

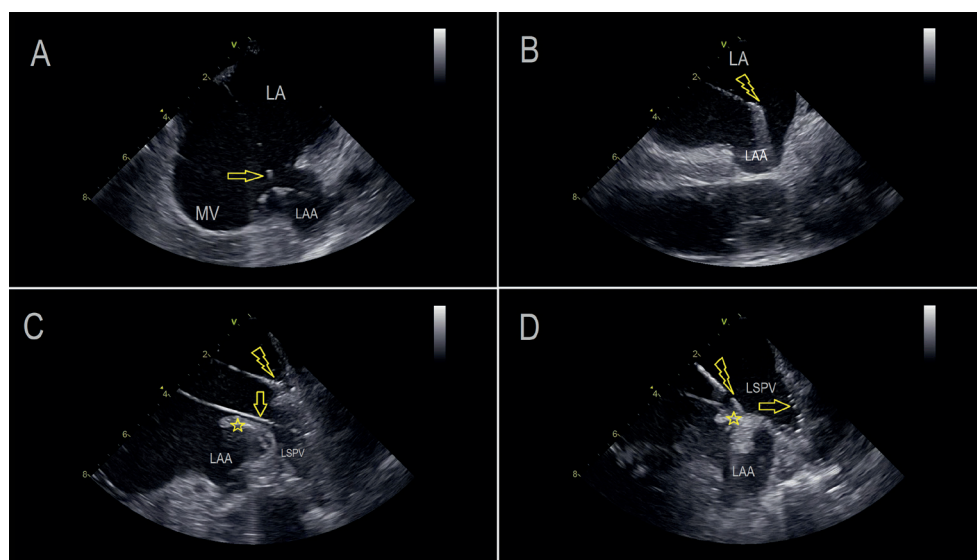


Figura 2 da Pág. 1019.

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

Alexandre Colafranceschi

Gláucia Moraes

Ieda Jatene

João Cavalcante

Marcio Bittencourt

Marina Okoshi

Maurício Scanavacca

Paulo Jardim

Pedro Lemos

Ricardo Stein

Ruhong Jiang

Tiago Senra

Vitor Guerra

Covid-19: dificuldades e perspectivas

Por que desenvolvemos modelos

Registro Brasileiro de Síndromes Coronárias Aguda

Doença arterial coronariana associada à quimioterapia

Coronavírus e o Miocárdio

Atividade Física e o Coronavírus

Prevenção de Torsades de Pointes no tratamento com hidroxicloroquina/ azitromicina

Síndromes coronarianas agudas na era COVID

COVID-19 e danos colaterais cardíacos

Sumário - Contents

Editorial

Covid-19 no Brasil: Aprendendo a Andar no Escuro sem Deixar Nada para Trás

Covid-19 in Brazil: Learning How to Walk in the Dark Without Leaving Anything Behind

Juliano Lara Fernandes

.....página 988

Editorial

Por que Desenvolvemos Modelos – Da Prática Clínica de Cardiologia a Epidemias de Doenças Infecciosas

Why We Build Models – From Clinical Cardiology Practice to Infectious Disease Epidemics

Marcio Sommer Bittencourt

.....página 992

Artigo Especial - Special Article

Avaliação do Seguimento de um Ano dos Pacientes Incluídos no Registro Brasileiro de Síndromes Coronárias Agudas (ACCEPT)

One year follow-up Assessment of Patients Included in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT)

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, Otavio Berwanger, Elizabete Silva dos Santos, Antônio Carlos Sobral Sousa, Margaret Assad Cavalcante, Pedro Beraldo de Andrade, Fernando Carvalho Neuenschwander, Hugo Vargas Filho, Jorge Ilha Guimarães, Jadelson Andrade, Angelo Amato Vincenzo de Paola, Marcus Vinicius Bolivar Malachias, Luiz Alberto Piva e Mattos, Dalton Bertolim Precoma, Fernando Bacal, Oscar Pereira Dutra

.....página 995

Artigo Original - Original Article

Doença Arterial Coronariana Anatômica Associada à Quimioterapia em Pacientes com Câncer de Pulmão Avaliada pelo Escore Angiográfico SYNTAX

Chemotherapy-Related Anatomical Coronary-Artery Disease in Lung Cancer Patients Evaluated by Coronary-Angiography SYNTAX Score

Qian Yang, Yundai Chen, Hai Gao, Jianzhong Zhang, Juan Zhang, Mingjie Zhang, Jing Jing, Pingjun Zhu, Hao Zhou, Shunying Hu

.....página 1004

Minieditorial - Short Editorial

Avaliação da Gravidade da Doença Arterial Coronariana em Pacientes Tratados com Quimioterapia: A Necessidade Adicional da Cardio-Oncologia

Evaluating the Severity of Coronary Artery Disease in Patients Treated with Chemotherapy: The Further Need for Cardio-Oncology

Matthew E. Harinstein

..... página 1013

Artigo Original - Original Article

Ablação Por Cateter Sem Uso de Fluoroscopia Para Tratamento de Fibrilação Atrial e Arritmias Atriais: Eficácia e Segurança

Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation and Supraventricular Arrhythmias Without Fluoroscopy Use: Acute Efficacy and Safety

Eduardo B. Saad, Charles Slater, Luiz Antonio Oliveira Inácio Jr., Gustavo Vignoli dos Santos, Lucas Carvalho Dias, Luiz Eduardo Montenegro Camanho

..... página 1015

Minieditorial - Short Editorial

Ablação por Cateter sem Uso de Raios X para Tratamento de Fibrilação Atrial e Arritmias Atriais

Catheter Ablation Without Use of X-rays to Treat Atrial Fibrillation and Atrial Arrhythmia

Leandro Ioschpe Zimerman

..... página 1027

Artigo Original - Original Article

Avaliação dos Efeitos Cardíacos de Lectina Solúvel em Água (WSMoL) de Sementes de *Moringa Oleifera*

Evaluation of the Cardiac Effects of a Water-Soluble Lectin (Wsmol) from Moringa Oleifera Seeds

