et al. Prognostic Value of TIMI Score versus GRACE Score in ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(2):98-106. DOI: 10.5935/abc.20140095
37. Klinger GAM, Garcia AA, Rodriguez RB, Velandia OM. Adherence to Guidelines for Acute Myocardial Infarction with ST Segment Elevation in a University Hospital of 4th level in Bogota (Colombia) between January 2008 and July 2011. *Universitas Medica* 2015;56(1):20-31. ID:00419095
38. Berenstein C, Risoglio N, Aliano F, Grané I, Di Nunzio M, Maltés R. Treatment Strategies in ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome in Tierra del Fuego, Argentina. *STEACS Registry. Rev Arg Cardio.* 2014;82(3):232-6.
39. Pérez GE, Costabel JP, González N. Acute Myocardial Infarction in Argentina. *CONAREC XVII Registry. Rev Argent Cardiol* 2013;81(5):390-9.
40. Caluza ACV, Barbosa AH, Gonçalves I, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction Network: Systematization in 205 Cases Reduced Clinical Events in the Public Health Care System. *Arq Bras Cardiol* 2012;99(5):1040-8. ID: 4612708
41. Quadros AS, Schmidt MM, Gazeta CAI. Myocardial Infarction in the Daily Practice. *Int J Cardiovasc Sci* 2016;29(4):253-61. DOI:10.5935/2359-4802.20160053
42. Alves L, Polanczyk CA. Hospitalization for Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Registry. *Arq Bras Cardiol* 2020;115(5):916-24. DOI: 10.36660/abc.20190573
43. García Aurelio MJ, Cohen Arazi H, Higa C, et al. Acute Myocardial Infarction with Persistent ST-segment Elevation. SCAR (Acute Coronary Syndromes in Argentina) Multicenter Registry from the Argentine Society of Cardiology. *Rev Arg Cardiol.* 2014;82(4):275-84.
44. Filgueiras Filho NM, Feitosa Filho GS, Solla DJF, Argolo F, Guimaraes P, Paiva Filho I, et al. Implementation of a Regional Network for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Care and 30-Day Mortality in a Low- to Middle-Income City in Brazil: Findings From Salvador's STEMI Registry (RESISST). *J Am Heart Assoc* 2018;7(14):e008624. DOI: 10.1161/JAHA.118.008624
45. Lóriga García O, Pastrana Román I, Quintero Pérez W. Clinical-epidemiological characteristics of acute myocardial infarction patients. *Rev cienc med Pinar Rio* 2013;17(6):37-50.

46. Lana MLL, Beaton AZ, Brant LCC, Bozzo I, Magalhaes O, Castro LR, et al. Factors associated with compliance to AHA/ACC performance measures in a myocardial infarction system of care in Brazil. *Int J Qual Health Care* 2017;29(4):499-506. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzx059>
47. Rodríguez-Londres J, Quirós-Luis JJ, Castañeda-Rodríguez G, et al. Behavior of hospital fatality in patients with acute myocardial infarction with the use of reperfusion therapy in 12 years of work in the Intensive Coronary Unit of the Institute of Cardiology at Havana, Cuba. *Rev mex cardiol* 2014;25(1):7-14.
48. Martínez-Sánchez C, Borrayo G, Carrillo J, et al. Clinical management and hospital outcomes of acute coronary syndrome patients in Mexico: The Third National Registry of Acute Coronary Syndromes (RENASICA III). *Arch Cardiol Mex* 2016;86(3):221-32.
49. Vitón Castillo AA, Lorenzo Velázquez BM, Linares Cánovas LP, Lazo Herrera LA, Godoy Cuba O. Clinical epidemiological characterization of patients with acute myocardial infarction. *Rev cienc med Pinar Rio* 2018;22(5):24-33.
50. Marino BCA, Ribeiro ALP, Alkmim MB, Antunes AP, Boersma E, Marcolino MS. Coordinated regional care of myocardial infarction in a rural area in Brazil: Minas Telecardio Project 2. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;2(3):215-24. DOI: 10.1093/ehjqqc/qcw020
51. Oliveira JC, Almeida-Santos MA, Cunha-Oliveira J, Oliveira LC, Barreto ID, Lima TC, et al. Disparities in Access and Mortality of Patients With ST-Segment-Elevated Myocardial Infarction Using the Brazilian Public Healthcare System: VICTIM Register. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e013057. DOI: 10.1161/JAHA.119.013057
52. Gagliardi JA, Charaski A, Perna E, d'Imperio HD. National survey of ST-segment elevation acute myocardial infarction in Argentina (ARGEN-IAM-ST). *Rev Argent de Cardiol* .2016;84(6):548-57. DOI:10.7775/rac.v84.i6.9508
53. Gonzalez OLP, Gonzalez G, Gueyraud LC, Fernandez FNG, Artaza MA. Paraguayan National Registry of Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll cardiol*. 2020;75(Suppl 1):3607.
54. Chacon-Diaz M, Vega A, Araoz O, Rios P, Baltodano R, Villanueva F, et al. Epidemiological characteristics of ST-segment elevation myocardial infarction in Peru: Results of the Peruvian Registry of ST-segment Elevation Myocardial Infarction (PERSTEMI). *Arch Cardiol Mex* 2018;88(5):403-12. DOI: 10.1016/j.acmx.2017.11.009
55. Santos JCMD, Almeida, Rocha MdS, Araújo MdS. Prognostic Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(5):412-21. DOI: 10.5935/abc.20130077
56. Fernández HE, Bilbao JA, Cohen Arazí H. Quality of Care for Acute Myocardial Infarction in Argentina. Observations from the SCAR (Acute Coronary Syndromes in Argentina) Registry. *Rev Argent Cardiol* 2014;82(5):373-80.
57. Marino BC, Marcolino MS, Reis Junior Rdos S, et al. Epidemiological Profile and Quality Indicators in Patients with Acute Coronary Syndrome in Northern Minas Gerais - Minas Telecardio 2 Project. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(2):106-15. DOI: 10.5935/abc.20160095
58. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp492>
59. Henry TD, Lange DC. Prehospital Assessment and Systems of Care. In: Morrow DA, ed. *Myocardial Infarction: a companion to Braunwald's Heart Disease*. St. Louis: Elsevier; 2017. p.43-54. ISBN13: 9780323359436
60. Borrayo-Sanchez G, Rosas-Peralta M, Ramirez-Arias E, et al. STEMI and NSTEMI: Real-world Study in Mexico (RENASCA). *Arch Med Res* 2018;49(8):609-19. DOI:10.1016/j.arcmed.2019.01.003
61. Reynolds K, Go AS, Leong TK. Trends in Incidence of Hospitalized Acute Myocardial Infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN). *Am J Med* 2017;130(3):317-27. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.09.014
62. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90(4):358-63. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02489-x
63. Tran DT, Welsh RC, Ohinmaa A, Thanh NX, Kaul P. Temporal Trends of Reperfusion Strategies and Hospital Mortality for Patients With STEMI in Percutaneous Coronary Intervention-Capable Hospitals. *Can J Cardiol* 2017;33(4):485-92. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.12.002
64. Orlandini A, Diaz R, Wojdyla D, Pieper K, Van der Werf F, Granger VB, et al. Outcomes of patients in clinical trials with ST-segment elevation myocardial infarction among countries with different gross national incomes. *Eur Heart J* 2006;27(5):527-33. doi:10.1093/eurheartj/ehi701
65. Piva e Mattos LA, Berwanger O, Santos ES, Romano ER, Petriz JLF, Reis HJL, et al. Clinical outcomes at 30 days in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol* 2013;100(1):6-13. DOI: 10.1590/s0066-782x2013000100003
66. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362(23):2155-65. DOI: 10.1056/NEJMoa0908610

*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

Alta Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio na América Latina e Caribe: Defendendo a Implementação de Linha de Cuidado no Brasil

High Mortality for Myocardial Infarction in Latin America and the Caribbean: Making the Case for Systems of Care Implementation in Brazil

Luisa C. C. Brant¹ e Luiz G. Passaglia²

Departamento de Clínica Médica – Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Mortalidade Hospitalar Por Infarto do Miocárdio na América Latina e no Caribe: Revisão Sistemática e Metanálise

A doença isquêmica do coração (DIC) é a principal causa de morte no mundo, e enquanto em países de alta renda (PAR) foram observados declínios substanciais nas taxas de mortalidade por DIC nas últimas décadas, o mesmo não ocorreu em países de baixa e média renda (PBMR).¹ O evento final na cadeia da DIC é o infarto agudo do miocárdio (IAM), que pode ser classificado com base no eletrocardiograma em IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) – o primeiro apresentando maior letalidade.² As taxas de mortalidade para ambas as apresentações de IAM podem ser reduzidas pelo diagnóstico e tratamento rapidamente instituídos e de acordo com as diretrizes atuais, incluindo terapia de reperfusão para IAMCSST. Nos PAR, como os EUA, a mortalidade intra-hospitalar para IAMCSST variou de 3,5% para indivíduos que receberam angioplastia coronária percutânea primária a 14,9% para aqueles que não receberam reperfusão, enquanto em países europeus, foi relatada mortalidade tão baixa quanto 2,5%.^{3,4}

Neste número da Revista, o artigo “Mortalidade Hospitalar Por Infarto do Miocárdio na América Latina e no Caribe: Revisão Sistemática e Metanálise” traz dados contemporâneos sobre a mortalidade hospitalar por IAM em LMIC da América Latina e Caribe de 2000 a 2020.⁵ Utilizando metodologia apropriada, os autores realizaram uma metanálise de dados de 38 estudos, principalmente realizados no Brasil, Cuba e Argentina: 35 para IAMCSST com 28.878 indivíduos, e 9 para IAMSSST com 2.377 indivíduos. A análise conjunta demonstrou que a mortalidade hospitalar por IAMCSST foi de 9,9% (IC 95%: 9,1–10,7), com heterogeneidade moderada a alta ($I^2=74\%$). O Chile apresentou a menor mortalidade (8,5%; IC 95%: 5,3–13,5) e a Colômbia a maior (15%; IC 95%: 10,1–21,7), com o Brasil apresentando mortalidade de 9,6% (IC 95%: 8,3–11,0); no entanto, não foi encontrada diferença estatística entre os países ($p=0,47$).

Para NSTEMI, a mortalidade intra-hospitalar foi de 7,2% (IC 95%: 5,5–9,3), também com heterogeneidade moderada a alta ($I^2=63\%$), explicada ($I^2=0\%$) pela exclusão de um estudo “outlier”.⁵

Os resultados descritos acima são robustos porque a redução da mortalidade por IAMCSST foi associada a fatores conhecidos que melhoram os desfechos, e que também explicam (sujeito: fatores) em parte a heterogeneidade: maior taxa de reperfusão (coeficiente=-0,009, IC 95%: -0,013 a -0,006, $p<0,001$) e avanços temporais no tratamento, com maior mortalidade em 2000-2009 em relação a 2010-2020 (coeficiente=-0,14, IC 95%: -0,27 a -0,02, $p=0,047$).² No entanto, deve-se reconhecer que a mortalidade intra-hospitalar relatada é provavelmente menor do que os números reais, pois os estudos incluídos foram realizados em unidades de saúde mais organizadas, onde os pacientes podem ter tido melhor acesso ao tratamento do que a população total que apresentou IAM na região.

Ainda assim, as lacunas na mortalidade intra-hospitalar por IAMCSST entre PAR e América Latina/Caribe reforçam a possibilidade de reduzir a mortalidade por IAM em PBMR, proporcionando melhor acesso aos cuidados. Ao integrar e organizar estabelecimentos e profissionais de saúde em uma região, linhas de cuidado ao IAM trazem melhor acesso à reperfusão, às medicações baseadas em evidências e aos cuidados intensivos, levando a melhores resultados e otimização de recursos.⁶

No contexto brasileiro, a DIC é a primeira causa de mortalidade, respondendo por 12% de todas as mortes.⁷ As internações por IAM aumentaram 54% de 2008 a 2019 em hospitais públicos – com 12,9% de mortalidade intra-hospitalar em 2019 –, tornando o IAM um importante problema de saúde pública.⁷ Vale ressaltar que as disparidades no atendimento do indivíduo com IAM ocorrem dentro do país: em um registro de 4.782 pacientes de hospitais públicos e privados selecionados, a mortalidade intra-hospitalar foi de 3,4%, mas maior em hospitais públicos.⁸ Mortalidade maior também foi evidenciada em uma cidade brasileira na rede pública (19,5%) em relação aos hospitais privados (4,8%).⁹

Dessa forma, a implementação da linha de cuidado ao IAM no Brasil é fundamental para reduzir a mortalidade por IAM, na perspectiva da saúde pública. Em 2011, o Ministério da Saúde lançou a Portaria 2.994 para promover a organização da linha de cuidado ao IAM. Embora as experiências iniciais tenham reduzido com sucesso a mortalidade intra-hospitalar (4-6% das reduções absolutas), elas ficaram restritas a algumas áreas

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Epidemiologia; Mortalidade; Síndrome Coronariana Aguda; Políticas de Saúde Pública

Correspondência: Luisa C. C. Brant •

Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Clínica Médica – Av. Alfredo Balena, 110. CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: luisabrant@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220825>

geográficas.¹⁰⁻¹² Em 2021, os componentes pré-hospitalares da linha de cuidado também foram regulamentados pela Portaria 2.777, que inclui o uso de telemedicina para análise de ECG e suporte clínico, além de trombólise pré-hospitalar.

Muitos desafios para a implementação da linha de cuidado ao IAM foram descritos, particularmente para PBMR. Esses desafios relacionam-se ao diagnóstico tardio, às estratégias de encaminhamento e/ou infraestrutura de saúde inadequadas, ao financiamento insuficiente e aos atrasos na procura de atendimento.⁶ Suporte por telemedicina para diagnóstico eletrocardiográfico e atendimento clínico, organização de centros de referência, atendimento pré-hospitalar aprimorado - incluindo trombólise pré-hospitalar - e campanhas públicas

sobre sintomas de IAM são estratégias para superar essas barreiras.^{6,13} Uma meta-análise recente mostrou que a inclusão da telecardiologia como parte das linhas de cuidado ao IAM foi associada a uma redução de 37% na mortalidade.¹³ Além disso, o envolvimento de diferentes partes interessadas, incluindo formuladores de políticas de saúde e profissionais de saúde pré-hospitalares e hospitalares, é a outra parte essencial para uma estratégia de implementação bem-sucedida.⁶

Apoiando-se nos princípios fundamentais do SUS de universalidade e equidade, a extensão da linha de cuidado ao IAM para todos os municípios brasileiros urge se quisermos reduzir a mortalidade por IAM, principal causa de morte em nosso país.

Referências

1. Roth G, Mensah G, Johnson C, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec; 76 (25) 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz JL, Furtado RHM, Précoma DB, Lemke W, Lopes RD, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;117(1):181–264. DOI: 10.36660/abc.20210180
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2019 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group. 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 Jan 7;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
5. Alves L, Ziegelmann PK, Ribeiro V, Polanczyk C. Hospital Mortality from Myocardial Infarction in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(6):970–978.
6. Nascimento BR, Brant LCC, Marino BCA, Passaglia LG, Ribeiro ALP. Implementing myocardial infarction systems of care in low/middle-income countries. *Heart* 2019 Jan;105(1):20–6. doi:10.1136/heartjnl-2018-313398
7. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics – Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;18(1):115–373. doi: 10.36660/abc.20211012
8. Piva e Mattos LAL, Berwanger O, Santos ES, Reis HJL, Romano ER, Petriz JLF, et al. Clinical outcomes at 30 days in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol*. 2013 Jan;100(1):6–13. DOI: 10.1590/s0066-782x2013000100003
9. Ferreira GMT de M, Correia LC, Reis H, Ferreira Filho CB, Freitas F, Ferreira GM, et al. Increased mortality and morbidity due to acute myocardial infarction in a public hospital, in Feira de Santana, Bahia. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Aug;93(2):97–104. DOI: 10.1590/s0066-782x2009000800006
10. Solla DJF, Paiva Filho I M, Delisle JE, Braga AA, Moura JB de, Moraes X de Jr, et al. Integrated regional networks for ST-segment-elevation myocardial infarction care in developing countries: the experience of Salvador, Bahia, Brazil. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jan 1;6(1):9–17. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967505
11. Marcolino MS, Brant LCC, Araujo JG de, Nascimento BR, Castro LR de A, Martins P, et al. Implementation of the myocardial infarction system of care in city of Belo Horizonte, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):307–14. PMID: 23545995
12. Marino BCA, Ribeiro ALP, Alkmim MB, Antunes AP, Boersma E, Marcolino MS. Coordinated regional care of myocardial infarction in a rural area in Brazil: Minas Telecardio Project 2. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016 Jul 1;2(3):215–24. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcw020
13. Marcolino MS, Maia LM, Oliveira JAQ, Melo LDR, Pereira BLD, Andrade-Junior DF, et al. Impact of telemedicine interventions on mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019 Oct;105(19):1479–86. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314539



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

Os Benefícios dos Exercícios Físicos no Câncer de Mama

The Benefits of Exercise in Breast Cancer

Milena dos Santos Barros Campos,^{1,2} Roberta Helena Fernandes Feitosa,³ Carolina Christianini Mizzaci,⁴ Maria do Rosário Toscano von Flach,⁵ Betty Janny Maia Siqueira,⁶ Luiz Eduardo Mastrocola⁴

Clínica e Hospital São Lucas, RedeD'Or São Luiz,¹ Aracaju, SE – Brasil

Divisão de Cardiologia do Hospital Universitário de Sergipe,² Aracaju, SE – Brasil

Gerência dos Sistemas de Informações Epidemiológicas - Secretaria Municipal de Saúde,³ Goiânia, GO – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências (FBDC),⁵ Salvador, BA – Brasil

Universidade de Pernambuco,⁶ Recife, PE – Brasil

Resumo

O câncer de mama é a neoplasia mais prevalente nas mulheres, em torno de 30% de todos os tipos de câncer, enquanto no sexo masculino é responsável por apenas 1% dos casos. No mundo, é a primeira causa de morte por câncer em mulheres. A incidência e a mortalidade variam de acordo com a etnia, região territorial e nível socioeconômico. Em virtude da baixa prevalência do câncer de mama em homens e a escassez de literatura, as condutas são baseadas em extrapolações dos estudos no sexo feminino. As evidências científicas sugerem efeitos benéficos dos exercícios físicos na prevenção, durante o tratamento e no pós-tratamento do câncer de mama. Além do combate ao sedentarismo, é importante manter um peso saudável, limitar o consumo de álcool, e seguir dieta balanceada, rica em frutas, vegetais, grãos e fibras e reduzida em carnes vermelhas. As ações dos exercícios não se restringem ao câncer de mama, mas têm impacto importante no controle dos fatores de risco modificáveis, diminuindo a incidência das doenças cardiovasculares e a mortalidade por causas globais e cardíaca.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente em mulheres no mundo, com aproximadamente 2,3 milhões de casos novos em 2020, o que representa 24,5% dos tipos de câncer.¹ No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais frequente em mulheres, com taxas mais altas no Sul e Sudeste.² As justificativas potencialmente atribuídas para a maior ocorrência nessas regiões são o maior índice de desenvolvimento humano e expectativa de vida, prevalência elevada da raça branca, o estilo de vida, gestação mais tardia e menor número de filhos.^{3,4} Para o ano de 2022, foram estimados 66 280 casos novos no Brasil.²

Palavras-chave

Neoplasias da mama; Técnicas de Exercício e Movimento; Exercício; Dieta Saudável

Correspondência: Milena dos Santos Barros Campos •

Hospital São Lucas, Rede D'Or – Av. Cel. Stanley da Silveira. CEP 49015-400, Aracaju, SE – Brasil

E-mail: millybarros@yahoo.com

Artigo recebido em 03/02/2022, revisado em 08/08/2022, aceito em 28/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220086>

Quanto à mortalidade, a neoplasia mamária é a primeira causa de morte por câncer na população feminina no Brasil, exceto na região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa essa posição. As maiores taxas de mortalidade são nas regiões Sudeste e Sul, que são crescentes a partir dos 40 anos de idade.⁵ Uma possibilidade a ser questionada em localidades com menores taxas de mortalidade, como o Norte, é o subdiagnóstico do câncer de mama.