Ainhoa Rodríguez de Yurre, José Dayvid Ferreira da Silva, Marília Kalinne da Silva Torres, Eduarda Lopes Martins, Isalira Peroba Ramos, Wênio Sandoval Filho Lima da Silva, Jéssica da Silva Sarpa, Caio César da Silva Guedes, Thiago Henrique Napoleão, Luana Cassandra Breitenbach Barroso Coelho, Patrícia Maria Guedes Paiva, Emiliano Medei

..... página 1029

Minieditorial - Short Editorial

Uso das Sementes de *Moringa Oleifera* no Tratamento da Água

Use of Moringa Oleifera Seeds in Water Treatment

Marcia Kiyomi Koike, Akimi Kokanj Kochi, Denise Yamada Gomes Pinto

..... página 1038

Artigo Original - Original Article

A Prevalência da Hipotensão Ortostática e a Distribuição da Variação Pressórica no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto

Prevalence of Orthostatic Hypotension and the Distribution of Pressure Variation in the Longitudinal Study of Adult Health

Ana Paula Costa Velten, Isabela Bensenor, Paulo Lotufo, José Geraldo Mill

..... página 1040

Minieditorial - Short Editorial

A Hipotensão Ortostática Infrequente no Brasil: Estamos Subestimando o Problema?

The Uncommon Orthostatic Hypotension in Brazil: Are We Underestimating the Problem?

Humberto Graner Moreira

..... página 1049

Artigo de Revisão - Review Article

Doença de Coronavírus-19 e o Miocárdio

Coronavirus Disease 2019 and the Myocardium

José Albuquerque de Figueiredo Neto, Fabiana G. Marcondes-Braga, Lidia Zytinski Moura, André Melo e Silva de Figueiredo, Viviane Melo e Silva de Figueiredo, Ricardo Mourilhe-Rocha, Evandro Tinoco Mesquita

..... página 1051

Ponto de vista - Viewpoint

Atividade Física e Redução do Comportamento Sedentário durante a Pandemia do Coronavírus

Physical Activity And Reducing Sedentary Behavior During The Coronavirus Pandemic

Francisco José Gondim Pitanga, Carmem Cristina Beck, Cristiano Penas Seara Pitanga

..... página 1058

Ponto de vista - Viewpoint

Controle do Intervalo QT para Prevenção de Torsades de Pointes Durante uso de Hidroxicloroquina e/ou Azitromicina em Pacientes com COVID 19

QT Interval Control to Prevent Torsades de Pointes during Use of Hydroxychloroquine and/or Azithromycin in Patients with COVID-19

Tan Chen Wu, Luciana Sacilotto, Francisco Carlos da Costa Darrieux, Cristiano Faria Pisani, Sissy Lara de Melo, Denise Tessariol Hachul, Mauricio Scanavacca

..... página 1061

Ponto de vista - Viewpoint

Síndromes Coronarianas Agudas no Contexto Atual da Pandemia COVID-19

Acute Coronary Syndromes in the Current Context of the Covid-19 Pandemic

Raphael Boesche Guimarães, Breno Falcão, Ricardo Alves Costa, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, Ricardo Petraco, Rogério Sarmiento-Leite

.....página 1067

Relato de Caso - Case Report

COVID-19 e Eventos Coronários Agudos – Danos Colaterais. Um Relato de Caso

COVID-19 and Acute Coronary Events – Collateral Damage. A Case Report.

Luiz Eduardo Fonteles Ritt, Mateus S. Viana, Gustavo Freitas Feitosa, Adriano Martins de Oliveira, Fabio Solano Souza, Eduardo Sahade Darzé

.....página 1072

Imagem - Image

Alterações Eletrocardiográficas Induzidas pela Hipotermia

Hypothermia-Induced Electrocardiographic Changes

Ana Marques, Daniel Caldeira, Alexandra Briosá, Isabel João, Hélder Pereira

.....página 1076

Posicionamento - Statement

Posicionamento para Ressuscitação Cardiopulmonar de Pacientes com Diagnóstico ou Suspeita de COVID-19 – 2020

Position Statement: Cardiopulmonary Resuscitation of Patients with Confirmed or Suspected COVID-19 – 2020

Hélio Penna Guimarães, Sérgio Timerman, Roseny dos Reis Rodrigues, Thiago Domingos Corrêa, Daniel Ujakow Correa Schubert, Ana Paula Freitas, Álvaro Rea Neto, Thatiane Facholi Polastri, Matheus Fachini Vane, Thomaz Bittencourt Couto, Antonio Carlos Aguiar Brandão, Natali Schiavo Giannetti, Thiago Timerman, Ludhmila Abrahão Hajjar, Fernando Bacal, Marcelo Queiroga

.....página 1078



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Fernando Bacal

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

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 Hc Fmusp (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

Armênio Costa Guimarães – Liga Bahiana de Hipertensão e Aterosclerose, Salvador, BA – 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

Domingo M. Brailo – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, SP – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – ASSIST. 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 Hc Fmusp (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

Mario 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 – Instituto Carlos Chagas (FIOCRUZ/PR), 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 HC FMUSP), 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 – Estados Unidos

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

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – Estados Unidos

João A. Lima, Johns – Johns Hopkins Hospital, Baltimore – Estados Unidos

John C. 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 – Estados Unidos

Peter Libby – Brigham and Women's Hospital, Boston – Estados Unidos

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Vice-Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Paulo Ricardo Avancini Caramori

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GECCN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GECEG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECCRA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 114, Nº 6, Junho 2020

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

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Departamento Interno de Design

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.



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Covid-19 no Brasil: Aprendendo a Andar no Escuro sem Deixar Nada para Trás

Covid-19 in Brazil: Learning How to Walk in the Dark Without Leaving Anything Behind

Juliano Lara Fernandes^{1,2}

Radiologia Clínica de Campinas,¹ Campinas, SP - Brasil

Instituto de Ensino e Pesquisa Jose Michel Kalaf,² Campinas, SP – Brasil

*“Se Você Tem Altos e Baixos, Celebre,
pois Significa que está Vivo!”*

A pandemia pelo SARS-CoV-2 teve seu primeiro caso no Brasil em 04/02/2020 no estado de São Paulo. Como um verdadeiro meteoro, praticamente paralisou o planeta sem que tivéssemos uma medida terapêutica mais efetiva para combater o vírus além de práticas utilizadas globalmente apenas décadas ou até centenas de anos atrás, com nível de evidência moderna muito pouco robusta.¹ O Brasil teve a vantagem de antevisionar a pandemia por estar algumas semanas atrás dos seus pares asiáticos e europeus, podendo identificar erros e acertos desses países na sua preparação para enfrentar o problema.

Assim, descobrimos meio por acaso que temos o terceiro maior número de leitos de UTI do mundo, perdendo apenas para EUA e Alemanha,² mas também nos deparamos com enorme heterogeneidade entre estados, limitação e burocracia para aquisição de equipamentos de proteção individual e kits de testagem. Isso fez com que algumas opções de abordagem da pandemia adotadas em outros países não pudessem ser reproduzidas aqui, seja pela impossibilidade de um *lockdown* num país continental, seja pela agilidade e custos necessários para se fazer a identificação dos casos transmissores. Além disso, a limitação do número de testes a serem realizados nos deixou sem um guia preciso sobre o momento em que a pandemia se encontrava, dificultando muito o planejamento para alocação eficiente dos escassos recursos de forma correta e no tempo certo.

A solução para isso foi adotar estratégias próprias que permitissem caminharmos no escuro, mas tendo ao menos uma ideia mais próxima sobre em que altura do caminho

estávamos. Tal informação é essencial para decisões importantes que impactam não só a parte econômica do país, mas também toda a cadeia de saúde da população, que se viu privada de acessos ambulatoriais e tratamentos eletivos por conta da pandemia. Os modelos matemáticos epidemiológicos teóricos se mostraram pouco capazes de prever nossos números reais, seja por superestimar a letalidade da doença que parece se comportar mais próximo de 0.2-0.5%,³ seja por usar dados de pandemias passadas com outras dinâmicas de transmissão. Interessantemente, os modelos que mais se prestaram a modelar em que altura da pandemia estamos vieram de estratégias de ajuste de curvas ou modelos bayesianos utilizando dados já existentes em outros países ou com base nos dados preliminares que já tínhamos em nossas curvas.^{4,5} Esses modelos apareceram de forma relativamente espontânea e fora de grupos de pesquisa tradicionais, mas se revelaram mais assertivos em determinar diversos momentos da pandemia.⁶

De forma mais simplificada, mas também utilizando dados de como a pandemia se comportou previamente em outros países, buscamos analisar os gráficos de casos novos por dia de 30 países com os maiores números de casos de Covid-19, de acordo com os seguintes critérios: países que já haviam atingido um pico máximo e apresentavam ao menos 5 dias de queda ou estabilização dos casos novos diários.⁷ A China foi excluída pois concentrou num dia posterior milhares de casos anteriores; Brasil foi excluído por ser objeto da aplicação do resultado. Foram incluídos 5 países que não tiveram isolamento mandatório. Dos 30 países, 18 já foram considerados como tendo concluído o ciclo completo da pandemia, com número de casos novos diários <70% do pico de casos novos por dia. Utilizando a data do 1º, 100º e 200º caso ou 10º óbito, foram determinados os tempos entre essas datas e o pico de casos novos/dia da doença. A partir desses resultados, observou-se que 95% dos países estudados apresentavam seus picos 55±8 dias do 1º caso, 31±5 dias do 100º caso, 27±5 dias do 200º caso e 19±4 dias do 10º óbito. Com esse dado, seria possível se estabelecer qual seriam os picos de casos novos, óbitos e uso do sistema hospitalar em diversos estados e cidades do país, mesmo sem se ter a certeza do número exato de casos pela subnotificação, com base no comportamento da pandemia em países com os mais distintos sistemas de saúde e medidas de mitigação do vírus. As datas de pico de óbitos foram estabelecidas a partir de 14 dias do pico de casos e do uso do sistema hospitalar a partir de 26 dias do pico de casos, tendo em vista os tempos de incubação, manifestação de sintomas, internação e eventual piora clínica da doença.⁸ Com essas premissas, estimamos

Palavras-chave

Coronavírus, COVID-19; Pandemia; Doença Catastrófica/mortalidade; Hospitalização/economia; Equidade no Acesso aos Serviços de Saúde; Testes Diagnósticos/métodos; Equipamento de Proteção Individual; Máscaras; Ventiladores Mecânicos.

Correspondência: Juliano Lara Fernandes •

Radiologia Clínica de Campinas – Av. José de Souza Campos, 840.

CEP 13092123, Campinas, SP - Brasil

E-mail: jlaraf@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200445>

os diversos picos em cada um dos estados brasileiros com os maiores números de casos, mostrados na Tabela 1 (limitado apenas à previsão a partir do 100º caso para exemplificar o modelo). O que não se consegue prever com nenhum desses modelos é a parte descendente da curva, mais rápida em alguns locais e muito mais lenta — exibindo um platô — em outros, demandando leitos hospitalares por tempo mais prolongado, um possível efeito de virulência distinta do vírus após inúmeras mutações.⁹

Mas se estamos acostumados a sempre nos guiar por números mais precisos na cardiologia, como saber se as estimativas estão corretas e checar se não desviamos dos números reais? Para isso, buscamos nas fontes oficiais dados que nos permitem inferir e conferir esses cálculos. Infelizmente, ao menos até esta data da pandemia, criou-se uma confusão tremenda na forma de divulgação de dados que fez com que a interpretação da fase da pandemia no país fosse muito prejudicada. Devido aos atrasos na verificação das infecções pelo SARS-CoV-2, muitos casos foram notificados com dias e até semanas de atraso, fazendo com que os órgãos oficiais soltassem números de registros confirmados como números de ocorrências reais no dia, confundindo os boletins de imprensa e causando muitas vezes alarmes desnecessários, sobretudo quando números acumulados de finais de semana e feriados eram anunciados nas terças-feiras na compilação atrasada.¹⁰