Causas genéticas, como as mutações dos genes BRCA1 e BRCA2, são responsáveis por 5 a 10% de todos os casos de câncer de mama e ovário, com maior contribuição dos fatores ambientais e do estilo de vida na patogênese destes tumores.⁶ BRCA1 e BRCA2 produzem proteínas supressoras do tumor. Essas proteínas reparam o DNA danificado e, portanto, desempenham um papel na garantia da estabilidade do material genético de cada célula. Quando um desses genes sofre uma mutação ou alteração, de forma que seu produto proteico não funcione corretamente, o dano ao DNA pode não ser reparado de maneira adequada. Como resultado, as células têm maior probabilidade de desenvolver alterações genéticas que podem levar ao desenvolvimento do câncer.⁷

A adoção de estilo de vida saudável é importante na prevenção do câncer de mama, abrangendo nutrição adequada (maior consumo de frutas, vegetais e grãos integrais e menor consumo de carne vermelha), controle do peso, redução de ingestão alcoólica e prática de exercícios físicos (EF).⁸ Seus efeitos parecem não se restringir à prevenção, mas também ao controle da doença, pois estudos experimentais têm demonstrado ações na cinética de formação, crescimento e recorrência do tumor.⁹

O terceiro Consenso do *World Cancer Research Fund*¹⁰ e o Guia de Atividade Física e Câncer da Sociedade Brasileira de Oncologia¹¹ abordam a importância da mulher ser fisicamente ativa na prevenção e durante o tratamento do câncer de mama, trazendo diversos tipos de atividade física, desde atividades domésticas (como a jardinagem), ocupacionais e recreacionais, até as sistematizadas, apropriadamente denominadas como EF, que são atividades com prescrição estabelecida de frequência, intensidade, tempo e tipo (aeróbico, resistido e combinado).

Mecanismos de ação dos exercícios físicos na progressão tumoral

Os EF promovem diferentes mecanismos orgânicos e biológicos que podem participar no controle do desenvolvimento de tumores variados. Tais respostas são

Artigo de Revisão

provenientes de alterações metabólicas e dos hormônios sexuais, além da modulação da inflamação sistêmica.¹² No entanto, o potencial de atingir diretamente a progressão tumoral foi mais recentemente relacionado às alterações na vascularização e fluxo sanguíneo dos tumores,¹³ à utilização de substratos pelas células neoplásicas, às relações proteicas entre o câncer e o tecido muscular, e à regulação da função imunológica mediados pelos EF.¹⁴⁻¹⁶

O microambiente tumoral trabalha para cooptação e desvio da ação de células imunoinflamatórias e estromais a seu favor.¹⁷ Enquanto a ação aguda e transitória, principalmente de linfócitos e macrófagos, é fator de controle e reparo do dano tecidual, a inflamação crônica e infiltração macrófágica no tecido promovem a progressão tumoral.¹⁸

O desenvolvimento de terapias contra o câncer é baseado nos *hallmarks* (conjunto de capacidades adquiridas pelas células humanas no processo de transformação neoplásica) propostos por Weinberg a partir do ano 2000.¹⁹ Também é a partir desses conceitos que vem sendo estudadas as possíveis ações e adaptações pelas quais o EF pode influenciar nessas marcas do desenvolvimento tumoral (Figura 1).

Os resultados dos estudos pré-clínicos indicam que esses efeitos moleculares resultantes de cada sessão de EF se sobrepõem aos controles dos fatores hormonais e insulínicos.²⁰ Durante a execução dos EF, esses fatores exercem ação imediata no metabolismo tumoral, e o treinamento de longo prazo leva a adaptações metabólicas e imunogênicas que contribuem para lentificar a progressão do tumor.²¹

Evidências de que o EF diminui a progressão do tumor maligno surgiram em modelos animais.^{12,22,23} Recentemente, estudos clínicos vêm identificando ações celulares e moleculares semelhantes do exercício em

pacientes com câncer, incluindo o de mama,^{24,25} porém não há ainda estudos que esclareçam a relevância clínica desses resultados.

Exercícios físicos na prevenção do câncer de mama

Um dos primeiros e maiores estudos prospectivos que abordaram a atividade física e o câncer de mama foi o “*Nurses Health Study*”, publicado em 1999. O estudo avaliou 121701 enfermeiras de 30 a 55 anos, no seguimento de 16 anos, e demonstrou que as praticantes de atividade física moderada ou vigorosa por sete ou mais horas por semana evidenciavam redução de risco próximo a 20% para o desenvolvimento de câncer de mama, em comparação com as que mantinham essa atividade física por menos de uma hora na semana [risco relativo de 0,82 - intervalo de confiança (IC) de 95%, 0,70-0,97]. O benefício foi observado em mulheres no período pré e no pós-menopausa.²⁶

A literatura sugere que mulheres praticantes de EF regulares apresentam menor risco de câncer de mama, entre 10 e 25%, quando comparadas às mulheres menos ativas.^{27,28} As associações parecem ser mais fortes em atividades mantidas regularmente ao longo da vida e no período pós-menopausa, em mulheres com peso normal, não brancas, sem histórico de câncer de mama na família e que tiveram filhos.²⁹ Em pacientes portadores de alteração dos genes BRCA1 e/ou BRCA2, as evidências do impacto dos EF na redução do câncer de mama ainda são limitadas, havendo a necessidade de estudos maiores.³⁰

Estudo de metanálise publicado em 2013, com inclusão de 31 trabalhos prospectivos, verificou associação significativa entre atividade física e redução de câncer de mama, com risco relativo combinado de 0,88 (0,85-0,91), dentro de IC de 95%. Análise de dose resposta sugeriu que o risco de câncer de mama reduziu 2% a cada aumento de 25 equivalentes

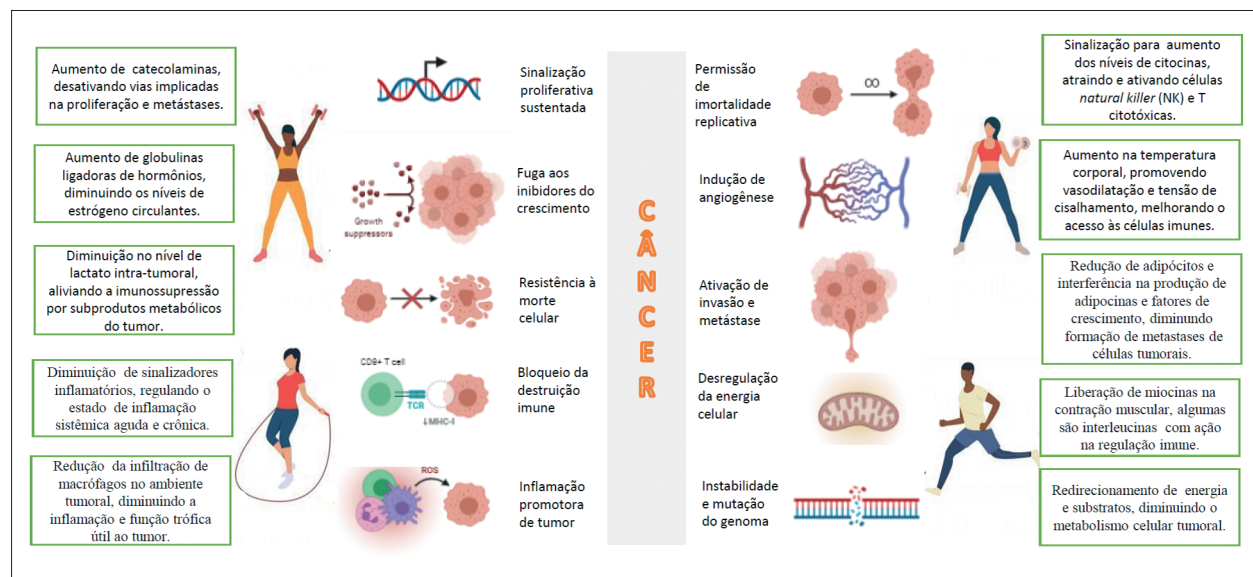


Figura 1 – Esquematisação dos mecanismos pelos quais o exercício físico pode exercer influência sobre os hallmarks do câncer no câncer de mama. Adaptado de “Hallmarks of cancer”, by BioRender.com

metabólicos (MET)-horas/semana em atividades físicas não ocupacionais (aproximadamente 10 horas por semana de atividades domésticas), 3% para cada 10 MET-horas/semana em atividades recreacionais (equivalente à caminhada de 3 quilômetros por hora, durante 4 horas/semana) e 5% para cada 2 horas/semana em atividades recreacionais moderadas e intensas.³¹ Outros trabalhos reafirmaram tais resultados, sugerindo maior redução do risco de câncer de mama com níveis mais intensos de EF.^{28,32} A dose exata e o tipo de atividade necessária para reduzir o risco de câncer de mama ainda não foram totalmente esclarecidos.

Em uma revisão abrangente,³³ o estudo tipo *umbrella* sobre atividade física na incidência e mortalidade por câncer, os resultados foram sugestivos para redução do risco de câncer de mama na população geral. No entanto, a classificação da atividade física entre os estudos foi heterogênea e a maioria das revisões foi baseada em estudos observacionais, principalmente os tipos coorte, onde é difícil o controle do viés de seleção, porque comportamentos de estilo de vida saudável tendem a se agrupar. Por exemplo, uma pessoa que adota hábitos saudáveis, pratica atividade física, alimenta-se adequadamente, tem peso mais perto do ideal e não fuma. Para minimizar as limitações deste tipo de estudo, as diretrizes vêm se apoiando principalmente em estudos de coorte com maior amostra da população.³³

O papel dos EF na prevenção de câncer de mama parece estar atrelado à redução da atividade estrogênica, da resistência à insulina, da inflamação e do estresse oxidativo.³⁴ O estrogênio está relacionado à indução de proliferação celular e desenvolvimento tumoral. Os EF aumentam a proteína ligadora dos hormônios sexuais, reduzindo os níveis circulantes de estrogênio conforme descrito na Figura 1. EF contribuem na redução da massa gorda, principalmente na diminuição da gordura visceral, e melhora da sensibilidade celular à insulina e consequente

redução do seu nível sérico. A insulina está envolvida na ativação da aromatase e aumento do estrogênio, além de apresentar ação mitogênica. Os EF têm efeitos imunomodulatórios, com aumento da imunidade inata e adquirida e melhora dos mecanismos de reparo do DNA, diminuindo a carcinogênese.³⁵ Mais pesquisas são necessárias para entender completamente os mecanismos pelos quais a atividade física pode reduzir o risco de câncer de mama.

Recomendações gerais para a prática de atividades físicas na prevenção e controle do câncer de mama

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil recomendaram, tanto para a população adulta (18 a 64 anos) em geral, quanto para sobreviventes de câncer de mama, a prática de pelo menos 150 a 300 minutos semanais de atividade física de intensidade moderada, ou pelo menos 75 a 150 minutos semanais de intensidade vigorosa, ou, ainda, uma combinação equivalente de atividades moderadas e vigorosas no decorrer da semana.^{11,36,37}

A Tabela 1 resume, com base no Guia de Atividade Física para a População Brasileira, a descrição das diferentes intensidades das atividades físicas.

É importante a diferenciação entre a prática de atividades físicas (movimentos voluntários do corpo, com gasto de energia acima do nível de repouso) e de exercícios físicos (atividades físicas planejadas, estruturadas e repetitivas que têm como objetivos fundamentais a melhoria da aptidão cardiorrespiratória, força, flexibilidade e equilíbrio). É recomendável que os EF sejam supervisionados por profissional de educação física ou fisioterapeuta e que todos os programas contenham atividades com componentes aeróbicos (caminhar, andar de bicicleta, dançar, correr, nadar), de força muscular (musculação, Pilates, exercícios

Tabela 1 – Intensidades das atividades físicas recomendadas para prevenção e controle do câncer de mama

Intensidade	Descrição	Exemplos
Leve <3METs (Equivalentes metabólicos)	Exige mínimo esforço físico, com pequeno aumento da FR e da FC. Numa escala de 0 a 10, a percepção de esforço é de 1 a 4. É possível respirar tranquilamente e conversar normalmente durante a movimentação ou, até mesmo, cantar	Manter-se de pé ou sentado, lavar pratos, realizar trabalhos manuais
Moderada 3 a 5,9 METs	Exige mais esforço físico, com incrementos perceptíveis, porém moderados, da FR e da FC. Numa escala de 0 a 10, a percepção de esforço é 5 a 6. É possível conversar com dificuldade durante a movimentação, mas não cantar	Andar a mais de 5 km/h, andar de bicicleta a menos de 16 km/h, jogar tênis em duplas e dança de salão.
Vigorosa > 6 METs	Exige um grande esforço físico, com incrementos intensos da FR e da FC. Numa escala de 0 a 10, a percepção de esforço é 7 a 8. Não é possível conversar durante a movimentação.	Correr, andar em terreno com inclinação, andar de bicicleta a mais de 16 km/h, dança aeróbica

Fonte: Adaptado do Guia de Atividade Física para a População Brasileira, Ministério da Saúde, BRASIL.³⁷ FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca.

Artigo de Revisão

funcionais) e de amplitude articular (alongamentos, ioga, tai-chi).¹¹

Exercícios aeróbicos aumentam os níveis de beta-endorfinas periféricas, correlacionadas à queda da atividade simpática sistêmica e melhora da atividade serotoninérgica refletidas na atividade das junções neuromusculares. Exercícios de resistência produzem melhor sincronização, recrutamento e excitabilidade das unidades de placas motoras. Por fim, os exercícios de flexibilidade podem proporcionar melhor controle sobre as estruturas articulares e partes moles.^{38,39}

A seguir, detalhamos particularidades da prática de atividades e EF durante o tratamento e o acompanhamento de sobreviventes pós-tratamento para câncer de mama.

Exercícios físicos durante o tratamento do câncer de mama

O tratamento do câncer de mama deve ser individualizado segundo condições da paciente como idade, *status* hormonal, comorbidades, estilo de vida e escolhas pessoais, bem como norteado por dois parâmetros fundamentais que delineiam o prognóstico: a extensão da doença (estadiamento) e o tipo do tumor. Em linhas gerais, pode ser dividido em tratamento local, que envolve cirurgias e radioterapia (além de reconstrução mamária) e tratamento sistêmico com quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica.⁴⁰

A quimioterapia se associa à fadiga, anorexia, anemia, neutropenia, trombocitopenia, neuropatias periféricas e em alguns casos, cardiotoxicidade.^{41,42} Os efeitos colaterais da hormonioterapia incluem ganho de peso, artralgia, mialgia, perda óssea, efeitos no sistema cardiovascular e alterações no perfil lipídico.⁴³ Entre as sequelas da irradiação, estão danos cardíacos e pulmonares, linfedema, plexopatia braquial, além

de doenças malignas secundárias.⁴⁴ Associadas às repercussões físicas, pode haver alterações emocionais como depressão, ansiedade, baixa autoestima, além de percepção negativa da imagem corporal, uma vez que o câncer de mama acomete importante símbolo da feminilidade, sensualidade, sexualidade e também da maternidade.⁴⁵

Seis meses após o diagnóstico aproximadamente 90% das mulheres manifestam ao menos um dos sintomas adversos da terapêutica antineoplásica; 60% cursam com múltiplos efeitos, que influenciam não só o tratamento e a qualidade de vida dessas pacientes, como também taxas de sobrevida. Há relatos que após seis anos do fim do tratamento, até 30% das mulheres persistem com queixas relacionadas às diferentes terapias empregadas.⁴⁶

A atividade física é segura e pode ser realizada durante os diferentes processos de tratamento, resultando em melhora da qualidade de vida, funcionalidade global e redução de sintomas psicológicos relacionados à doença e seus tratamentos.^{47,48}

A dor é um dos sintomas mais comuns nas pacientes com câncer de mama, 30-60% apresentam o sintoma com intensidade moderada a acentuada, resultando em limitação ou interrupção da atividade física durante e após as intervenções terapêuticas.^{39,49} As manifestações algicas, tendem a decair com o treinamento físico, com implicações diretas no ganho de força, capacidade cardiorrespiratória e flexibilidade e ainda, na redução das taxas de fadiga, tempo de permanência hospitalar, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, náuseas e vômitos.^{50,51} A Figura 2 resume os efeitos clínicos finais dos EF durante o tratamento, assim como nas demais fases do câncer de mama.