Para tentar então entender os números, é necessário tentar checar fontes diversas com números ajustados e, sobretudo, buscar na informação dos óbitos uma estatística um pouco mais realista do que ocorre no país, dado que essa métrica é muito mais robusta do ponto de vista de notificação apesar de refletir o que se passou 14 dias atrás. Neste sentido, destaco aqui a importante contribuição dos dados registrados no Portal da Transparência, organizado pela Associação Nacional de Registradores de Pessoas Naturais, que permite um acompanhamento mais acurado do número de óbitos por Covid-19 ou suspeitos na data real da ocorrência e não do registro.¹¹ Junto com esse dado, as informações de monitorização das internações por Síndromes Respiratórias Agudas Graves através do sistema InfoGripe também auxiliaram a contínua monitorização das tendências e confirmação ou não das previsões realizadas.¹²

Apesar de todas essas ferramentas à disposição, as medidas implantadas de isolamento social foram tomadas de forma bastante controversa, muitas vezes não se entendendo a fase do ciclo da pandemia em que estávamos, com adoção tardia e às vezes seguindo um curso adotado sem apresentar dados sólidos que justificassem as medidas tomadas. Dado a grande diferença entre estrutura de recursos encontrada no país e fases da pandemia em cada estado, certamente os graus de isolamento deveriam ser bastante distintos visto que cada medida individualmente ou em conjunto tem

Tabela 1 – Previsão de picos estaduais de casos novos/dia, óbitos e uso hospitalar baseado em modelagem de 30 países (mostrado apenas com estimativa a partir do 100º caso). Dados estimados para efeito de pesquisa, pendentes de modificação e verificação

Estado	1º Caso	100º Caso	200º Caso	10º Óbito	Pico 100º caso	IC95% inf.	IC95% sup	Pico Óbitos (100)	Pico Hospitalar (100)
SP (Reg Metrop)	04/fev	02/mar	06/mar	06/mar	02/abr	28/mar	06/abr	16/abr	28/abr
CE	14/fev	07/mar	10/mar	15/mar	07/abr	02/abr	11/abr	21/abr	03/mai
GO	02/mar	08/mar	11/mar	26/mar	08/abr	03/abr	12/abr	22/abr	04/mai
SC	28/fev	14/mar	17/mar	04/abr	14/abr	09/abr	18/abr	28/abr	10/mai
RJ	27/fev	15/mar	18/mar	18/mar	15/abr	10/abr	19/abr	29/abr	11/mai
DF	26/fev	15/mar	18/mar	04/abr	15/abr	10/abr	19/abr	29/abr	11/mai
BA	26/fev	16/mar	19/mar		16/abr	11/abr	20/abr	30/abr	12/mai
RN	08/mar	18/mar	21/mar	07/abr	18/abr	13/abr	22/abr	02/mai	14/mai
RS	09/mar	21/mar	25/mar	08/abr	21/abr	16/abr	25/abr	05/mai	17/mai
MG	17/mar	23/mar	27/mar	02/abr	23/abr	18/abr	27/abr	07/mai	19/mai
MT	19/mar	24/mar	27/mar	26/abr	24/abr	19/abr	28/abr	08/mai	20/mai
PR	12/mar	26/mar	01/abr	06/abr	26/abr	21/abr	30/abr	10/mai	22/mai
AM	18/mar	28/mar	01/abr		28/abr	23/abr	02/mai	12/mai	24/mai
PE	12/mar	02/abr	05/abr	01/abr	03/mai	28/abr	07/mai	17/mai	29/mai
MA	20/mar	05/abr	07/abr	06/abr	06/mai	01/mai	10/mai	20/mai	01/jun
PA	18/mar	06/abr	10/abr	11/abr	07/mai	02/mai	11/mai	21/mai	02/jun
PB	19/mar	11/abr	17/abr	09/abr	12/mai	07/mai	16/mai	26/mai	07/jun
AL	10/mar	17/abr	21/abr	18/abr	18/mai	13/mai	22/mai	01/jun	13/jun
PI	19/mar	17/abr	21/abr	18/abr	18/mai	13/mai	22/mai	01/jun	13/jun

IC: intervalo de confiança

reflexos diferentes na redução da transmissão viral. Neste sentido, devemos também lembrar do princípio de Pareto, onde 20% do que fazemos atinge 80% do resultado: a aplicação correta de um distanciamento social bem feito, com redução de 25% do original, permite a manutenção da resposta eficaz de transmissão uma vez reduzido inicialmente o R_0 .¹³ Logo, medidas relativamente simples de ensino da população de lavagem de mãos, distanciamento, máscaras, etc., sendo bem aplicadas, podem muitas vezes ser superior a tentativas de medidas mais drásticas mas executadas de forma desorganizada e sem o entendimento da população onde ela é feita sem preparo adequado.

A decisão do que fazer e em que momento da pandemia atuar é crucial para que não transformemos o objetivo de salvar vidas numa frase apenas apelativa com resultados consolidados que resultam em mais mortes que vidas salvas. Os efeitos de segunda e terceira ordem que ocorrem em qualquer terapia muitas vezes podem ser mais nocivos que o próprio tratamento, especialmente quando este é executado sem o devido planejamento. Muito comum em situações onde uma centralização tenta simplificar processos extremamente complexos e que envolvem cadeias múltiplas (como temos num exemplo famoso da fabricação de um simples lápis),¹⁴ o efeito final pode ser exatamente o oposto do que perseguimos. E aqui temos várias situações onde um prolongamento desnecessário de medidas de confinamento podem levar a maior número de mortes que pela própria doença. No momento em que este artigo é escrito, o número de óbitos no país pela Covid-19 é de cerca de 10.000 pacientes e temos quase 45 dias de medidas de isolamento. Devido à uma redução prevista de 30% de angioplastias primárias, aumento de tempos de transferência e reinternações por síndromes coronárias agudas não atendidas,¹⁵⁻¹⁷ estima-se um excesso de mortes cardiovasculares de mais de 3.000 mortes neste período. Perdas de consultas ambulatoriais de diversas especialidades elevam o risco de óbitos em até 1.5x,