Van Waart et al.,⁵² demonstraram que o treinamento aeróbico em pacientes submetidos à quimioterapia associou-

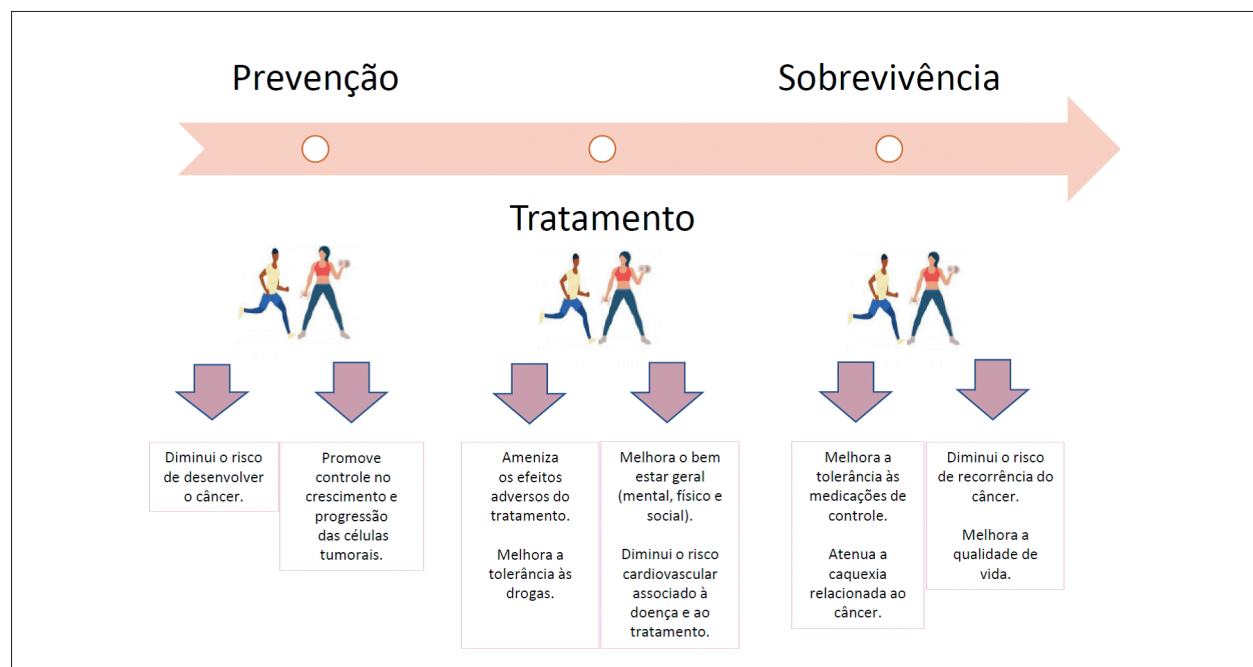


Figura 2 – Resultados clínicos do exercício na linha do tempo do câncer de mama

se à melhora da funcionalidade física, mantendo a aptidão cardiorrespiratória, facilitando a reincorporação às atividades laborativas durante e após o tratamento, e ainda, reduzindo a incidência de náuseas, vômitos e dor, quando comparado ao grupo sem protocolos de treinamento físico.⁵²

Adicionalmente, um estudo multicêntrico⁵³ avaliou o efeito da atividade física em 301 pacientes durante tratamento quimioterápico para câncer de mama, evidenciando-se melhora da aptidão física em todos os tipos de treinamento aplicados: grupo padrão (três sessões de 25-30 min/semana), grupo alto volume (três sessões de 50-60 min/semana) e treinamento combinado (aeróbico associado ao resistido). O grupo do exercício de alto volume foi mais efetivo em melhora da qualidade de vida, da capacidade aeróbica e no controle da dor e sintomas endócrinos (fogachos por exemplo). No entanto, o grupo de treinamento combinado apresentou melhor evolução quanto ao ganho de força muscular.⁵³

Em pacientes na vigência de quimioterapia, os programas de exercícios resistidos estão mais associados à melhora da autoestima, força muscular e composição corporal, sem desencadear ou agravar linfedemas ou outros efeitos adversos em pacientes submetidas à cirurgia.^{54,55} Recomenda-se a avaliação da mobilidade do braço antes do início de EF para os membros superiores. Além disso, é importante a avaliação específica para neuropatias periféricas, doenças musculoesqueléticas e risco de fraturas, principalmente nas pacientes em uso de terapia hormonal ou com doença óssea metastática.^{46,56,57}

A combinação dos três tipos de propostas (exercícios aeróbicos, resistidos e flexibilidade) tem contribuído em maior escala para o controle da dor e fadiga. A melhora da função cardiorrespiratória, pelo aumento da capacidade aeróbica (consumo de oxigênio máximo) nos treinos combinados, pode ser explicada pela significativa interação ventilação-perfusão e capacidade oxidativa musculoesquelética.⁵⁵ Isso pode ter importante papel no manejo da desordem estrutural relacionada à toxicidade secundária ao tratamento quimio e radioterápico.⁴⁶

A quimioterapia também pode provocar efeitos cardiotoxícos diretos e indiretos, ocorrendo aceleração do envelhecimento geral e vascular, com consequente declínio da reserva cardiopulmonar. Tanto a própria doença como o tratamento podem contribuir para o ganho de peso e para a redução da atividade física,⁵⁸ aumentando potencialmente o risco de doenças cardiovasculares (DCV). Estudos de prevenção secundária ratificaram a melhora da função cardiopulmonar com a aplicação de programas de treinamento físico em mulheres com câncer de mama.⁵⁹

A cardiotoxicidade, associada a fatores psicoemocionais, interfere sobre o equilíbrio autonômico e consequentemente na mortalidade por DCV.⁶⁰ Demonstrou-se que, em pacientes tratadas em estágios iniciais da doença, ocorre incremento sustentado da função simpática e redução da ação parassimpática no nó sinoatrial.⁶¹ Ressaltam-se outros estudos que evidenciaram a redução da variabilidade da frequência cardíaca e da sensibilidade barorreflexa entre mulheres com histórico de câncer de mama.⁶¹⁻⁶³

Além da regulação autonômica, outro fator importante para o desenvolvimento de DCV é a disfunção endotelial. Metanálise recente⁶⁴ avaliou 163 pacientes de quatro estudos (dois para câncer de mama, dois para câncer de próstata). O exercício aeróbico melhorou a função vascular e o consumo de oxigênio pico. Os dados acima apresentados destacam a importância do EF como coadjuvante do tratamento para câncer de mama, sobretudo no que se refere à abordagem de seus efeitos colaterais.

No que tange à mortalidade geral e específica, a evidência acumulada até o momento parece indicar efeito favorável da atividade física moderada a vigorosa, e evidências preliminares sugerem redução no risco de recorrência e progressão do câncer de mama associada a essas práticas.¹¹ Recente publicação avaliou revisões sistemáticas sobre atividade física e redução da mortalidade tanto por todas as causas quanto especificamente por câncer de mama, considerando relação dose-resposta (inclusive independentemente do índice de massa corporal); a “certeza da evidência” foi classificada como moderada. No que se refere ao domínio ou tipo da atividade física e mortalidade, a certeza da evidência foi classificada como baixa, não sendo possível, até então, identificar modalidades que possam ter maior impacto sobre esse desfecho. A mesma publicação também avaliou o balanço entre riscos e benefícios, valores e preferências de pacientes, recursos necessários para se realizar o que se recomenda, equidade, aceitabilidade e viabilidade da recomendação, classifica como “forte” a “força de recomendação” de EF para aumentar a sobrevida de câncer de mama.¹¹ Estudos futuros poderão modificar a qualidade das evidências disponíveis até então; é um campo aberto ainda para pesquisas.

Exercícios físicos no pós-tratamento do câncer de mama

Para as sobreviventes do câncer de mama, EF têm sido amplamente recomendados, sendo vinculado não só com melhoria na qualidade de vida, mas também com possível aumento da sobrevida.⁶⁵⁻⁶⁷ Em estudo prospectivo que incluiu 2987 mulheres com câncer de mama estágios I, II ou III entre 1984 e 1998 e que foram acompanhadas até o óbito ou junho de 2002, demonstrou que a atividade física após o diagnóstico de câncer de mama pode reduzir o risco de morte por esta doença. O maior benefício ocorreu em mulheres que realizaram o equivalente a caminhada de três a cinco horas por semana em ritmo médio.⁶⁵

Após o término do tratamento, o objetivo é reabilitar a paciente para que possa retornar o mais rápido possível às suas atividades habituais. A prática regular de EF pode contribuir para o bem estar físico, psicológico e para melhor qualidade de vida, sendo uma das principais recomendações para evitar o aparecimento de condições crônicas degenerativas, e não seria diferente para as pacientes que acabaram de enfrentar tratamento oncológico.⁶⁸ Evidências mostram que os EF proporcionam impacto positivo na sobrevida e minimizam a morbidade relacionada ao câncer de mama.⁶⁵ Apesar de dados favoráveis, a prática é limitada devido a barreiras como fadiga, ausência de motivação, perda da autoconfiança, acompanhamento inadequado, falta de suporte familiar e falta de orientações.

Incentivar as mulheres no período após o tratamento, a adotarem estilo de vida saudável, evitando o consumo excessivo de álcool, aumentando a ingestão de frutas e vegetais, além de maior volume de atividade física, pode ser importante para melhorar sua saúde e a qualidade de vida.⁶⁹ Níveis mais elevados de EF representam comportamento de saúde modificável que pode aliviar sequelas da doença e ajudar as mulheres a retornarem ao estado de saúde que tinham antes de receber o diagnóstico e o tratamento.⁷⁰ Desta forma, as recomendações atuais relacionadas aos EF para as sobreviventes voltam-se ao retorno às atividades diárias normais o mais rápido possível após a cirurgia, à manutenção do gasto metabólico durante e após as terapêuticas implementadas, além da clássica orientação para a atividade aeróbica semanal.⁵⁷

Adicionalmente demonstrou-se que a falta de atividade física está relacionada ao ganho de peso após o diagnóstico o que, por sua vez, tem sido associado à menor sobrevida em alguns estudos.^{71,72} Mulheres mais ativas possuem menor propensão a ganhar peso após o diagnóstico, melhorando assim suas chances de sobrevivência.^{65,73}

A obesidade está relacionada a taxas aumentadas de mortalidade devido ao câncer de mama (13-20%) e mortalidade por todas as causas (14-70%).⁷⁴⁻⁷⁷ A obesidade também foi associada a risco duas vezes maior de câncer de mama contralateral na pós-menopausa e à maior ocorrência, próxima a 60%, de outros cânceres.⁷⁶ Portanto, o índice de massa corporal, dentro da normalidade, pode reduzir o risco do aparecimento de nova neoplasia mamária na pós-menopausa, de outros tipos de câncer e mortalidade por todas as causas.^{75,76,78}

Giallauria et al.,⁶¹ avaliaram se EF poderiam melhorar a função autonômica de mulheres com história de câncer de mama primário invasivo. Foram incluídas 51 pacientes inscritas no estudo clínico denominado "DIANA", divididas em dois grupos. Grupo 1 (n=25) seguiu programa formal de EF com intensidade moderada – carga de trabalho aplicada em $70 \pm 2\%$ do consumo de oxigênio (VO_2 pico inicial) e frequência de três sessões por semana, em bicicleta ou esteira, com duração de 12 semanas, seguido por uma sessão por semana até um ano de acompanhamento. O Grupo 2 ou controle (n=26) não participou em programas formais de exercícios físicos. No início do estudo e após um ano, todas as pacientes foram submetidas a teste cardiopulmonar de exercício. A frequência cardíaca de recuperação (FCR) foi calculada como a diferença entre a frequência cardíaca no pico do exercício e a frequência cardíaca no primeiro minuto pós-esforço. Em comparação ao grupo controle, o grupo 1 apresentou melhora significativa no VO_2 pico (de $12,6 \pm 3,0$ para $14,5 \pm 3,3 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, $p < 0,001$; $p < 0,001$ entre os grupos) e na FCR (de $17,6 \pm 6,4$ a $23,0 \pm 8,3$ batimentos/min, $p < 0,001$; $p < 0,001$ entre os grupos). Os autores concluíram que o treinamento físico de intensidade moderada em sobreviventes de câncer de mama pode estar associado à melhora da função autonômica.⁶²

As evidências sugerem que os EF podem promover também benefícios fisiológicos e psicológicos positivos entre os sobreviventes do câncer.^{70,79} Em metanálise de

estudos randomizados controlados, estruturada por Fong et al.,⁷⁰ observou-se que a prática de EF foi associada a efeitos positivos importantes na função física, peso corporal e qualidade de vida de pacientes que completaram o tratamento para câncer de mama.⁷⁰ Adicionalmente, os resultados relatados em outra revisão sistemática⁶⁶ indicam que os EF podem ter efeitos benéficos na qualidade de vida geral e em certos domínios, como imagem corporal, autoestima, bem-estar emocional, sexualidade, distúrbios do sono, funcionamento social, ansiedade, fadiga e dor.⁶⁶ Ainda, em outra recente revisão sistemática e metanálise⁶⁷ Cochrane, com 63 estudos e 5761 mulheres incluídas, avaliaram-se os efeitos dos EF após tratamento de câncer de mama em comparação a um grupo controle. Novamente demonstrou-se que o grupo que realizou EF, quando comparado ao controle, apresentou melhora da qualidade de vida, da saúde emocional, da ansiedade, da capacidade física, da força muscular e da sensação de cansaço. Além disso, relativamente poucos eventos adversos foram relatados nos diversos trabalhos, sugerindo a prática de EF é segura nesta população.⁶⁷

Para escolhas seguras nas aplicações dos EF, ressalta-se a necessidade do conhecimento pela equipe multidisciplinar de apoio (profissionais de educação física, fisioterapeutas, entre outros) sobre as peculiaridades, implicações e consequências do tratamento do câncer.⁵⁷ As prescrições de EF devem ser de acordo com a capacidade física pré-tratamento e comorbidades do sobrevivente do câncer, resposta à terapêutica e os efeitos negativos imediatos ou persistentes do tratamento.⁵⁷ Recomenda-se especial atenção à neuropatias periféricas e morbidades musculoesqueléticas secundárias, independentemente do tempo desde o tratamento. Se houver terapia hormonal, é recomendada a avaliação do risco de fraturas. Também é indicada a análise específica da mobilidade do braço / ombro antes de exercícios para membros superiores. Deve-se ainda, respeitar o tempo adequado para cicatrização após a cirurgia, que, em caso de mastectomia pode chegar a oito semanas ou até mais.⁵⁷

Os indivíduos com doença metastática óssea exigirão orientação individualizada com o objetivo de determinar limites de segurança antes do início dos exercícios. Para reabilitação desses pacientes, são necessárias modificações no programa estabelecido, com reduções do impacto, da intensidade e do volume, devido ao risco aumentado de fragilidade óssea e fraturas.⁵⁷ Indivíduos com DCV conhecidas (secundárias ao tratamento do câncer ou não) também requerem avaliação médica individualizada inicial relativa à segurança do programa estabelecido de exercícios, bem como maior supervisão e reavaliações em intervalos menores. Devem ser seguidas as orientações de diretrizes para a prescrição de exercícios e reabilitação, em especial considerando-se as contraindicações cardiovasculares e pulmonares impeditivas.⁵⁷

Os sobreviventes de câncer devem evitar a inatividade. Entretanto, a prescrição de exercício baseado na frequência, intensidade, tipo e duração tem se baseado em dados limitados da literatura. A Tabela 2 resume a prescrição de EF recomendada para o pós-tratamento de câncer de mama.^{47,57}

Tabela 2 – Recomendação de prescrição de exercícios físicos no pós-tratamento do câncer de mama

	Frequência	Intensidade	Duração/execução	Qualidade
Aeróbico	Inicialmente, podem acontecer 2 vezes na semana, devendo ser aumentados gradualmente até 3 a 5 vezes na semana.	Orientar sobre a percepção subjetiva do esforço para monitorar a intensidade. Se o EF for tolerado sem sintomas ou efeitos colaterais, a intensidade não precisa ser diferente da população saudável. O exercício aeróbico deve ter intensidade moderada a vigorosa.	O tempo deve ser aumentado de acordo com a tolerância do paciente. Deve-se tentar alcançar duração de 75min/semana de intensidade vigorosa ou 150min/semana de intensidade moderada.	Constituído por atividades rítmicas e prolongadas que trabalhem grandes grupos musculares. Exemplo: natação, caminhada, ciclismo, dança.
Resistido	Realizados 2 a 3 dias na semana	Intensidade moderada (60-70% repetição máxima)	Série de 8 a 12 repetições	Deve incluir cargas, aparelhos contra resistência ou tarefas funcionais com sustentação de carga, trabalhando todos os principais grupos musculares
Flexibilidade	Podem ocorrer diariamente, de acordo com a avaliação da paciente			Deve conter alongamento. Atenção às áreas com restrição de mobilidade devido ao tratamento

Fonte: Adaptado das Diretrizes do American College of Sports Medicine para os testes de esforço e sua prescrição.⁴⁷

A progressão do EF poderá ser mais lenta entre os sobreviventes de câncer quando comparados à população saudável, em especial se o exercício prescrito resultar em maior fadiga e sintomas adversos não esperados, que servem como sinais de alerta a limiares da tolerância individual. Não há limite máximo de peso nos exercícios resistidos para o qual os sobreviventes possam progredir. Atenção a manifestações como sintomas em braço e ombro, incluindo linfedema, resultando em redução da resistência ou interrupção de exercícios específicos de acordo com o sintoma relatado.⁵⁷

Apesar dos benefícios derivados da prática regular das atividades mencionadas, não há consenso ou padronização clara sobre a magnitude do benefício, o modo de administração, ou os EF mais eficazes para esta população de pacientes. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer a prescrição ideal. Os estudos realizados usaram diferentes modos, frequências, intensidades e durações de intervenções para determinar seus efeitos sobre desfechos específicos nas mulheres sobrevivente de câncer de mama, o que dificulta uma padronização e a generalização dos resultados.