somando a este excesso outras 9.000 mortes desnecessárias.¹⁸ O aumento de 1% do desemprego ou queda do Produto Interno Bruto por si só estão associados a aumento de óbitos de até 1.63x na população economicamente ativa, adicionando a essa soma mais 3.500 óbitos em excesso.¹⁹ Cálculos de mortalidade por falha de terapias para neoplasias e perdas diagnósticas no Brasil ainda não existem mas, nos EUA e Inglaterra, as mortes em excesso foram calculadas em 34.000 e 6.000, respectivamente.²⁰ Todas essas mortes estão associadas a diversas causas, mas sobretudo pela falta de acesso em tempo aos sistemas de saúde sobrecarregados e focados apenas numa causa de mortalidade. Esses serão os óbitos invisíveis da pandemia e do isolamento por não terem sido previstos como efeitos secundários às medidas unifocais.

O que virá nas próximas semanas e meses está além da visão aqui proposta e vai depender em muito de como vamos decidir sair desta crise sanitária, mais cedo ou de forma mais tardia. Os gastos já altos com as doenças crônicas provavelmente vão aumentar muito nos próximos meses,²¹ sobrecarregando um governo já com excesso de dívida. O desemprego e queda de renda levarão muitos brasileiros a migrarem para um Sistema Único de Saúde já inchado e com a demanda reprimida nestes meses. Ao mesmo tempo, outras soluções que aumentem a eficiência do sistema vão ser aprimoradas como já foram neste curto espaço de tempo, como receitas digitais e telemedicina.²² Esse aumento de produtividade médica pode aliviar em parte esses aumentos de demanda e custos, fazendo com que nosso sistema de saúde consiga demonstrar a resiliência e efetividade que fez com que, apesar de todas as dificuldades, tenhamos uma mortalidade por milhão até 10x menor que outros países europeus na mesma fase da doença. O que sabemos é que estaremos prontos para novos desafios, pois foram sempre os otimistas que nos surpreenderam ao mostrar como a inventividade humana é capaz de se sobrepor a obstáculos.

Referências

- Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E, Klerings I, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013574.
- Wikipedia. List of countries by hospital beds. [Cited in 2020 Apr 20] Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_hospital_beds.
- Eich B B. <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1zC3kW1sMu0sjnTvP1sh4zL0tF6fHbA6fC5RQdqSc/htmlview#gid=0>. 2020.
- Breban R, Vardavas R, Blower S. Theory versus data: how to calculate R_0 ? *PLoS One*. 2007;2(3):e282.
- Murray CJ. Forecasting COVID-19 impact on hospital bed-days, ICU-days, ventilator-days and deaths by US state in the next 4 months. *medRxiv*. 2020 Mar. 30.
- Dana S, Simas AB, Filardi BA, Rodriguez RN, Valiengo LLC, Gallucci-Neto J. Brazilian modeling of COVID-19 (BRAM-COD): a Bayesian Monte Carlo approach for COVID-19 spread in a limited data set context. *medRxiv*. 2020 May 17.
- Worldometer. Coronavirus Cases; 2020. [citado 20 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
- Yao H, Lu X, Chen Q, Xu K, Chen Y, Cheng L, et al. Patient-derived mutations impact pathogenicity of SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020 Apr. 23.
- Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. Rio de Janeiro, DF: Ministério da Saúde; 2020. [citado 20 abr. 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
- Brasil. Portal da Transparência [Internet]. Especial COVID-19. Painel Registral; 2020. [citado 20 abr. 2020]. Disponível em: <https://transparencia.registrocivil.org.br/especial-covid>.
- Fiocruz. Info Gripe [Internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2020. [citado 20 abr. 2020]. Disponível em: <http://info.gripe.fiocruz.br/>.
- Lai S, Ruktanonchai NW, Zhou L, Prosper O, Luo W, Floyd JR, et al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. *Nature*. 2020.[Epub ahead of print].
- Lopes B. Milton Friedman, a história de um lápis: A perspectiva e a lição que talvez passou despercebido; 2018. [citado 20 abr. 2020]. Disponível em: https://medium.com/@brunolopes_61254/milton-friedman-a-hist%C3%B3ria-de-um-l%C3%A1pis-a-perspectiva-e-a-lic%C3%A7%C3%A3o-que-talvez-passou-despercebido-500de4c7a84a.

15. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1852-3.
16. Balk M, Gomes HB, Quadros AS, Saffi MAL, Leiria TLL. Comparative analysis between transferred and self-referred STEMI patients undergoing primary angioplasty. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):402-7.
17. Oliveira LMSM, Costa IMNBC, Silva DGD, Silva JRSS, Barreto-Filho JAS, Almeida-Santos MA, et al. Readmission of patients with acute coronary syndrome and determinants. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):42-9.
18. McQueenie R, Ellis DA, McConnachie A, Wilson P, Williamson AE. Morbidity, mortality and missed appointments in healthcare: a national retrospective data linkage study. *BMC Med*. 2019;17(1):2.
19. Roelfs DJ, Shor E, Davidson KW, Schwartz JE. Losing life and livelihood: a systematic review and meta-analysis of unemployment and all-cause mortality. *Soc Sci Med*. 2011;72(6):840-54.
20. Lai AG, Pasea L, Banerjee A, Denaxas S, Katsoulis M, Chang WH, et al. Estimating excess mortality in people with cancer and multimorbidity in the COVID-19 emergency. Preprint. 2020 Abr 20. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/340984562_Estimating_excess_mortality_in_people_with_cancer_and_multimorbidity_in_the_COVID-19_emergency?channel=doi&linkId=5ea8b957a6fdcc7050976a3e&showFulltext=true. 2020.
21. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29-36.
22. Lopes MACQ, Oliveira GMM, Ribeiro ALP, Pinto FJ, Rey HCV, Zimmerman LI, et al. Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Telemedicine in Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(5):1006-56.



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

Por que Desenvolvemos Modelos – Da Prática Clínica de Cardiologia a Epidemias de Doenças Infecciosas

Why We Build Models – From Clinical Cardiology Practice to Infectious Disease Epidemics

Marcio Sommer Bittencourt^{1,2,3}

Centro de Medicina Preventiva, Hospital Israelita Albert Einstein e Faculdade Israelita de Ciência da Saúde Albert Einstein,¹ São Paulo, SP - Brasil

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Diagnósticos da América (DASA),³ São Paulo, SP - Brasil

Francisco, 64 anos, vem ao seu consultório para uma avaliação preventiva. Ele tem um histórico de hipertensão bem controlada e não tem nenhuma queixa. Não tem outras comorbidades ou doenças prévias. Não há histórico familiar de doença cardiovascular ou tabagismo e LDL-colesterol (LDL-C) é de 90 mg/dL. Depois de discutir com o paciente, você não tem certeza se o perfil de benefício de risco desse paciente justificaria uso de estatina. Em vez de confiar em sua sensação subjetiva, você decide usar o escore de risco de Framingham (FRS) para definir o uso de estatina.¹ Como o risco calculado pelo FRS foi de 8,1%, você decide não iniciar estatina neste momento.

Um mês depois, Francisco retorna com angina típica aos grandes esforços, mas sem sinais de instabilidade. Mais uma vez para evitar excesso de confiança apenas em sua impressão inicial, você decide usar a escala de predição de dor torácica Diamond e Forrester (DF), que estima a probabilidade pré-teste de doença arterial coronariana obstrutiva (DAC).² Para um homem na idade dele, a regra sugere uma probabilidade pré-teste de 94% (alta probabilidade) e você decide solicitar uma cineangiografiografia invasiva.

Antes de realizar o exame, Francisco apresenta piora da dor torácica mesmo em repouso. O paciente procura o pronto-socorro. A dosagem de troponinas está normal e o ECG em repouso tem infradesenvolvimento do segmento ST de 1 mm nas derivações anteriores. O escore de risco de TIMI é de 1, indicando baixo risco.³ O paciente é internado por 48 horas, passa por um teste de esteira negativo limitado pela baixa capacidade física, mas recebe alta para casa com a medicação apropriada. Uma semana depois, ele retorna ao hospital com infarto do miocárdio com supra de ST. Ele é levado para a angioplastia primária de lesão grave em terço médio de artéria coronária média direita. Depois de três dias no hospital, ele tem alta.

Os escores de FRS, DF ou TIMI foram corretos ou incorretos na estratificação de risco? Eles conseguiram prever o que aconteceu com o paciente? O FRS estratificou o paciente como baixo risco, <10% de risco de um evento cardiovascular maior em 10 anos. O DF sugeriu presença quase certa de DAC obstrutiva, enquanto o escore de risco de TIMI sugeriu baixo (5%) risco de morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) recorrente ou isquemia grave em duas semanas. No entanto, o paciente apresentou IAM menos de uma semana depois.

Os cardiologistas são acostumados a utilizar escores de risco derivados de modelos de predição. Os modelos são simplificações da vida real, o que os torna mais generalizáveis para uma população mais ampla e externamente válidos para outros indivíduos além da coorte inicial de pacientes onde os escores foram desenvolvidos. Esses modelos selecionam um número limitado de variáveis consideradas de maior importância para prever o desfecho desejado. No entanto, várias premissas são feitas para cada variável e para a população a que se aplicam. Se tais suposições mudarem, o modelo pode não ser mais válido ou pode precisar ser recalculado ou recalibrado para se adequar ao novo ambiente. Por exemplo, o FRS considera apenas as condições de fumante ou não fumante. Assim, ex-fumantes são considerados de risco semelhante aos não fumantes, enquanto indivíduos que fumam dois cigarros por dia são considerados de risco semelhante aos que fumam três maços por dia. Esses aspectos podem levar a imprecisão na estimativa individual de risco. No entanto, eles podem ter implicações muito maiores quando tais mudanças no valor de cada variável ocorrem em nível populacional. Por exemplo, quando o FRS foi derivado, o fumante médio fumava de um a dois maços por dia. Atualmente, a maioria dos fumantes fuma menos de um quarto disso. Assim, a aplicação da versão antiga do FRS na atualidade pode resultar em uma estimativa de risco incorreta.

Essas dificuldades no uso de modelos de predição são conhecidas pelo cardiologista. Inclusive, a maioria dos escores são eventualmente atualizados para aumentar a precisão com o uso de variáveis novas ou recalibradas. Usando o exemplo de caso acima, pode-se sugerir o escore americano de doença cardiovascular aterosclerótica (*atherosclerotic cardiovascular disease* — ASCVD) em vez do FRS. Utilizando o escore ASCVD, o risco de eventos cardiovasculares maiores em 10 anos seria de 10,6% e, de acordo com as novas diretrizes, seria recomendado o uso de estatina para reduzir o risco cardiovascular desse paciente.⁴ Espera-se que esse modelo atualizado seja mais preciso para prever risco.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Biomarcadores; Fatores de Risco; Medição de Risco; Comportamento de Redução de Risco; Prevenção e Controle; Coronavírus; COVID-19; Pandemia.

Correspondência: Marcio Sommer Bittencourt •

Av. Lineu Prestes, 2565. CEP 05508-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: msbittencourt@mail.harvard.edu

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200527>

Em outras situações, pode-se até considerar que o modelo não seja mais útil e toda a abordagem deva ser diferente. Por exemplo, pode-se dizer que um infradesnívelamento do segmento ST de 1 mm em repouso configuraria alto risco independente de outras características clínicas. Nesse caso, o paciente teria sido encaminhado para cineangiogramia invasiva durante a primeira internação e poderia não ter apresentado o IAM subsequente.

Finalmente, se o paciente tivesse realizado a cineangiogramia antes de apresentar instabilização, ele poderia ter sido adequadamente tratado com aspirina, estatinas, betabloqueadores e outras medicações. Nesse cenário, esse paciente poderia ter vivido mais 10 anos sem qualquer outra complicação cardiovascular. Nesse caso, consideraríamos o seu FRS inicial como certo ou errado?