Finalmente, cabe reafirmar a necessidade da conscientização de todos os profissionais de saúde envolvidos, incluindo médicos, profissionais de educação física, fisioterapeutas, psicólogos e nutricionistas sobre a importância do estímulo a estas mulheres à realização regular e continuada de exercícios físicos no pós-tratamento de câncer de mama, ressaltando-se os benefícios e ótimo custo-efetividade.

Conclusão

A prática regular de exercício físico/atividade física deve ser estimulada, visando a prevenção primária do

câncer de mama, melhoria da qualidade de vida e redução da mortalidade nas sobreviventes, mas os estudos não apresentam força de evidência no controle da doença. É importante ressaltar também o importante papel dos EF na redução da incidência das DCV, tornando-se fundamental o incentivo às mulheres se tornarem ativas. A observação de algumas especificidades na prescrição dos EF é necessária nas pacientes com câncer de mama, mas em linhas gerais, é semelhante à realizada para a população em geral. Estudos futuros são necessários para melhor nortear a prescrição individualizada destas pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Campos MSB, Feitosa RHF, Mizzaci CC, Flach MRTV, Siqueira BJM; Obtenção de dados: Campos MSB, Feitosa RHF, Mizzaci CC, Flach MRTV, Siqueira BJM; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Campos MSB, Feitosa RHF, Mizzaci CC, Flach MRTV, Siqueira BJM, Mastrocolla LE.

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. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2019. v.1;p:1-122. ISBN:978-85-7318-389-4 [Acesso em 26 jul, 2022] Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-ajustadas/neoplasia-maligna-da-mama-feminina-e-colo-do-utero>.
3. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022;95(1130):20211033. doi:10.1259/bjr.20211033
4. Gonçalves, A, Jobim, P, Vanacor R, Nunes L, Albuquerque IM, Bozzetti MC, et al Câncer de mama: mortalidade crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cad. Saúde Pública*. 2007; 23 (8) <https://doi.org/10.1590/S0102>.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. In: Atlas On-line de Mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Ministério da Saúde. [Acesso em 26 jul.2022] Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml>
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-99. doi:10.1016/S0140-6736(01)06524-2
7. National Breast Cancer Foundation, Inc. [Internet] [Cited in 2022 Mar 07] Available from: <https://www.nationalbreastcancer.org>; <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/bcrca-fact-sheet>, downloaded
8. Castelló A, Martín M, Ruiz A, Casas AM, Baena-Canada JM, Lope V, et al. Lower Breast Cancer Risk among Women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126096. doi:10.1371/journal.pone.0126096
9. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Res*. 2016;76(14):4032-50. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0887
10. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. the Cancer Process .[Cited in 2022 Apr Available from: <https://docslib.org/doc/3676076/continuous-update-project-expert-report.2018>
11. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica(SBOC).Sociedade Brasileira de Atividade Física e Saúde. Instituto Nacional de Cancer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), Atividade Física e Câncer: Recomendações Para Prevenção e Controle. São Paulo, 2022, v. 01, p. 1-58.
12. Pedersen L, Christensen JF, Hojman P. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer J*. 2015;21(2):111-6. doi:10.1097/PPO.0000000000000096
13. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(3):205-11. doi:10.1038/nrc2325
14. Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, London C, Scarbrough PM, Gayathri R, et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(5):dju040. doi:10.1093/jnci/dju040.
15. Ruiz-Casado A, Martín-Ruiz A, Pérez LM, Provencio M, Fiuza-Luces C, Lucia A. Exercise and the Hallmarks of Cancer. *Trends Cancer*. 2017;3(6):423-41. doi:10.1016/j.trecan.2017.04.007
16. Hojman P. Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(4):905-11. doi:10.1042/BST20160466
17. Onuchic AC, Chammas R. Câncer e o microambiente tumoral. *Rev Med*.2010;89(1):21-31. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v89i1p21-31.
18. Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Mol Oncol*. 2017;11(7):805-23. doi:10.1002/1878-0261.12095.
19. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
20. Dethlefsen C, Pedersen KS, Hojman P. Every exercise bout matters: linking systemic exercise responses to breast cancer control. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;162(3):399-408. doi:10.1007/s10549-017-41294
21. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab*. 2018;27(1):10-21. doi:10.1016/j.cmet.2017.09.015
22. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metab*. 2016;23(3):554-62. doi:10.1016/j.cmet.2016.01.011.
23. Rundqvist H, Veliça P, Barbieri L, Gameiro PA, Bargiela D, Gojkovic M, et al. Cytotoxic T-cells mediate exercise-induced reductions in tumor growth. *Elife*. 2020;9:e59996. doi:10.7554/eLife.59996
24. Toffoli EC, Sweegers MG, Bontkes HJ, Verheul HMW, vander Vliet HJ, Altenburg TM, et al. Effects of physical exercise on natural killer cell activity during (neo)adjuvant chemotherapy: A randomized pilot study. *Physiol Rep*. 2021;9(11):e14919. doi:10.14814/phy2.14919
25. Alizadeh AM, Isanejad A, Sadighi S, Mardani M, Kalaghchi B, Hassan ZM. High-intensity interval training can modulate the systemic inflammation and HSP70 in the breast cancer: a randomized control trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(10):2583-93. doi:10.1007/s00432-019-02996-y
26. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Colditz GA. A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch Intern Med*. 1999;159(19):2290-6. doi:10.1001/archinte.159.19.2290
27. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA*. 2003;290(10):1331-6. doi:10.1001/jama.290.10.1331
28. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med*. 2008;42(8):636-47. doi:10.1136/bjsm.2006.029132
29. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2011;186:13-42. doi:10.1007/978-3-642-04231-7_2
30. Friebe TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis [published correction appears in *J Natl Cancer Inst*. 2014 Aug;106(8):dju235. doi:10.1093/jnci/dju235. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju091.
31. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(3):869-82. doi:10.1007/s10549-012-2396-7
32. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2775-809. doi:10.1002/cphy.c120005
33. Rezende LFM, Sá TH, Markozannes G, Rey-López JP, Lee I-M, Konstantinos K, Tsilidis KK, et al. Physical activity and cancer: an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770 000 cancer cases. *Br J Sports Med*. 2018;52(13):826-33. doi:10.1136/bjsports-2017-098391
34. Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(8):721-7. PMID: 12917202

35. de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(4):272-8. doi:10.1016/j.clbc.2017.01.006
36. World Health Organization.(WHO). Guidelines on physical activity and sedentary behaviour: web annex: evidence profiles. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336657>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. Brasília ;2021. 54p. [Internet] [Citado em 2022 maio 14] Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atividade_fisica_populacao_brasileira.pdf ISBN978-85-334-2885-0
38. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology: energy, nutrition and human performance. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. 1099p.
39. Reis AD, Pereira PTVT, Diniz RR, 58Castro Filha JG, Santos A, Ramallo BT, et al. Effect of exercise on pain and functional capacity in breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*.2018;16(1):58. DOI: 10.1186/s12955-018-0882-2
40. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Feb;107(3):309-30. doi: 10.1007/s10549-007-9556-1.
41. Ramírez K, Acevedo F, Herrera ME, Ibáñez C, Sánchez C. Actividad física y cáncer de mama: un tratamiento dirigido [Physical activity and breast cancer]. *Rev Med Chil*. 2017;145(1):75-84. doi:10.4067/S0034-98872017000100011
42. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(8):1039-58. doi:10.1517/14656566.8.8.1039
43. Conte P, Frassoldati A. Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: Putting safety issues into perspective. *Breast J*. 2007;13(1):28-35. doi:10.1111/j.1524-4741.2006.00359.x
44. Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(3):229-35. doi:10.1016/j.clon.2005.11.004
45. Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjørner JB, Fayes PM, Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105(2):209-19. doi:10.1007/s10549-006-9447-x
46. Schmitz KH, Speck RM, Rye SA, DiSipio T, Hayes SC. Prevalence of breast cancer treatment sequelae over 6 years of follow-up: the Pulling Through Study. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2217-25. doi:10.1002/cncr.27474
47. Diretrizes do ACSM para os Testes de Esforço e sua Prescrição. 10. ed., São Paulo:Guanabara Koogan; 2019.v.1.p:314-25. ISBN 9788527732871.
48. Bouillet T, Bigard X, Bami C, Chouahnia C, Copel L, Dauchy, S, et al. Role of physical activity and sport in oncology: scientific commission of the National Federation Sport and Cancer CAMI. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94(1):74-86. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.12.012
49. Garcia L B, Guirio E C, Efeitos da estimulação de alta voltagem no linfedema pós-mastectomia. *Rev Bras Fisioter*.2005;9(2):243-8.
50. Yates P, Bashford J, Pyke C, et al. Hayes SC, Rye S, Disipio T, et al. Exercise for health: a randomized, controlled trial evaluating the impact of a pragmatic, translational exercise intervention on the quality of life, function and treatment-related side effects following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:175-86. Doi: 10.1007/s10549-012-2331-y
51. Buffart LM, Sweegers MG, May A, Chinapaw MJ, van Vulpen JK, Rob U Newton RU, et al. Targeting Exercise Intervention]sto Patients With Cancer in Need: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(11):1190-200. doi:10.1093/jnci/djy161
52. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn L, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity an11d Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1918-27. doi:10.1200/JCO.2014.59.1081.
53. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(23):1821-1832. doi:10.1093/jnci/djt297
54. Courneya K, Lee J, Fairey A, Campbell K, Ladha A, Friedenreich C, et al. Physical activity in cancer survivors: implications for recurrence and mortality. *Cancer Ther* 2004; 2: 1-12.
55. Sauer DP, Perez JA, Carletti L. Effect of training on ventilatory efficiency in healthy subjects. *Rev Bras Med Esp*.2014;20(6):470-3. <<https://doi.org/10.1590/1517-86922014200601814>> .
56. Schneider CM, Dennehy CA, Roozeboom M, Carter SD. A model program: exercise intervention for cancer rehabilitation. *Integr Cancer Ther*. 2002;1(1):76-82. doi:10.1177/153473540200100117
57. Schmitz KH, Courneya KS, Mathews C, Demark-Wahnefried W, Galvão D, Pinto B, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* .2010;42(7):1409-26. doi:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
58. Rock, C L, Flatt SW, Newman V, Caan BJ, Haan MN, Stefanick ML, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc*.1999;99(10):1212-21. doi:10.1016/s0002-8223(99)00298-9
59. Travier N, Velthuis M, Bisschop C, van den Beys B, Monnikhof EM, Los M, et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Med*. Doi:10.1186/s12916-015-0362-z
60. Fagundes CP, Murray DM, Hwang BS, Gouin JP, Thayer JF, Sollers 3rd JJ, et al. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: more evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(8):1137-47. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.02.005
61. Giallauria F, Vitelli A, Maresca L, et al. Exercise training improves cardiopulmonary and endothelial function in women with breast cancer: findings from the Diana-5 dietary intervention study. *Intern Emerg Med*. 2016;11(2):183-189. doi:10.1007/s11739-015-1259-8 .
62. Giallauria F, Maresca L, Vitelli A, Santucci de Magistris M, Chiodini P, Mattiello A, Gentile M, et al. Exercise training improves heart rate recovery in women with breast cancer. *Springerplus*. 2015;4:388. doi:10.1186/s40064-015-1179-0
63. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(2):185-94. doi:10.1016/j.ctrv.2009.11.003
64. Beaudry RI, Liang Y, Boyton ST, Tucker W, Brothers MR, Daniel KM, et al. Meta-analysis of Exercise Training on Vascular Endothelial Function in Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(2):192-9. doi:10.1177/1534735418756193
65. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005;293(20):2479-86. doi:10.1001/jama.293.20.2479
66. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD007566. doi:10.1002/14651858.CD007566.pub2
67. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD011292. doi:10.1002/14651858.CD011292.pub2

Artigo de Revisão

68. Marshall SJ, Jones DA, Ainsworth BE, Reis JP, Levy SS, Macera CA. Race/ethnicity, social class, and leisure-time physical inactivity. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(1):44-51. doi:10.1249/01.mss.0000239401.16381.37 .
69. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5814-30. doi:10.1200/JCO.2005.01.230
70. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, McFarlane D, Leung SSK, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:e70. doi:10.1136/bmj.e70
71. Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, Therneau TM, Krook JE, Veeder MH. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 1990;8(8):1327-34. doi:10.1200/JCO.1990.8.8.1327
72. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1370-8. doi:10.1200/JCO.2005.01.079.
73. Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K, Boeing H, Tonnelland A, Olsen A, et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Br J Cancer.* 2005;93(5):582-9. doi:10.1038/sj.bjc.6602763
74. Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam C-M, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol.* 2004;15(6):875-84. doi:10.1093/annonc/mdh222
75. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Fisher B, Xu L, Mamounas EP. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(19):1467-76. doi:10.1093/jnci/djg060
76. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Raich P, Anderson SJ, Somkin C, et al. Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;97(3):245-54. doi:10.1007/s10549-005-9118-3
77. Holmes MD, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Hunter DJ, Willett WC. Dietary factors and the survival of women with breast carcinoma. *Cancer.* 1999;86(5):826-35. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990901)86:5<826::aid-cncr19>3.0.co;2-0
78. Byers T, Sedjo RL. A weight loss trial for breast cancer recurrence: pre-menopausal, post-menopausal, both, or neither? *Cancer Causes Control.* 2006;17(1):1-3. doi:10.1007/s10552-005-0547-4
79. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Ryan SM, Pescatello SM, Moker E, et al. The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(1):e309255 doi:10.1371/journal.pone.0030955



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

Metástase Intracardiaca de Adenocarcinoma Colônico Diagnosticada 12 Anos após Controle do Tumor Primário e sem Sinais de Outras Metástases: Um Relato de Caso

Intracardiac Metastasis of Colonic Adenocarcinoma 12 Years After Primary Tumor Control and Without Any Sign of Other Metastasis: A Case Report

Isabela Galizzi Faé,^{1,2} Gabriela Zamunaro Lopes Ruiz,¹ Gustavo Palmer Irffj,³ Robson de Souza Almeida Junior,¹ Pedro Anjos Conceição,² Eduardo Belisario Falchetto,⁴ Luiz Guilherme Passaglia,¹ Geraldo Brasileiro Filho,³ Cláudio Leo Gelape,^{1,5} Clara Rodrigues Alves de Oliveira²

Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Serviço de Medicina Interna, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Serviço de Patologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Serviço de Cardiologia, Hospital Felício Rocho,⁴ Belo Horizonte, MG – Brasil

Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,⁵ Belo Horizonte, MG – Brasil

Introdução

Trombo, vegetação e tumor são os principais diagnósticos diferenciais de massas intracardiacas.¹ Tumores malignos são raros, enquanto as metástases cardíacas são 20 vezes mais frequentes.² Metástases cardíacas são causadas por disseminação linfática, sanguínea,³ invasão direta do mediastino ou crescimento tumoral na veia cava inferior ou nas veias pulmonares⁴⁻⁶, levando à obstrução das vias de entrada ou saída de câmaras esquerda ou direita.⁷ Frequentemente, os sintomas são semelhantes aos de outras doenças cardiovasculares, tais como, dispneia, dor torácica, palpitações e edema.⁸ No entanto, por vezes uma massa cardíaca é encontrada incidentalmente durante um exame por imagem realizado por outra indicação.¹ O objetivo do estudo é descrever um caso incomum de metástase intracardiaca de adenocarcinoma colônico diagnosticada 12 anos após o final do tratamento do tumor primário.

Apresentação do caso

Um homem de 61 anos de idade foi admitido, em janeiro de 2020, no setor de emergência de um hospital terciário por quadro súbito de dispneia, sudorese, palidez e tontura. Ao exame físico, o paciente apresentava edema de membros inferiores, pressão venosa jugular elevada e sopro sistólico na

via de saída do ventrículo direito. Sua história pregressa incluía hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença renal crônica e adenocarcinoma colônico tratado com ressecção cirúrgica e quimioterapia em 2005. Em 2007, uma metástase hepática também foi adequadamente ressectada e, em 2009, o paciente recebeu a última dose de quimioterapia. Foi realizado acompanhamento regular com colonoscopia, tomografias e dosagem do antígeno carcinoembrionário (CEA), sem qualquer sinal de recorrência.