Os modelos não devem ser avaliados tardiamente para serem julgados como certos ou errados. A questão correta é se o modelo foi adequadamente desenhado para a situação em que está sendo utilizado, se o resultado que pretende prever é de interesse e se as informações fornecidas são incrementais ao que é conhecido no momento em que o modelo é utilizado. Quando tais premissas são atendidas, os modelos podem levar a decisões mais bem informadas que podem ter impacto significativo. No caso acima, o uso adequado do escore ASCVD na apresentação inicial ou uma interpretação diferente do infradesnívelamento do segmento ST poderia ter levado a mudanças no tratamento que poderiam alterar completamente a história da doença desse paciente.

Embora os cardiologistas clínicos mais experientes não se surpreendam com tais peculiaridades da modelagem da predição de risco, elas nem sempre são bem compreendidas pelo público leigo. Um problema semelhante é agora observado com destaque dado aos modelos epidemiológicos para a previsão do surto de COVID-19. Um modelo inicial publicado pelo Imperial College London sugeriu que o surto poderia ter grande impacto em todo o mundo,⁵ com mortes relacionadas à COVID-10 atingindo milhões nos Estados Unidos e no Reino Unido. O modelo também estimou o impacto de possíveis intervenções para controlar o surto que poderiam levar a uma redução colossal nas mortes. Outros modelos se seguiram, com números muito mais baixos, às vezes com ordens de magnitude inferiores aos cenários anteriores. Isso levou diversas vozes da comunidade científica, imprensa leiga e público em geral a fazer críticas incisivas contra esses modelos iniciais. A maior parte delas usando dados atuais ou projeções mais novas para ilustrar o quão “errado” o modelo inicial estava.

O desenvolvimento de modelos epidemiológicos para a COVID-19 tem pouca semelhança com os modelos mais simples utilizados para a previsão de risco em cardiologia, mas ambos utilizam dados atuais e prévios para projetar um cenário futuro e tentar estimar o valor das intervenções para reduzir o risco de desfechos negativos. No entanto, devido ao tempo limitado desde que a COVID-19 foi descoberta, vários parâmetros relacionados ao comportamento do vírus são estimados com base em dados preliminares bastante restritos. Às vezes, quando não há dados disponíveis, os

parâmetros são apenas estimativas imprecisas baseadas em outras doenças ou condições semelhantes mais conhecidas. Além disso, esses modelos dependem da transmissão viral, um processo complexo que pode envolver parâmetros difíceis de estimar, como o número médio de interações sociais que cada indivíduo tem ou a densidade demográfica em cada área. Algumas dessas informações não estão facilmente disponíveis, e mais uma vez uma estimativa imprecisa pode ser utilizada pelos pesquisadores. Um exemplo é o uso de dados do Peru em um dos modelos do ICL para o cenário brasileiro para uma variável em que dados locais não estavam disponíveis para o Brasil. Com variáveis tão limitadas, não surpreende que tais modelos tenham grande variabilidade.

No entanto, isso é apenas uma parte da questão ao interpretar modelos após surto. Embora mudanças específicas nas intervenções possam ser consideradas no modelo, é impossível “prever” como o governo ou a população se comportarão no futuro, assim como não se pode prever se o paciente começará a fumar quando o risco cardiovascular é inicialmente calculado, como no caso inicial. Mesmo que o distanciamento físico seja considerado no modelo, seu verdadeiro impacto depende do quanto a população segue tais medidas. Por exemplo, embora medidas rigorosas para aumentar o distanciamento social tenham sido propostas para a cidade de São Paulo, o governo reconhece que elas não alcançaram mais da metade do efeito esperado. Logo, sabe-se que seu impacto também será menor.

No entanto, mesmo que os modelos sejam bem sucedidos, eles podem ser interpretados como incorretos no futuro. Por exemplo, o modelo supracitado do ICL apresentou um cenário tão catastrófico que levou a mudanças em políticas públicas substanciais em todo o mundo. Se essas mudanças levarem a uma redução da taxa de mortalidade devido a sua implementação precoce e eficaz, tal redução nas mortes poderia levar a afirmações de que o modelo estava “errado” pois tinha estimado muito mais mortes.

Outro aspecto importante dos modelos durante uma epidemia como a COVID-19 é que quanto mais cedo eles são criados, menos informações estão disponíveis, levando a um modelo menos preciso. No entanto, quanto mais cedo o modelo for desenvolvido, maior será o impacto das intervenções derivadas dele. Em um mundo de informações perfeitas, a COVID-19 poderia ter sido extinta se as informações que temos atualmente sobre a doença estivessem disponíveis quando o primeiro caso foi diagnosticado e ele e seus contatos tivessem sido isolados desde o princípio. Por outro lado, o conhecimento perfeito de todos os detalhes da transmissão e propagação viral seriam de pouco impacto social depois que o surto terminasse. Assim, resta-nos conviver com as incertezas e imprecisões derivadas dos modelos e esperamos que tais modelos apareçam em tempo de orientar intervenções políticas eficazes.

Assim, para termos modelos bem sucedidos, precisamos aceitar, entender e reconhecer tais limitações. Além disso, precisamos ser humildes para ajustar as velas às condições

do vento e atualizar e melhorar nossos modelos ao longo do caminho. Cada modelo só deve ser julgado tendo em conta o momento em que foi desenvolvido, incluindo as limitações do conhecimento disponível na época. No final, seria como para o caso do Sr. Francisco: poderíamos ter melhorado a previsão inicial de risco e a história de sua vida com um modelo inicial melhor para estimar seu risco cardiovascular. No entanto, após seu infarto do miocárdio, mesmo a informação perfeita da estratificação de seu risco cardiovascular seria de pouco

valor. Assim como na prática clínica, ao avaliar esses modelos epidemiológicos, devemos abster-nos de ser médicos do dia seguinte, que estão sempre certos depois que o diagnóstico já é conhecido. Em vez de apontar agressivamente os dedos para modelos que sabemos ser incertos, sejamos humildes e práticos ao avaliá-los. O modelo foi capaz de informar melhor as intervenções na sua época, e foi capaz de reduzir, mesmo que por pouco, as imprecisões que tínhamos? Se sim, então o modelo foi útil, mesmo que estivesse errado.