A avaliação inicial excluiu infarto agudo do miocárdio e revelou anemia hipocrômica microcítica, deterioração da função renal e trombocitopenia grave ($16 \times 10^3/\mu\text{L}$). O ecocardiograma transtorácico evidenciou uma enorme massa no ventrículo direito com extensão para o átrio direito e tronco da artéria pulmonar (figuras 1A e B). A tomografia computadorizada (TC) não mostrou evidências de massas pulmonares ou abdominais. Houve apenas uma pequena elevação do CEA (anterior: 2,9 ng/mL em 2019, atual: 6,5 ng/mL). O mielograma revelou medula hiperproliferativa, tendo a hipótese de trombocitopenia atribuída à destruição periférica de plaquetas pela própria massa ou por mecanismo imunológico.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) evidenciou uma massa intracavitária no ventrículo direito, ocupando a maior parte da cavidade. A massa não apresentava contratilidade intrínseca e estava aparentemente fixada à parede ventricular, sem invasão local. A via de saída do ventrículo direito encontrava-se quase completamente ocupada pelo tumor; havia ainda restrição à abertura da válvula tricúspide e movimento sistólico anormal do septo interventricular para a esquerda. As dimensões da massa eram 8,4 cm (craniocaudal), 4,4 cm (anteroposterior) e 5,7 cm (longitudinal). A caracterização do tecido demonstrou uma aparência heterogênea em todas as sequências. Na cine-ressonância, a massa apresentou hipossinal em comparação com o miocárdio, isossinal em T1 e hipossinal em T2, sem mudanças de sinal em sequências com supressão de gordura. Em sequências de perfusão, foi possível observar heterogeneidade e discreto realce por contraste. No realce tardio pelo gadolínio, um hipersinal periférico com um orifício de hipossinal sugeriu que a massa poderia ter um núcleo

Palavras-chave

Adenocarcinoma; Metástase Neoplásica; Genes Supressores de Tumor; Neoplasias Cardíacas; Neoplasias do Colo; Antígeno Carcinoembrionário; Trombopenia; Diagnóstico por Imagem/métodos

Correspondência: Isabela Galizzi Faé •

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Cardiologia – Av. Prof. Alfredo Balena, 110. CEP 30130-100, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: isabela.galizzi@gmail.com

Artigo recebido em 08/12/2021, revisado em 18/03/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211014>

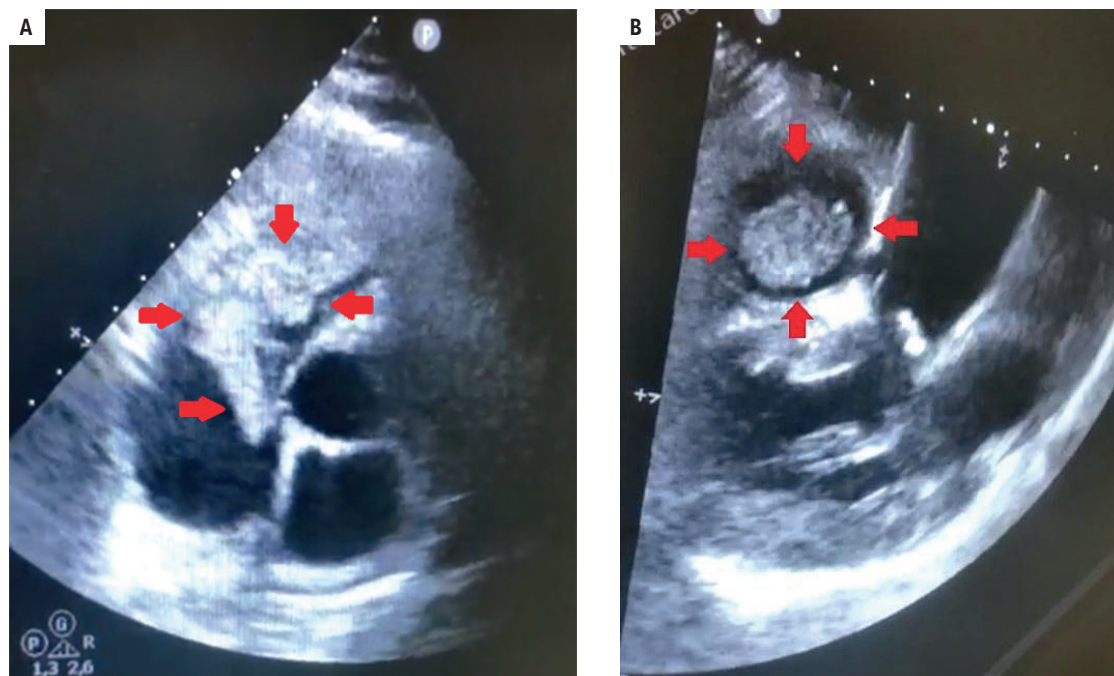


Figura 1 – Ecocardiografia. Massa intracavitária (setas) identificada por ecocardiograma transtorácico. Janela quatro câmaras (A) Janela paraesternal eixo longo (B).

necrótico ou um componente trombótico (figuras 2 A-E). Devido à trombocitopenia grave, o tratamento com anticoagulação não foi iniciado.

Com o objetivo de confirmar a natureza da massa e desobstruir o fluxo sanguíneo, foi programada uma ressecção cirúrgica. Durante a cirurgia, foram identificados sinais de envolvimento miocárdico extenso, além de invasão da parede do ventrículo direito. Foi retirada uma grande quantidade de tumor friável pelo átrio direito (figuras 3 A-C). Devido à impossibilidade de remover completamente a massa pelo átrio direito, foi realizada uma ventriculotomia direita na tentativa de ressecar completamente a lesão, com sucesso parcial devido à invasão da parede. Ecocardiograma transesofágico realizado durante a cirurgia mostrou melhora hemodinâmica após a retirada parcial do tumor.

A amostra cirúrgica consistiu em vários fragmentos irregulares, necróticos e moles. Histologicamente, a lesão foi caracterizada como neoplasia maligna do tipo adenocarcinoma com aspecto mucossecrator/mucinoso,⁹ com áreas extensas de necrose e autólise, no interior e na superfície dos fragmentos (Figura 4 A-B). Não foi possível avaliar a infiltração miocárdica, já que não foram identificados cardiomiócitos nos vários fragmentos examinados. O estudo imuno-histoquímico demonstrou: CK7, CD20 e KRAS negativos; CDX2 e β -catenina positivos; alto índice de proliferação celular (Ki-67 = > 50%). O diagnóstico final foi de metástase cardíaca de adenocarcinoma colônico. O aspecto microscópico da lesão era semelhante ao do tumor colônico primário ressecado em 2005 e ao da metástase hepática retirada em 2007.

O paciente recebeu alta algumas semanas após a cirurgia, sem sintomas cardiovasculares, níveis de plaqueta normais e com boa recuperação renal. Foi prescrito um ciclo de quimioterapia paliativa, mas o tratamento foi interrompido pela queda do nível de plaquetas. Após um mês, o paciente foi readmitido no hospital com sinais de insuficiência cardíaca descompensada. Foi identificado derrame pleural importante e o ecocardiograma mostrou recidiva da massa, a qual ocupava grande parte do ventrículo direito. Dessa forma, o paciente, sua família e a equipe médica optaram por cuidados paliativos. O paciente faleceu poucas semanas depois por complicações da neoplasia.

O material suplementar mostra a linha do tempo dos eventos desde a admissão do paciente até sua morte.

Discussão

Tumores cardíacos malignos são raros, especialmente os primários. Metástases cardíacas se originam principalmente de carcinomas de pulmão, mama e esôfago, melanomas, linfomas e leucemias.³ Dada a sua baixa incidência, tumores cardíacos não são comumente investigados na prática oncológica, embora tenham ganhado importância graças à melhoria diagnóstica de neoplasias e maior sobrevida dos pacientes.¹⁰

Tumores cardíacos geralmente evoluem silenciosamente por anos, sendo subdiagnosticados.¹¹ Quando sintomáticos, podem causar manifestações constitucionais, obstrução ao fluxo sanguíneo, disfunção valvar, arritmias, derrame

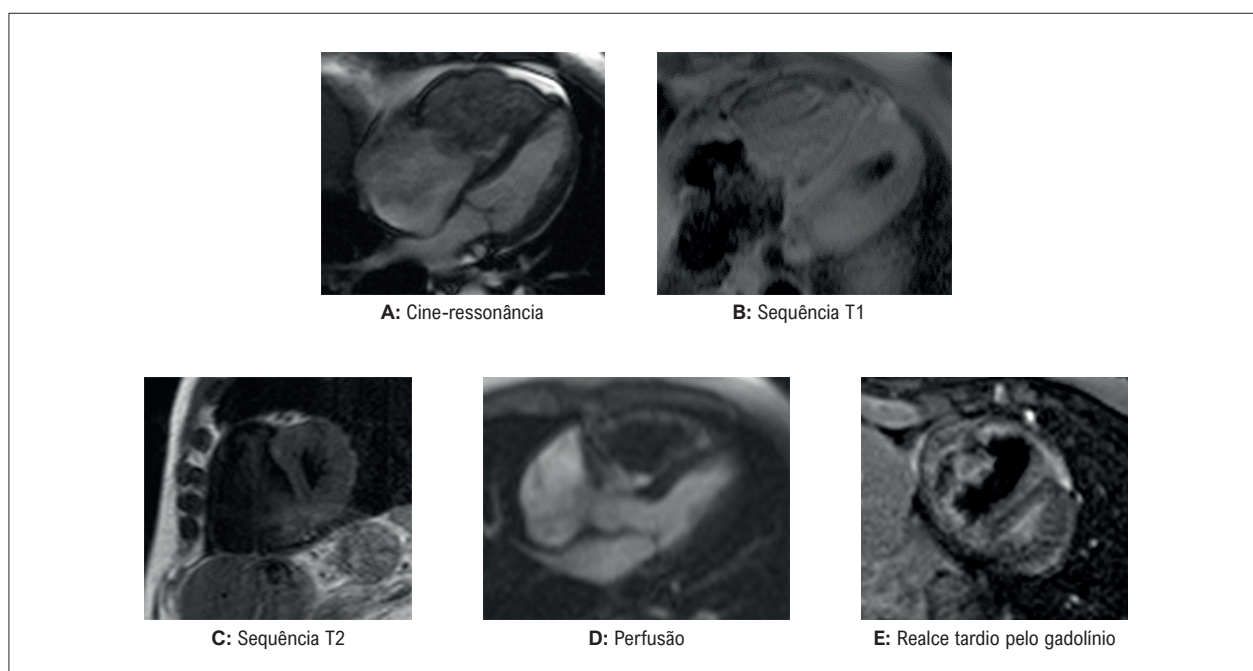


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca. Massa intracavitária em diferentes sequências.

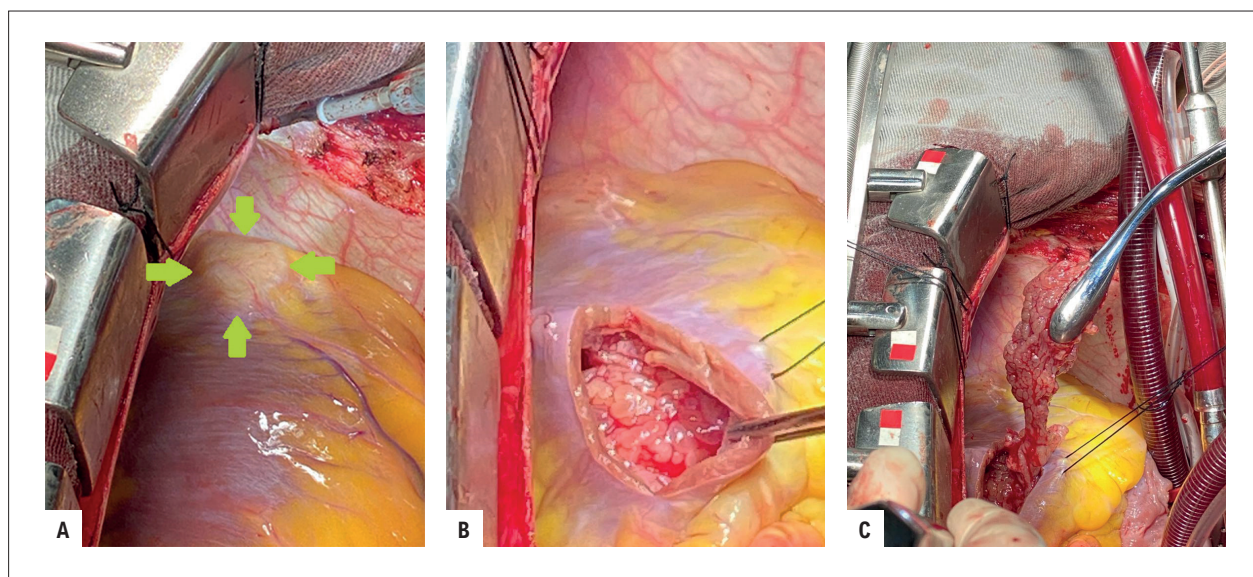


Figura 3 – Vista peroperatória. A. Invasão tumoral na parede do ventrículo direito. B. Massa polipoide de tecido mole na cavidade do ventrículo direito. C. Tumor sendo retirado do ventrículo.

pericárdico e embolização.¹² Implantes cardíacos secundários são frequentemente associados à fase terminal de neoplasia maligna generalizada ou, menos comumente, são descobertas como manifestação inicial de um câncer recentemente diagnosticado.¹³ Quando a neoplasia forma uma massa intracardiaca de dimensões consideráveis, os pacientes apresentam instabilidade hemodinâmica e têm prognóstico pior antes, durante e após uma intervenção cirúrgica.⁵ Infiltração da parede cardíaca por células

malignas pode comprometer a dinâmica cardíaca e resultar em evento sintomático e catastrófico para o paciente.¹⁴

Embora se possa suspeitar de metástases cardíacas em vida, raramente elas são diagnosticadas antes do óbito.¹⁵ Em estudos de autópsias, metástases endocárdicas de tumores colorretais são detectadas em 1,4 a 7,2% dos pacientes com essa malignidade.¹⁶ Na análise de Oneglia et al.,¹⁰ metástases cardíacas foram encontradas em 3,2% dos pacientes autopsiados com carcinoma colorretal conhecido.¹⁰

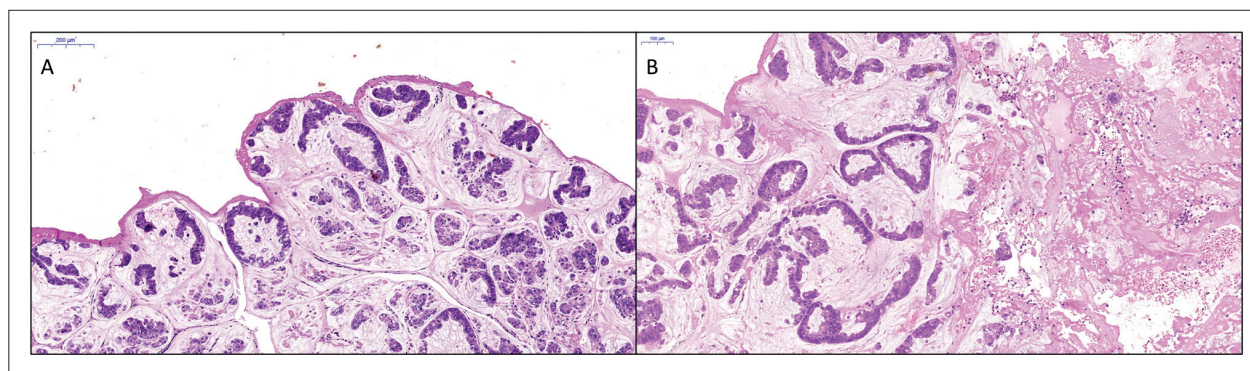


Figura 4 – Aspectos microscópicos da lesão. A. Várias glândulas malignas associadas a substância mucosa abundante. Na superfície, há uma fina camada de fibrina. B. Do lado esquerdo da figura, há glândulas malignas entremeadas à substância mucosa; à direita, há material necrótico extenso misturado com fibrina e hemácias.

O diagnóstico diferencial pré-operatório de massas cardíacas nem sempre é fácil ou possível, mesmo com acesso fácil a propedêuticas avançadas.¹⁷ A ecocardiografia é geralmente a primeira ferramenta a ser usada para o diagnóstico de tumores cardíacos.¹ TC e RMC são importantes, pois oferecem informações anatômicas e visualizam infiltração ou extensão do tumor.¹⁵ Em muitos pacientes, contudo, o diagnóstico preciso só é confirmado após o exame anátomopatológico da amostra retirada cirurgicamente. Quando a lesão está no átrio e/ou ventrículo direito, pode-se tentar uma biópsia endomiocárdica (BEM). Entretanto, nem sempre a biópsia permite um diagnóstico definitivo, especialmente devido à dificuldade em se obter porções representativas da lesão. No presente caso, o diagnóstico pré-operatório por BEM somente poderia ser possível se um fragmento como o mostrado na Figura 4A pudesse ser obtido. Necrose tumoral extensa, especialmente nas porções superficiais dos fragmentos, faz com que a amostragem das células neoplásicas por BEM seja mais difícil de se alcançar.

A incidência de malignidade colorretal e de outros tumores tem aumentado nos últimos anos.⁹ Com tratamentos oncológicos mais avançados e sobrevida mais prolongada dos pacientes, espera-se que as metástases cardíacas aumentem. Nesse contexto, a equipe médica terá de enfrentar a decisão de realizar ou não cirurgia cardíaca para diagnóstico ou para alívio hemodinâmico dos pacientes com tumores irremediáveis.

O rastreamento de metástases cardíacas atualmente não é recomendado para pacientes com neoplasias malignas. Entretanto, pacientes oncológicos que apresentam sintomas cardiopulmonares devem ser avaliados quanto a implantes cardíacos secundários.¹⁵ Benefícios possíveis da cirurgia cardíaca devem ser contrabalançados em relação à morbimortalidade perioperatória,¹⁸ assim, cardiologistas, cirurgiões cardiovasculares, oncologistas e outros profissionais devem estar envolvidos na decisão final a respeito do melhor tratamento em cada cenário específico.¹⁵

Apesar de todas as estratégias, a sobrevida média para pacientes com câncer colorretal metastático não ressecável que recebem o melhor tratamento de suporte é de apenas cinco a seis meses. Em geral, pacientes com metástases cardíacas têm uma taxa de sobrevida em cinco 5 anos

de apenas 7%.¹⁹ Com a melhoria na detecção precoce, desenvolvimento de ferramentas diagnósticas modernas, avanços nos regimes de quimioterapia, técnicas de radiação e refinamento dos cuidados pré-operatórios, estima-se que haja um aumento na sobrevida dos pacientes oncológicos.¹⁵

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Faé IG, Ruiz GZL, Almeida Junior RS, Conceição PA, Passaglia LG, Oliveira CRA; Obtenção de dados: Faé IG, Irffi GP, Almeida Junior RS, Conceição PA, Oliveira CRA; Análise e interpretação dos dados: Faé IG, Ruiz GZL, Falchetto EB, Passaglia LG, Brasileiro Filho G, Gelape CL, Oliveira CRA; Redação do manuscrito: Faé IG, Ruiz GZL, Irffi GP, Conceição PA, Passaglia LG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Faé IG, Falchetto EB, Passaglia LG, Brasileiro Filho G, Gelape CL, Oliveira CRA.

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 Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de protocolo CLM-78-2021. 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. Bruce CJ. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart*. 2011 Jan;97(2):151-60. DOI: 10.1136/hrt.2009.186320
2. Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 1993 Oct;117(10):1027-31. PMID: 8215825
3. Lima PRL, Crotti PLR. Tumores cardíacos malignos. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2004 Mar;19(1):64-73.
4. Longo R, Mocini D, Santini M, Giannantoni P, Carillio G, Torino F, et al. Unusual sites of metastatic malignancy: case 1. Cardiac metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Dec;22(24):5012-4.
5. Chu MW, Aboguddah A, Kraus PA, Dewar LR. Urgent heart surgery for an atrial mass: metastatic hepatocellular carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2001 Sep;72(3):931-3. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)02409-7
6. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. *J Clin Pathol*. 2007 Jan;60(1):27-34. DOI: 10.1136/jcp.2005.035105
7. Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Embolic potential of cardiac tumors and outcome after resection: a case-control study. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):156-62. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.525709
8. Yusuf SW, Bathina JD, Qureshi S, Kaynak HE, Banchs J, Trent JC, et al. Cardiac tumors in a tertiary care cancer hospital: clinical features, echocardiographic findings, treatment and outcomes. *Heart Int*. 2012 Feb;7(1):e4. DOI: 10.4081/hi.2012.e4
9. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-8. Doi:10.1111/his.13975
10. Oneglia C, Negri A, Bonora-Ottoni D, Gambarotti M, Bisleri G, Rusconi C, et al. Congestive heart failure secondary to right ventricular metastasis of colon cancer. A case report and review of the literature. *Ital Heart J*. 2005 Sep;6(9):778-81. PMID: 16212084
11. Choi PW, Kim CN, Chang SH, Chang WI, Kim CY, Choi HM. Cardiac metastasis from colorectal cancer: a case report. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun;15(21):2675-8. DOI: 10.3748/wjg.15.2675
12. Taguchi S. Comprehensive review of the epidemiology and treatments for malignant adult cardiac tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 May;66(5):257-62. DOI: 10.1007/s11748-018-0912-3
13. Catton C. The management of malignant cardiac tumors: clinical considerations. *Semin Diagn Pathol*. 2008 Feb;25(1):69-75. DOI: 10.1053/j.semdp.2007.10.007
14. Teixeira H, Timoteo T, Marcão I. [Cardiac metastases from a colonic tumor]. *Acta Med Port*. 1997 Apr;10(4):331-4. PMID: 9341033
15. Burazor I, Aviel-Ronen S, Imazio M, Goiten O, Perelman M, Shelestovich N, et al. Metastatic cardiac tumors: from clinical presentation through diagnosis to treatment. *Bmc Cancer*. 2018 Feb;18(1):202. DOI: 10.1186/s12885-018-4070-x
16. Smith C. Tumors of the heart. *Arch Pathol Lab Med*. 1986 May;110(5):371-4. PMID: 3516115
17. Joshi M, Kumar S, Noshirwani A, Harky A. The Current Management of Cardiac Tumours: A Comprehensive Literature Review. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020 Oct;35(5):770-80. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0199
18. Tsujii Y, Hayashi Y, Maekawa A, Fujinaga T, Nagai K, Yoshii S, et al. Cardiac metastasis from colon cancer effectively treated with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (modified FOLFOX6) plus panitumumab: a case report. *BMC Cancer*. 2017 Feb;17(1):152. Doi:10.1186/s12885-017-3147-2
19. Al-Mamgani A, Baartman L, Baaijens M, Pree I, Incrocci L, Levendag PC. Cardiac metastases. *Int J Clin Oncol*. 2008 Aug;13(4):369-72. DOI: 10.1007/s10147-007-0749-8

*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

Trombose Ventricular Esquerda e Tromboembolismo Pulmonar em um Paciente de Covid-19 Assintomático

Left Ventricular Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism in an Asymptomatic Covid-19 Patient

Natalia Lorenzo,¹ ^{ID} Veronica Hernandez,¹ Alvaro Montes,² Fernando Rivero,² Guillermo Reyes,² * Rio Aguilar² ^{ID}

Hospital Universitario Infanta Cristina - Cardiologia,¹ Parla – Espanha

Hospital Universitario de la Princesa - Cardiologia e Cirurgia Cardíaca,² Madrid – Espanha

A COVID-19 (doença do coronavírus) é a síndrome associada à infecção síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Embora a insuficiência respiratória seja a característica mais aparente da doença, a trombose venosa e arterial são complicações bem reconhecidas. Sabe-se que pacientes de COVID-19 ativam várias respostas inflamatórias e coagulatórias sistêmicas que são vitais para a defesa do hospedeiro, mas podem levar a situações deletérias, principalmente para os pacientes internados em unidades de terapia intensiva. Este relato de caso apresenta múltiplos eventos embólicos com trombose do ventrículo esquerdo e coincidência de tromboembolismo pulmonar em um paciente com infecção por COVID-19 assintomática e sem doença cardiovascular preexistente.

Carta Científica

Um homem de 48 anos chegou ao atendimento de emergência com dor abdominal e vômito com duração de 12 horas. O paciente teve um histórico de trombose venosa porto-esplênica dez anos antes da admissão, foi tratado por 6 meses com anticoagulação oral e considera-se que isso se devia a uma deficiência moderada de proteína C, que não foi confirmada em exames laboratoriais subsequentes. Os sinais vitais estavam normais; ele estava afebril e não houve achados significativos no exame físico, exceto por dor no lado esquerdo à palpação. O teste de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) para COVID-19 foi negativo. Os exames de sangue mostraram elevação significativa dos reagentes de fase aguda (proteína C reativa: 138,3 mg/L, fibrinogênio > 500 mg/dL e leucócitos $12,99 \times 10^3/\mu\text{L}$). Os parâmetros de coagulação estavam dentro da faixa normal: o tempo de protrombina (TP) foi de 12,1 segundos, o tempo de tromboplastina parcial (PTT)

foi de 36,3 segundos, a atividade de protrombina (AP) foi de 86%, a razão normalizada internacional (RNI) 1,08 e plaquetas $326.000/\mu\text{L}$.

O ultrassom abdominal não revelou achados relevantes, e, portanto, foi realizada uma tomografia computadorizada (TC). A TC abdominal encontrou múltiplos infartos no rim direito (Figura 1A) e isolados no baço (Figura 1B). Além disso, observou-se um defeito de enchimento no ventrículo esquerdo (Figura 2A). O ecocardiograma transtorácico confirmou a presença de uma massa móvel hiperecogênica e homogênea (3,1 x 2 cm) com bordas regulares (Figuras 2A, 2B, 2C), ancorado ao terço intermediário do septo do ventrículo esquerdo (VE). A anatomia do VE estava normal, com dimensões normais e fração de ejeção normal sem anormalidades na movimentação da parede.

A TC do tórax também revelou tromboembolismo pulmonar, sem um efeito de enchimento originado na artéria pulmonar principal direito (Figura 1C), associado a infarto pulmonar no lóbulo superior direito; e a TC cerebral detectou uma lesão isquêmica subaguda na junção parieto-occipital (Figura 1D). Com o diagnóstico do tromboembolismo pulmonar e provavelmente de trombo

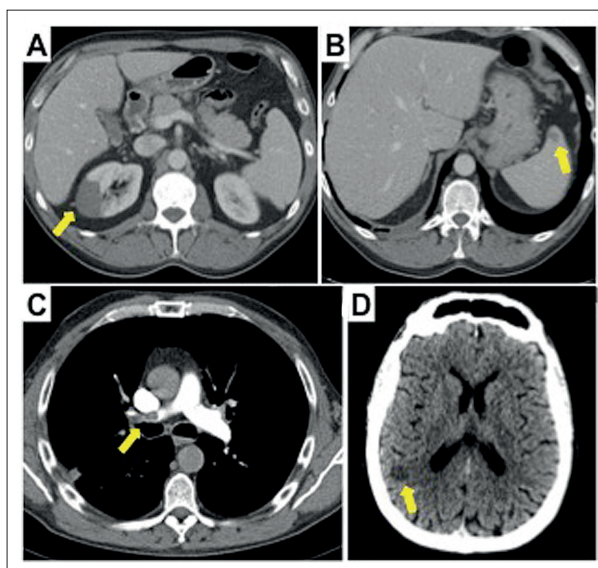


Figura 1 – A) Tomografia computadorizada (TC) abdominal. Infarto do rim direito (seta). B) TC abdominal. Infarto no baço. C) TC cerebral. Lesão isquêmica na junção parieto-occipital direita (seta). D) TC do tórax. Defeito de enchimento originado na artéria pulmonar principal direita (seta).

Palavras-chave

COVID-19/complicações; SARS-COV-2; Embolia Pulmonar; Disfunção do Ventrículo Esquerdo; Infarto do Miocárdio; Síndrome Respiratória Aguda Grave/complicações; Diagnóstico por Imagem/métodos

Correspondência: Rio Aguilar •

Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, 62. Madrid 28006. Espanha

E-mail: rioaguilartorres@gmail.com

Artigo recebido em 15/08/2021, revisado em 19/03/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210590>

no ventrículo esquerdo com múltiplas lesões embólicas, o paciente foi submetido a cirurgia cardíaca para retirar a massa. Embora o eletrocardiograma estivesse normal e as troponinas cardíacas estivessem dentro da faixa normal, foi realizada uma angiografia coronária invasiva no pré-operatório, que não revelou doença arterial coronariana aterosclerótica ou embolia coronária. O ecocardiograma transefágico intraoperatório mostrou dilatação do tronco pulmonar, com a presença de uma imagem compatível com trombo no ramo pulmonar direito (Figura 2F). Além disso, a comunicação interatrial e o forame oval patente foram excluídos após uma ecografia com contraste com microbolhas. Foi realizado um novo teste RT-PCR para COVID-19 2 dias após a admissão hospitalar, com resultado positivo (variante Alfa [B.1.1.7], comumente chamada de variante britânica). Após alguns dias a presença da COVID-19 foi confirmada no IgG. O paciente não teve sintomas de infecção e nenhum momento. A maioria da massa pode ser retirada com cirurgia (Figura 2G), e a anatomia patológica confirmou que era um trombo (Figura 2H). A evolução subsequente foi favorável na anticoagulação com enoxaparina. Novos exames laboratoriais para avaliar a presença de uma coagulopatia mostraram deficiência leve de proteína C.

A presença de trombos cardíacos no ventrículo esquerdo é uma condição comum em pacientes com infarto do miocárdio (IM) (15-25%) e no surgimento de

cardiomiopatia dilatada (até 36%) quando detectada com as modalidades de imagens ideais.^{1,2} Entretanto, há apenas relatos episódicos em VE com estrutura normal, mesmo na presença de uma trombofilia.³⁻⁵

A coagulopatia, na forma de trombose venosa e arterial, é uma das sequelas mais graves da infecção por SARS-CoV-2, e foi associada a resultados ruins. Relatórios de alta incidência de trombose, apesar do uso de anticoagulante em doses profiláticas e terapêuticas levantam perguntas sobre uma fisiopatologia exclusiva da COVID-19. As hipóteses propostas incluem uma resposta inflamatória gravemente aumentada que leva à trombo-inflamação, por mecanismos tais como as tempestades de citocina, ativação do complemento e endotelite.⁶⁻⁹ Também já se sugeriu que o próprio vírus tem a possibilidade de ativar a cascata de coagulação.¹⁰

Embora a trombose seja frequentemente vista no cenário de pacientes com COVID-19 que estão em um estágio crítico da doença, eventos tromboembólicos importantes são raros em pacientes assintomáticos e infecções leves.¹¹ Entretanto, até onde sabemos, não há relatos anteriores de trombose em vários locais, incluindo trombos no VE, em pacientes completamente assintomáticos do ponto de vista da infecção sem doença cardiovascular preexistente. Acreditamos que, em nosso paciente, a presença de uma coagulopatia prévia teve um papel relevante nessa forma rara de apresentação em um paciente com COVID-19.

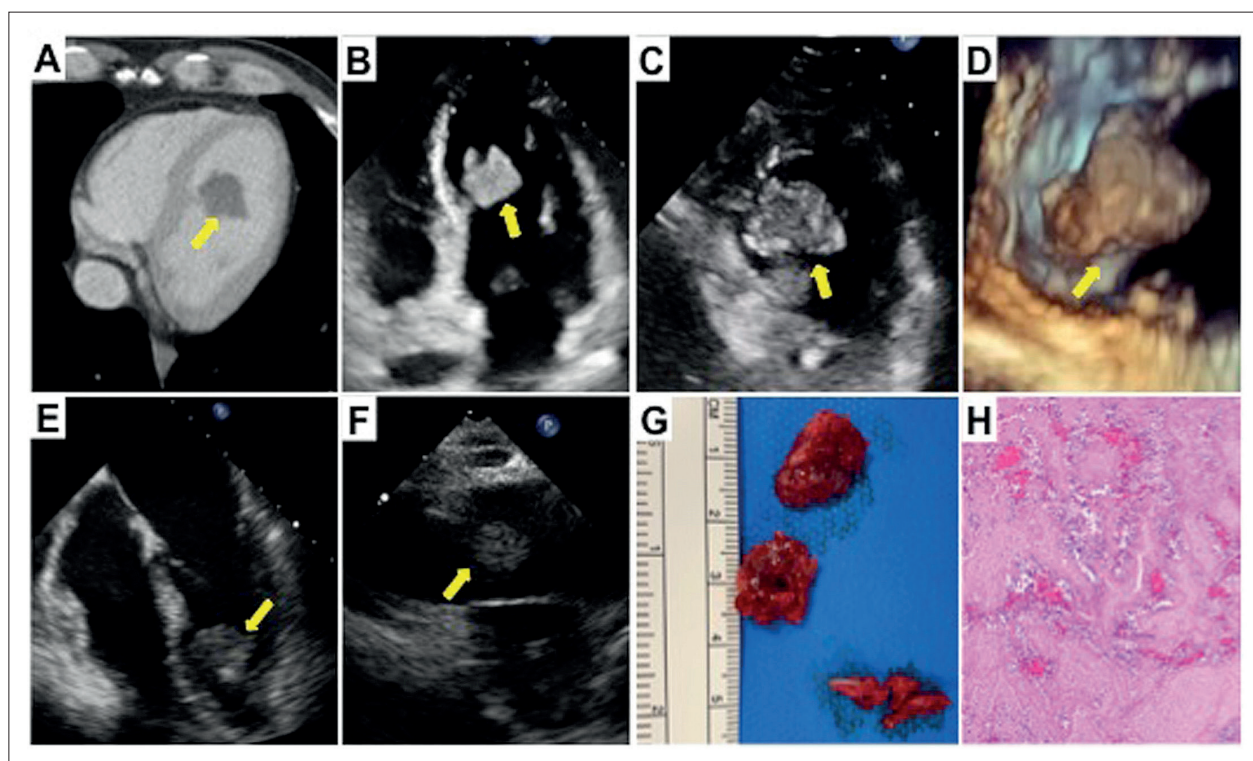


Figura 2 – A) TC do tórax. Defeito de enchimento no ventrículo esquerdo (seta). B) Ecocardiograma transtorácico 2D. Vista de 4 eixos. Massa hiperecogênica pedunculada (seta). C) Ecocardiograma transtorácico 2D. A massa (seta) em vista de eixo curto. D) Ecocardiograma transtorácico 3D. Massa ancorada no septo do ventrículo esquerdo (seta). E) Ecocardiograma transefágico 2D. Vista de 4 câmaras. Massa ancorada no septo do ventrículo esquerdo (seta). F) Trombo no ramo pulmonar direito (seta). G) Peça cirúrgica retirada do ventrículo esquerdo. H) Anatomia patológica do trombo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lorenzo N; Obtenção de dados: Lorenzo N, Hernandez V, Montes A, Rivero F, Reyes G, Aguilar R; Análise e interpretação dos dados: Lorenzo N, Hernandez V, Aguilar R; Redação do manuscrito: Lorenzo N, Aguilar R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lorenzo N, Hernandez V, Aguilar R.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Lattuca B, Bouziri N, Kerneis M, Portal JJ, Zhou J, Hauguel-Moreau M, et al. Antithrombotic Therapy for Patients With Left Ventricular Mural Thrombus. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(14):1676-85. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.057.
2. Lorenzo N, Restrepo JA, Aguilera MC, Rodriguez D, Aguilar R. Massive intraventricular thrombosis in a young woman with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(6):647-8. doi: 10.5935/abc.20150131.
3. Maki H, Nishiyama M, Shirakawa M. simultaneous left ventricular and deep vein thrombi caused by protein C deficiency. *Case Rep Med*. 2017;2017:4242959. doi.org/10.1155/2017/4240959
4. Pahuja M, Ainapurapu B, Abidov A. Large left ventricular thrombus in a patient with systemic and venous thromboembolism secondary to protein C and S deficiency. *Case Rep Cardiol* 2017;2017:7576801. doi: 10.1155/2017/7576801.
5. Reddy S, Ziady GM, Zerbe T, Matesic C, Griffith B. Recurrence of a left ventricular thrombus after surgical excision in a young patient with normal left ventricular systolic function. A case report. *Angiology*. 1993;44(11):923-8. DOI: 10.1177/000331979304401113
6. Klok FA, Kruijff MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
7. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
8. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020;194:101-15. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.029.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
10. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud T, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in covid-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020;297(1):E216-E222. DOI: 10.1148/radiol.2020201629
11. Zheng H, Stergiopoulos K, Wang L, Chen L, Cao J. COVID-19 presenting as major thromboembolic events: Virchow's Triad revisited and clinical considerations of therapeutic anticoagulation. *Cureus*. 2020;12(8):e10137. DOI: 10.7759/cureus.10137



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

Calcificação Caseosa do Anel Mitral: Diagnóstico Pós-Transplante Cardíaco

Caseous Calcification of the Mitral Annulus: A Post-Heart Transplant Diagnosis

Bruno Jordão Chaves,¹  Matheus Bitencourt Duarte,¹ Luiz Guilherme Passaglia,¹  Claudio Gelape,¹ Paulo Hernane Rabelo Azevedo,¹ Geraldo Brasileiro Filho¹

Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Medicina,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Introdução

A calcificação caseosa do anel mitral é uma lesão cardíaca não neoplásica, considerada uma variante da calcificação do anel mitral que deve ser suspeitada quando massas cardíacas são detectadas por ecocardiograma, radiografia de tórax ou outros estudos radiológicos.¹⁻³ A maioria dos paciente é assintomática, mas já foram descritos sinais e sintomas de insuficiência mitral, embolização sistêmica e bloqueios atrioventriculares.³ O diagnóstico é confirmado pelo exame anatomopatológico e o prognóstico é bom. Aqui, apresentamos um caso de calcificação caseosa do anel mitral diagnosticado após a análise patológica do coração explantado.

Relato de caso

Um homem de 35 anos, com diagnóstico de insuficiência cardíaca (classe III da New York Heart Association) secundária a cardiopatia reumática foi admitido em um hospital universitário público terciário para transplante cardíaco. Ele vinha tendo internações recorrentes por insuficiência cardíaca crônica. Ao exame físico, apresentava edema de membros inferiores, deslocamento lateral do batimento apical, ritmo cardíaco irregular, presença de terceira bulha e sopro sistólico e mesodiastólico precoce no ápice do coração. A radiografia de tórax revelou lesão hiperdensa localizada no coração junto à válvula mitral (Figuras 1 e 2). O ecocardiograma transtorácico realizado três anos antes do transplante cardíaco revelou aumento dos átrios direito e esquerdo, bioprótese mitral normal e insuficiência valvar aórtica. O ecocardiograma transtorácico realizado dois meses antes do transplante mostrou aumento de átrios e ventrículos, insuficiência valvar mitral bioprotética moderada e insuficiência e estenose valvar aórtica moderada (dados não mostrados). Não foram observadas lesões calcificadas ao redor do anel valvar mitral em nenhum dos dois ecocardiogramas.

Palavras-chave

Insuficiência da Valva Mitral; Calcinose; Neoplasias Cardíacas/cirurgia; Transplante de Coração; Cardiomiopatias; Diagnóstico por Imagem/métodos

Correspondência: Bruno Jordão Chaves •

Universidade Federal de Minas Gerais – Avenida Professor Alfredo Balena, 190, CEP 31270-901, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: bruno.jordao07@gmail.com

Artigo recebido em 30/10/2021, revisado em 05/04/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210906>

Aos 15 anos, o paciente passou por uma troca valvar mitral por bioprótese para tratamento da doença valvar mitral reumática, necessitando de duas reoperações subsequentes (aos 21 e 23 anos). Nos últimos três anos, apesar da terapia médica otimizada, sua função cardíaca se deteriorou continuamente. Não havia outras comorbidades em sua história médica pregressa.

Os achados laboratoriais mostraram redução da função renal (creatinina sérica de 3,0 mg/dL e taxa de filtração glomerular estimada de 25,7 mL/min/1,73m²). O eletrocardiograma revelou fibrilação atrial.

A principal hipótese diagnóstica foi insuficiência cardíaca avançada causada pela disfunção valvar da bioprótese mitral. Para uma massa cardíaca visualizada na radiografia, algumas possibilidades foram consideradas: calcificação do anel mitral, mixoma calcificado, outras neoplasias ou pseudoneoplasias cardíacas, abscesso cardíaco, tuberculose, tumor amorfo calcificado ou vegetações valvares calcificadas. O diagnóstico preciso é obviamente essencial para o tratamento adequado.

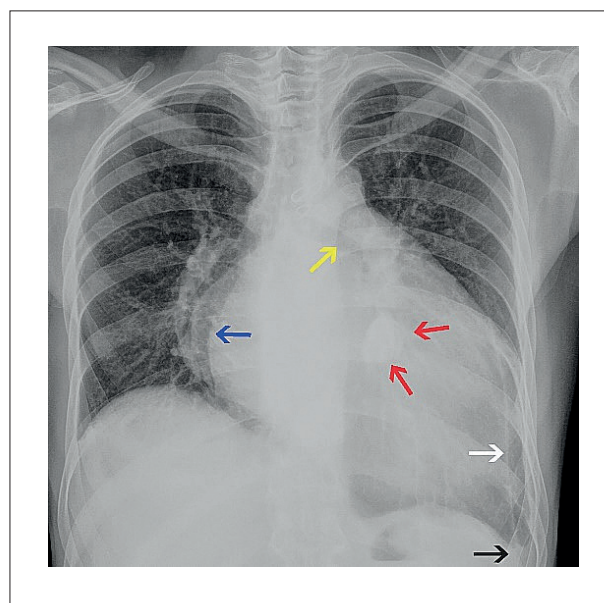


Figura 1 – Radiografia de tórax – vista posteroanterior. Coração aumentado. Junto à valva mitral, há uma lesão oval hiperdensa (setas vermelhas) medindo cerca de 3,5cm x 2,0cm. O sinal de dupla densidade (seta azul) e a elevação do brônquio esquerdo (seta amarela) indicam aumento do átrio esquerdo. O recesso costodiafragmático esquerdo está obliterado (seta preta), e uma linha calcificada é observada no hemitórax esquerdo, aparentemente ao longo da pleura (seta branca).

Carta Científica

Manejo e diagnóstico

Dada a insuficiência cardíaca progressiva, o paciente foi submetido a transplante cardíaco. Durante os primeiros dias de pós-operatório do paciente, instabilidade hemodinâmica grave e insuficiência cardíaca aguda sugeriram rejeição primária do enxerto. Apesar da intervenção farmacológica para disfunção primária do enxerto, o paciente veio a óbito três dias após o transplante cardíaco.

O coração explantado pesava 515 gramas e media 10,5 x 9,5 x 8,0 cm. Todas as quatro câmaras estavam significativamente dilatadas. Uma valva bioprotética estava presente no orifício atrioventricular esquerdo; as outras três valvas eram nativas, incluindo uma valva aórtica mista estenótica e regurgitante, mostrando fusão e encurtamento dos folhetos, altamente sugestivos de cardiopatia reumática. Na porção anterior do miocárdio, na junção atrioventricular esquerda, havia uma massa oval, amarelo-acinzentada, medindo 3,3 x 2,3 cm, com bordas bem definidas e regulares e calcificação periférica fina. Após o coração ter sido seccionado, observou-se o vazamento de uma pequena quantidade de conteúdo pastoso (semelhante ao caseum) (Figura 3). Microscopicamente, a lesão estava envolta por tecido fibrótico com depósitos de cálcio, infiltrado leve de células mononucleares e células gigantes multinucleadas periféricas. No centro da lesão havia abundante material amorfo e basofílico (Figura 4). Todos esses achados são compatíveis com calcificação caseosa do anel mitral (CCAM). No miocárdio do ventrículo esquerdo havia poucos e pequenos agregados de macrófagos e linfócitos, sugestivos de nódulos de Aschoff.

Discussão

A calcificação do anel mitral (CAM) é uma lesão crônico-degenerativa que acomete principalmente indivíduos idosos, e principalmente mulheres e pacientes com doença em estágio terminal ou anormalidades no metabolismo do cálcio.^{1,2} Geralmente assintomática, a CAM é comumente identificada através do ecocardiograma. A calcificação caseosa do anel mitral (CCAM) é uma variante rara da CAM, representada por uma massa intramiocárdica redonda contendo abundante material pastoso ou espesso, constituído por ácidos graxos, colesterol e cálcio;^{1,4,5} raramente a lesão parece surgir do folheto da valva mitral.⁵ Também geralmente assintomática e mais prevalente em idosos, pode-se suspeitar de CCAM pelo ecocardiograma, que mostra uma massa com bordas distintas e área ecolucente central, sugestiva de liquefação na região do anel mitral.^{4,5} No presente caso, não houve suspeita clínica de CCAM.

Nos exames de ecocardiografia, a CCAM é vista em 0,04% a 0,07% da população geral e em 0,06% dos pacientes com CAM.⁵⁻⁷ Sua etiopatogenia é amplamente desconhecida. Consideramos a doença reumática concomitante em nosso paciente como mera coincidência.

Na maioria dos pacientes, a lesão é clinicamente assintomática. Quando presentes, os sinais e sintomas mais comuns estão relacionados à insuficiência mitral.⁴ No presente caso, é difícil atribuir as manifestações clínicas à CCAM, pois muitas delas poderiam ser claramente explicadas pela insuficiência cardíaca causada pela doença

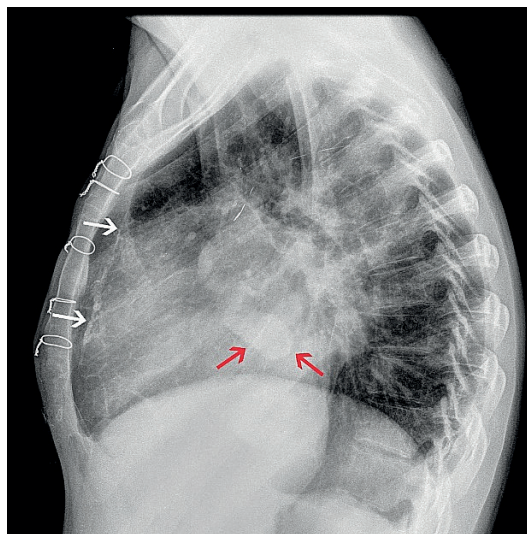


Figura 2 – Radiografia de tórax – vista lateral. A lesão cardíaca hiperdensa (setas vermelhas) e a linha pleural calcificada (setas brancas) são visíveis.

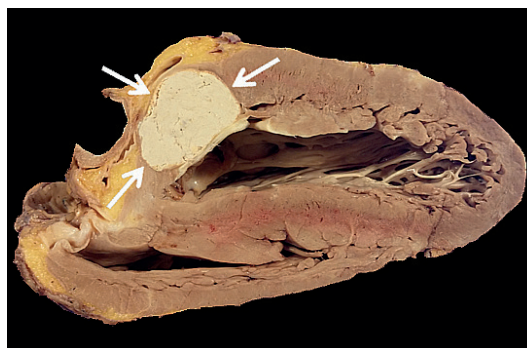


Figura 3 – Visão macroscópica da lesão. Coração explantado com lesão de borda parcialmente regular medindo 3,3 x 2,3 cm (setas brancas). O conteúdo da lesão tem aspecto pastoso e semelhante a giz, e foi minimamente descolado durante a secção do espécime cardíaco. É circundado por uma cápsula fibrótica sem continuidade com a cavidade ventricular.

reumática e fibrilação atrial. Nos pacientes assintomáticos, um ecocardiograma incidental pode levantar a suspeita. Em nosso paciente, dois ecocardiogramas não foram capazes de detectar a lesão. Em alguns pacientes, o diagnóstico é feito na autópsia⁴ ou em um coração explantado, como observado neste caso.

O diagnóstico de calcificação caseosa do anel mitral é estabelecido pelo exame anatomopatológico. Macroscopicamente, a CCAM é uma lesão arredondada com bordas distintas e uma área central contendo material caseoso, variando em tamanho de 1,5 a 4,0 cm.⁸ Em geral, é encontrado ao redor do anel mitral. Histologicamente,

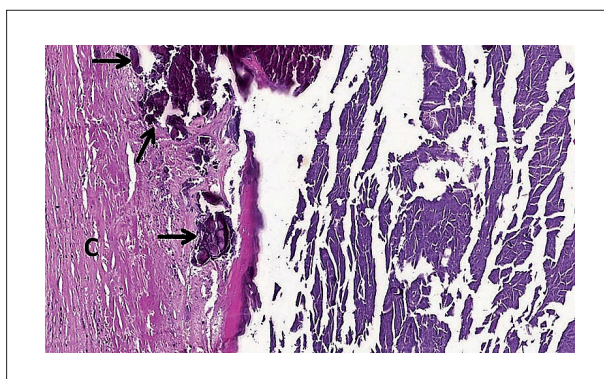


Figura 4 – Visão microscópica da lesão – Hematoxilina & eosina, aumento de 200x. O tecido fibrótico da cápsula (C) é mostrado à esquerda, com depósitos de cálcio (setas pretas). Amplo material amorfo e basofílico é visto à direita.

a lesão contém uma camada fibrosa de tecido conjuntivo com depósitos de cálcio, células mononucleares inflamatórias e células gigantes multinucleadas circundando um material amorfo abundante.

Os diagnósticos diferenciais mais importantes incluem mixoma cardíaco, geralmente móvel, pedunculado e localizado ao longo do septo interatrial, abscessos e pseudoaneurismas, cujo conteúdo, embora pastoso, carece de depósitos de cálcio e tumor amorfo cardíaco calcificado, uma lesão constituída por tecido fibroso colagenoso denso com nódulos de cálcio, sem constituinte pastoso.⁹⁻¹³

A abordagem terapêutica, em geral conservadora, é pautada pelas implicações clínicas. Em pacientes com insuficiência mitral, a cirurgia cardíaca é indicada.⁵ Além de

ser uma intervenção curativa, o procedimento cirúrgico é o melhor método de obtenção de amostras para o diagnóstico morfológico. Às vezes, a lesão regride espontaneamente.⁴ O prognóstico, geralmente bom, depende do tamanho da lesão, sua localização e padrão de crescimento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chaves BJ, Brasileiro Filho G; Obtenção de dados: Chaves BJ, Duarte MB, Azevedo PHR, Brasileiro Filho G; Análise e interpretação dos dados: Chaves BJ, Duarte MB, Passaglia LG, Gelape C, Brasileiro Filho G; Redação do manuscrito: Chaves BJ, Duarte MB, Brasileiro Filho G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chaves BJ, Duarte MB, Passaglia LG, Gelape C, Azevedo PHR, Brasileiro Filho G.

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. Kronzon I, Winwer HE, Cohen ML. Sterile, caseous mitral anular abscess. J Am Coll Cardiol. 1983;2(1):186-90. DOI: 10.1016/s0735-1097(83)80391-x
2. Nestico PF, Depace NL, Morganroth J, Kotler MN, Ross J. Mitral annular calcification: Clinical, pathophysiology, and echocardiographic review. Am Heart J. 1984;107(5 Pt1):989-96. DOI: 10.1016/0002-8703(84)90840-8
3. Elgendy IY, Conti CR. Caseous calcification of the mitral annulus: A review. Clin Cardiol. 2013;36(10):E27-E31. DOI: 10.1002/clc.22199
4. Gramenzi S, Mazzola AA, Tagliaferri B, Protasoni G, Brusoni D, d'Aloia G, et al. Caseous calcification of the mitral annulus: unusual case of spontaneous resolution. Echocardiography. 2005;22(6):510-3. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2005.04056.x
5. Minard, G, Manzara C, Pulignano GV, Gino P, Pavaci H. Caseous calcification of the mitral annulus with mitral regurgitation and impairment of functional capacity: a case report. J Med Case Rep. 2008;2:205. DOI:10.1186/1752-1947-2-205
6. Gilbert HM, Grodman R, Chung MH, Hartman G, Krieger KH, Hartman BJ. Sterile, caseous mitral valve "abscess" mimicking infective endocarditis. Clin Infect Dis. 1997;24:1015-6. DOI: 10.1093/clinids/24.5.1015
7. Ambrósio LJ, Salgado AA, Barbosa FCP, et al. Calcificação caseosa do anel mitral. Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2014;27(3):216-8. Doi:10.5935/2318-8219.20140026
8. Harpaz D, Auerbach I, Vered Z, Motro M, Tobar A, Rosenblatt S, et al. Caseous calcification of the mitral annulus: A neglected, unrecognized diagnosis. J Am Soc Echocardiogr. 2001;14(8):825-31. DOI: 10.1067/mje.2001.111877
9. Gutierrez PS, Mansur AJ, Peranovich JO. Cavitory lesion close to heart valve rings. A necropsy study of 13 cases. J Cardiovasc Surg (Torino). 1991;32(2):259-64. PMID: 2019631
10. Reynolds C, Tazelaar HD, Edwards WD. Calcified amorphous tumor of the heart (cardiac CAT). Hum Pathol. 1997;28(5):601-6. DOI: 10.1016/s0046-8177(97)90083-6
11. Miller DV, Tazelaar HD. Cardiovascular pseudoneoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(3):362-8. Doi:10.5858/134.3.362
12. Watanabe H, Shimbo M, Ito H. A cardiac calcified amorphous tumor associated with end-stage renal disease: an emerging disease concept. Intern Med. 2017;56(22):2967-8. Doi:10.2169/internalmedicine.9348-17.
13. McAllister BJ. Multi modality imaging features of cardiac myxoma. J Cardiovasc Imaging. 2020;28(4):235-43. DOI: 10.4250/jcvi.2020.0027



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

Volumosa Calcificação Caseosa do Anel Mitral em Localização Atípica

Bulky Mitral Annulus Caseous Calcification in an Atypical Location

Joana Laranjeira Correia¹ e Miguel Correia^{1,2}

Centro Hospitalar Tondela –Viseu,¹ Viseu – Portugal

Hospital Cuf Viseu,² Viseu – Portugal

Resumo

A calcificação do anel mitral (CAM) é um processo fibrótico crônico e degenerativo comumente observado da base da valva mitral, geralmente considerado um achado incidental. Embora inicialmente a CAM fosse considerada uma consequência de um processo degenerativo relacionado à idade, achados recentes sugerem outros mecanismos contributivos independentes, como aterosclerose e metabolismo anormal de cálcio-fósforo.

A calcificação caseosa do anel mitral (cCAM) é uma variante raramente descrita da CAM, caracterizada por uma massa ovoide, focal, com calcificações internas semelhantes a líquido caseoso e detritos.

Diferenciar um cCAM de outras massas cardíacas aderidas ao anel mitral pode ser um desafio. Uma única modalidade de imagem, como o ecocardiograma transtorácico, pode não ser suficiente para um diagnóstico claro. Portanto, uma abordagem de imagem multimodal é necessária, incluindo tomografia computadorizada cardíaca e ressonância magnética cardíaca (RMC).

A CAM e a cCAM afetam tipicamente o anel mitral posterior, com poucos casos na literatura descrevendo o envolvimento do anel anterior. Apresentamos um caso raro de calcificação caseosa do anel mitral anterior encontrado em uma RMC realizada para avaliar uma massa atrial esquerda identificada em um ecocardiograma transtorácico.

Caso clínico

Uma mulher de 84 anos, com história médica conhecida de hipertensão e dislipidemia, foi encaminhada à nossa unidade para realização de ressonância magnética cardiovascular (RMC) para posterior avaliação de massa em átrio esquerdo evidenciada por ecocardiograma transtorácico, realizado no contexto de hospitalização por acidente vascular cerebral isquêmico.

Palavras-chave

Técnicas de Imagem Cardíaca; Tomografia Computadorizada por Raios X; Acidente Vascular Cerebral.

Correspondência: Joana Laranjeira Correia •

Centro Hospitalar Tondela-Viseu: Hospital de São Teotónio - Av. Rei Dom Duarte Viseu 3504-509, Viseu – Portugal

E-mail: joanalaranjeira11166@gmail.com

Artigo recebido em 17/11/2021, revisado em 11/03/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210949>

A RMC revelou uma massa muito grande no sulco auriculoventricular ântero-lateral esquerdo, hipointensa em todas as sequências rápidas spin-eco (Figura 1) e não exibiu perfusão ou evidência de captação de contraste nas sequências de realce precoce (Figura 2). A massa era ligeiramente mais escura que o miocárdio nas sequências cine (precessão livre em estado estacionário). As sequências de realce tardio (Figura 3) mostraram uma pequena borda aprimorada em torno de um importante núcleo não aprimorado.

Com base na literatura existente, apesar da localização atípica, as características da massa na RMC poderiam ser compatíveis com calcificação caseosa do anel mitral (cCAM).¹⁻³ Para confirmar essa hipótese, o paciente foi então submetido a uma tomografia computadorizada cardíaca adicional (TC) (aquisição prospectiva sem contraste, cobrindo todo o coração), que evidenciou massa calcificada com menor atenuação na parte central (Figura 4), características tipicamente encontradas na calcificação caseosa do anel mitral anterior.

Discussão

A calcificação do anel mitral (CAM) é um processo fibrótico crônico e degenerativo comumente observado da base da valva mitral, geralmente considerado um achado incidental.⁴ A CAM é mais prevalente em idosos, principalmente em mulheres.⁵ A prevalência de CAM varia de 5% a 42%, dependendo da modalidade de imagem utilizada.⁶

A CAM é definida como o acúmulo de cálcio ao longo do anel. Embora inicialmente a CAM fosse considerada uma consequência de um processo degenerativo relacionado à idade, achados recentes sugerem outros mecanismos contributivos independentes, como aterosclerose e metabolismo anormal de cálcio-fósforo.^{4,6} A CAM pode ocorrer em pacientes mais jovens com doença renal avançada ou outros distúrbios metabólicos que resultam em metabolismo anormal do cálcio.⁵ Os fatores contribuintes incluem fatores relacionados à idade, fatores de risco cardiovascular, aumento do estresse da válvula mitral (hipertensão, estenose aórtica e cardiomiopatia hipertrófica), metabolismo anormal de cálcio-fósforo, distúrbios congênitos (síndrome de Marfan, síndrome de Hurler) e sexo feminino.⁴

O prognóstico do CAM relaciona-se com a associação com eventos adversos cardiovasculares e mortalidade e a disfunção valvar mitral que pode causar. A CAM tem sido independentemente associada à mortalidade por todas as causas e cardiovascular, com um risco aumentado de

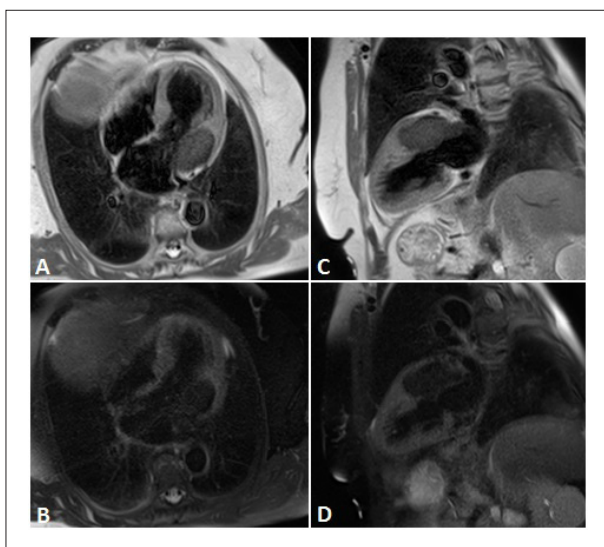


Figura 1 – Imagens Fast Spin Echo (FSE) em cortes de eixo longo de 2 e 4 câmeras. (A, B): T1 FSE mostrando uma massa hipointensa em relação ao miocárdio (seta). (C, D): T2 FSE com pulso de saturação de gordura mostrando quase ausência de sinal no local da massa.

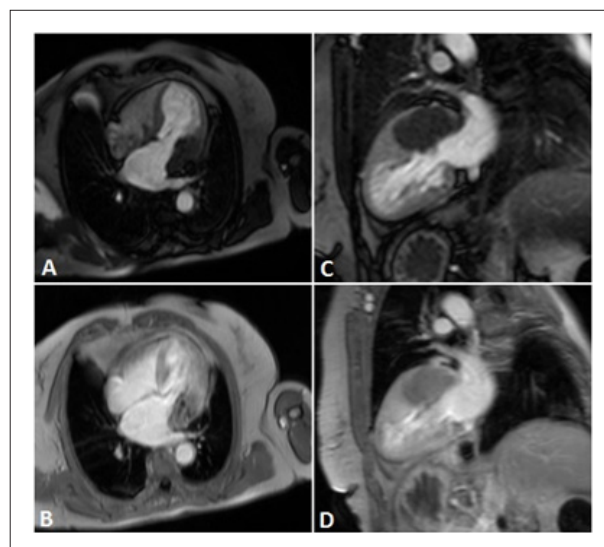


Figura 2 – Imagens de perfusão de primeira passagem (A, C) e sequência de realce precoce (B, D) nas incidências de eixo longo de 2 e 4 câmeras, demonstrando ausência de perfusão ou acúmulo de contraste na massa.

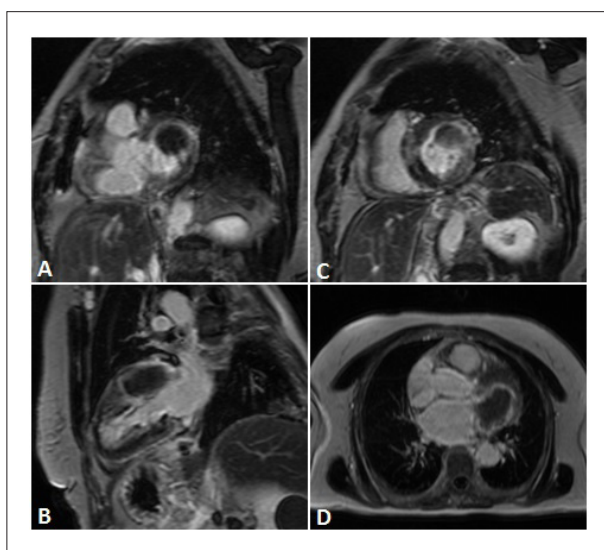


Figura 3 – Padrões de realce tardio em diferentes planos: (A, C) - eixo curto; B - eixo longo de 2 câmeras; D - corte basal transaxial. Todos mostram apenas uma pequena borda de realce na periferia da massa.



Figura 4 – Imagens de TC cardíacas em planos axiais contíguos, mostrando grande massa calcificada com baixa atenuação central.

eventos de doença cardíaca coronária e insuficiência cardíaca incidente. Além disso, a associação com AVC ocorre em múltiplas coortes, parcialmente relacionada ao risco de fibrilação atrial por disfunção valvar progressiva. A CAM também está associada a um aumento da prevalência de atrasos do sistema de condução, incluindo bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo e atraso de condução intraventricular. A CAM geralmente tem pouco ou nenhum impacto na hemodinâmica do influxo ventricular esquerdo ou na função da válvula mitral. Dados limitados

sugerem que a CAM pode exacerbar a regurgitação mitral, e raramente foi relatada associação com estenose mitral. Por fim, a CAM pode ser um fator importante no desenvolvimento da endocardite da válvula mitral, atuando como um nicho para infecção.^{4,6}

A cCAM é uma variante raramente descrita de CAM, caracterizada por uma massa ovoide, focal, com calcificações internas semelhantes a líquido caseoso e detritos.¹ A terminologia de cCAM é peculiar, pois o termo caseoso geralmente se refere a um tipo de

necrose frequentemente encontrada na tuberculose. A apresentação clínica mais comum é o achado incidental de uma massa intracardíaca durante a imagem cardíaca.⁵ A prevalência ecocardiográfica é de 0,6% em pacientes com CAM, e a prevalência geral é de até 0,07% na população geral.⁷ A cCAM tende a ocorrer em pacientes idosos e está associada à hipertensão.⁸

A cCAM pode mimetizar massas cardíacas como tumores (mais comumente mixoma), abscessos e vegetações. Diferenciar uma cCAM de outras massas cardíacas aderidas ao anel mitral pode ser um desafio devido às suas características de imagem variáveis, dependendo do seu estágio de evolução. Uma única modalidade de imagem, como a ecocardiografia, muitas vezes é insuficiente para um diagnóstico correto. Portanto, a abordagem de imagem multimodal é obrigatória.^{4,5}

Devido ao elevado teor de cálcio, a CAM é geralmente hipointensa na RMC. No entanto, os sais de cálcio e o fluido proteináceo na CAM caseosa podem gerar um sinal alto nas sequências spin-eco ponderadas em T1 (Tabela I).^{1,2}

A CAM e a cCAM comumente afetam o anel mitral posterior, com poucos casos na literatura descrevendo o envolvimento do anel anterior.^{3,7} A cCAM pode levar à doença valvar mitral (regurgitação ou estenose) ou embolização sistêmica. Neste caso clínico, a condição que motivou a abordagem diagnóstica foi o acidente vascular cerebral. Os mecanismos postulados de embolização incluem embolização de pequenas partes calcificadas, ulceração da superfície complicada pela formação de trombos e subsequente embolização ou fistulização da necrose caseosa no lúmen do átrio esquerdo ou ventrículo esquerdo.^{5,9} A maioria dos autores concorda que o tratamento cirúrgico é indicado em pacientes sintomáticos com cCAM associada à disfunção valvar

mitral, manifestações embólicas ou quando é impossível descartar a possibilidade de um tumor.⁹

Em conclusão, a CAM é uma desordem incompletamente compreendida com implicações clínicas e prognósticas. Embora a presença de cCAM possa representar um dilema diagnóstico, a compreensão dessa entidade permite estabelecer um diagnóstico preciso.¹

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia JL, Correia M; Redação do manuscrito: Correia JL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia M.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Tabela 1 – Aspectos da ressonância magnética cardíaca encontrados nos casos relatados de calcificação caseosa do anel mitral

Pré-contraste ponderado em T1	Pré-contraste ponderado em T2	BSSFP pré-contraste	Perfusão de primeira passagem	Melhoria atrasada
Escuro	Preto	Ligeiramente mais escuro que o miocárdio	Não perfundido	Borda aprimorada em torno de um núcleo não aprimorado

BSSFP: precessão livre em estado estacionário equilibrado. Adaptado de Monti *et al.*²

Referências

- Shriki J, Rongey C, Ghosh B, Daneshvar S, Colletti PM, Farvid A, et al. Caseous Mitral Annular Calcifications: Multimodality Imaging Characteristics. *World J Radiol.* 2010;2(4):143-7. doi: 10.4329/wjrv.v2.i4.143.
- Monti L, Renifilo E, Profili M, Balzarini L. Cardiovascular Magnetic Resonance Features of Caseous Calcification of the Mitral Annulus. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10(1):25. doi: 10.1186/1532-429X-10-25.
- Lee C, Yoon AJ, Klipfel NE, Cunningham MJ, Saremi F. Caseous Mitral Annular Calcification Along the Anterolateral Annulus Causing Mild Mitral Regurgitation: Multi-Modality Imaging and Diagnosis. *Circ J.* 2012;76(12):2898-900. doi: 10.1253/circj.12-0582.
- Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(17):1934-41. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.872.

5. Elgendy IY, Conti CR. Caseous Calcification of the Mitral Annulus: A Review. *Clin Cardiol*. 2013;36(10):27-31. doi: 10.1002/clc.22199.
6. Massera D, Kizer JR, Dweck MR. Mechanisms of Mitral Annular Calcification. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(5):289-95. doi: 10.1016/j.tcm.2019.07.011.
7. Stamou SC, Braverman AC, Kouchoukos NT. Caseous Calcification of the Anterior Mitral Valve Annulus Presenting as Intracardiac Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(1):9-10. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.09.047.
8. Deluca G, Correale M, Ieva R, Del Salvatore B, Gramenzi S, Di Biase M. The Incidence and Clinical Course of Caseous Calcification of the Mitral Annulus: A Prospective Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(7):828-33. doi: 10.1016/j.echo.2007.12.004.
9. Dietl CA, Hawthorn CM, Raizada V. Risk of Cerebral Embolization with Caseous Calcification of the Mitral Annulus: Review Article. *Open Cardiovasc Med J*. 2016;10:221-32. doi: 10.2174/1874192401610010221.



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

Miocardite Aguda após Vacina de mRNA contra a COVID-19: Uma Correspondência

Acute Myocarditis after mRNA COVID-19 Vaccine: A Correspondence

Rujittika Mungmunpuntipantip¹ e Viroj Wiwanitkit²

Private Academic Consultant,¹ Bangkok – Tailândia

Dr. DY Patil University,² Pune – Índia

Caro editor,

Gostaríamos de compartilhar ideias sobre a publicação “Miocardite aguda após vacina de mRNA contra a COVID-19”.¹ Gomes et al. examinam os potenciais efeitos colaterais da vacinação COVID-19 e o estado atual da miocardite aguda. A imunização para COVID-19 provavelmente causará anormalidades cardíacas. Concordamos que esta é uma possibilidade. No entanto, deve-se notar que muitas vezes há

informações inadequadas sobre o estado de saúde/cardiaco dos casos problemáticos antes da imunização. Embora uma análise pós-vacinação, que inclua um eletrocardiograma, possa confirmar a presença de miocardite, é impossível estabelecer uma ligação entre a doença cardíaca e a vacina para COVID-19. Também existe a possibilidade de você ter problemas médicos simultaneamente. A dengue, por exemplo, pode induzir problemas cardíacos se ocorrer concomitantemente.²

Palavras-chave

Miocardite; mRNA; COVID-19; Vacina.

Correspondência: Rujittika Mungmunpuntipantip •

Private Academic Consultant, 111 Bangkok 122 Bangkok 103300 - Tailândia

Email: rujittika@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220331>

Referências

1. Gomes DA, Santos RR, Freitas P, Paiva MS, Ferreira J, Trabulo M. Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccine. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(4):783-6. doi: 10.36660/abc.20210469.
2. Kebayoon A, Wiwanitkit V. Dengue after COVID-19 Vaccination: Possible and Might be Missed. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211047229. doi: 10.1177/10760296211047229.

Carta-resposta

Caro editor,

Agradecemos a Mungmunpuntipantip e Wiwanitkit por sua carta sobre nosso artigo intitulado “Miocardite aguda após vacina de mRNA contra a COVID-19”.¹

Concordamos que embora haja uma relação temporal entre a vacinação e o desenvolvimento de miocardite, não é possível estabelecer causalidade. No entanto, após relatarmos este caso clínico, foram publicadas séries de casos de miocardite após a vacina BNT162b2b mRNA (Pfizer-BioNTech).^{2,3}

No relato de Mevorach et al.,² com 136 casos de miocardite pós-vacinação, o risco observado foi 2,35 vezes maior em relação a pessoas não vacinadas, e ocorreu um caso fatal. Em outro relato com 54 casos de Witberg et al.,³ a incidência de

miocardite até 42 dias após a vacinação foi de 2,13 por 100.000 pessoas, todas com recuperação espontânea. Em ambas as séries, a maior incidência foi entre os jovens do sexo masculino.

Ressalta-se que a ocorrência de miocardite após a vacinação para COVID-19 é rara e autolimitada na grande maioria dos casos.⁴ Portanto, esta suposta complicação não altera a relação benefício/risco superior da vacina.

Daniel Gomes

Rita Santos

Pedro Freitas

Mariana Paiva

Jorge Ferreira

Marisa Trabulo

Referências

1. Gomes DA, Santos RR, Freitas P, Paiva MS, Ferreira J, Trabulo M. Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccine. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(4):783-6. doi: 10.36660/abc.20210469.
2. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine Against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2140-9. doi: 10.1056/NEJMoa2109730.
3. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2132-9. doi: 10.1056/NEJMoa2110737.
4. Caforio ALP. Receipt of mRNA Vaccine against Covid-19 and Myocarditis. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2189-90. doi: 10.1056/NEJMe2116493.



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

Edição de Setembro de 2020, vol. 115(3), págs. 478-479

No minieditorial “Consumo de Oxigênio e Aptidão Cardiorrespiratória | Diferença entre Idade Cronológica e Biológica”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200582>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 115(3): 478-479, na página 478, corrigir o DOI para: <https://doi.org/10.36660/abc.20200648>

Edição de Julho de 2022, vol. 119 (1), págs. 143-211

Na “Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2022”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220412>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 119(1):143-21, nas páginas 143 e 147, corrigir o nome do autor Marcelo Imbroise Bittencourt para: Marcelo Imbroinise Bittencourt.

Edição de Outubro de 2022, vol. 119 (4), págs. 638-680

Na “Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220623>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 119(4):638-680, na página 655 (Item 6.1.4.2 Índice de Sokolow Lyon), corrigir a frase “Não deve ser utilizado em atletas” para: “Isoladamente, não deve ser utilizado em atletas.”

Na página 666 (Item 12.1.2 Achados Eletrocardiográficos Atuais (Grupo 2)), corrigir a frase “Duração do QRS $\geq$ 160 ms” para: “Duração do QRS $\geq$ 140ms;”.

Edição de Dezembro de 2022, vol. 119(6), págs. 883-890

No artigo original “Tortuosidade das Artérias Coronárias como um Novo Fenótipo para Isquemia sem Doença Arterial Coronariana”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210787>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 119(6): 883-890, na página 884, a figura correta encontra-se no link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2022/11906/2021_0787_fig-01_corrigida.jpg

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220846>



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

Edição de Junho de 2020, vol. 114 (6), págs. 1027-1028

No Minieditorial “Ablação por Cateter sem Uso de Raios X para Tratamento de Fibrilação Atrial e Arritmias Atriais”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200159>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 114(6):1027-1028, na página 1027, alterar o DOI para: <https://doi.org/10.36660/abc.20200451>.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210747>



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