Referências

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
2. Diamond GA, Forrester JS. Análise da probabilidade como auxílio no diagnóstico clínico da doença coronariana-arterial. *N Engl J Med*. 1979;300(24):1350-8.
3. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. O escore de risco TIMI para angina instável/iA de elevação não-ST: Um método para prognóstico e tomada de decisão terapêutica. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
4. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. Diretriz da ACC/AHA de 2013 sobre a avaliação do risco cardiovascular: um relatório do American College of Cardiology/(25):2935-59.



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

Avaliação do Seguimento de um Ano dos Pacientes Incluídos no Registro Brasileiro de Síndromes Coronárias Agudas (ACCEPT)

One year follow-up Assessment of Patients Included in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT)

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva,^{1,2,10} Otavio Berwanger,³ Elizabete Silva dos Santos,⁴ Antônio Carlos Sobral Sousa,^{5,6,10} Margaret Assad Cavalcante,^{7,8} Pedro Beraldo de Andrade,^{9,10,10} Fernando Carvalho Neuenschwander,¹¹ Hugo Vargas Filho,¹² Jorge Ilha Guimarães,¹³ Jadelson Andrade,¹⁴ Angelo Amato Vincenzo de Paola,¹⁵ Marcus Vinicius Bolivar Malachias,^{16,17,10} Luiz Alberto Piva e Mattos,^{13,18,19} Dalton Bertolim Precoma,^{20,21,10} Fernando Bacal,²² Oscar Pereira Dutra²³

Hospital do Coração - Pesquisa Clínica,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Samaritano Paulista - Cardiologia,² São Paulo, SP - Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,³ São Paulo, SP - Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁴ São Paulo, SP - Brasil

PPGCS e HU da Universidade Federal de Sergipe (UFS),⁵ Aracaju, SE - Brasil

Hospital São Lucas - Rede D'Or,⁶ Aracaju, SE - Brasil

Universidade do Oeste Paulista (Unoeste),⁷ Presidente Prudente, SP - Brasil

Hospital Regional de Presidente Prudente,⁸ Presidente Prudente, SP - Brasil

Faculdade de Medicina de Marília,⁹ Marília, SP - Brasil

Santa Casa de Marília,¹⁰ Marília, SP - Brasil

Hospital Vera Cruz,¹¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Hospital São Vicente de Paulo,¹² Passo Fundo, RS - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia,¹³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital da Bahia,¹⁴ Salvador, BA - Brasil

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina,¹⁵ São Paulo, SP - Brasil

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,¹⁶ Belo Horizonte, MG - Brasil

Instituto de Hipertensão Arterial - Diretoria Clínica,¹⁷ Belo Horizonte, MG - Brasil

Rede D'Or, São Paulo,¹⁸ SP - Brasil

Rede D'Or, Recife,¹⁹ PE - Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná - Escola de Medicina,²⁰ Curitiba, PR - Brasil

Sociedade Hospitalar Angelina Caron - Cardiologia,²¹ Campina Grande do Sul, PR - Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração,²² São Paulo, SP - Brasil

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul,²³ Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: Existe carência de informações prospectivas sobre a evolução em um ano após uma síndrome coronária aguda (SCA) em uma grande amostra de pacientes brasileiros.

Objetivos: Avaliar a prescrição de terapias baseadas em evidência, a ocorrência de desfechos graves e os preditores para estes desfechos em um registro brasileiro multicêntrico de pacientes com SCA.

Métodos: O ACCEPT é um estudo observacional prospectivo que incluiu pacientes internados com diagnóstico de SCA em 47 hospitais brasileiros. Os pacientes foram seguidos por 1 ano e coletou-se dados sobre prescrição médica e ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (mortalidade cardiovascular, reinfarto e acidente vascular encefálico - AVE). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados: Um total de 5.047 pacientes foram incluídos neste registro, de agosto de 2010 até abril de 2014. Foi confirmado o diagnóstico de SCA em 4.782 pacientes (94,7%) e, dentre os 3 diagnósticos possíveis, o mais comum foi SCA com elevação do segmento ST (35,8%). A taxa de eventos cardiovasculares maiores foi de 13,6 % em 1 ano. A prescrição completa de terapias baseadas em evidência na admissão hospitalar foi de 62,1%. Idade, atendimento público, infarto agudo do miocárdio, AVE, insuficiência renal, diabetes e qualidade da terapia estiveram associados de forma independente à ocorrência de eventos cardiovasculares maiores.

Correspondência: Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva •

Hospital Samaritano Paulista - R. Dr. Fausto Ferraz, 204-232. CEP 01333-030, Bela Vista, SP - Brasil

E-mail: pgabriel@prestadores.samaritanopaulista.com.br

Artigo recebido em 10/12/2019, revisado em 09/03/2020, aceito em 08/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190879>

Conclusões: No seguimento de 1 ano do registro ACCEPT, mais de 10% dos pacientes apresentaram eventos cardiovasculares maiores e esta taxa variou de acordo com a qualidade da terapia. Há necessidade da elaboração de estratégias para melhorar o uso de terapias baseadas em evidência no sentido de minimizar os eventos cardiovasculares na população brasileira. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):995-1003)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Infarto do Miocárdio; Fatores de Risco; Estudos Multicêntricos; Registros Médicos/estatística & dados numéricos.

Abstract

Background: There is lack of prospective data on evolution within one year of acute coronary syndromes (ACS) in a representative population of Brazilian patients.

Objectives: To assess the prescription of evidence-based therapies, the incidence of severe outcomes and the predictors for these outcomes in a multicenter Brazilian registry of ACS patients.

Methods: The ACCEPT is a prospective observational study, which included patients hospitalized with a diagnosis of ACS in 47 Brazilian hospitals. The patients were followed for a 1 year and data were collected on the medical prescription and the occurrence of major cardiovascular events (cardiovascular mortality, reinfarction and cerebrovascular accident - CVA). Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: A total of 5,047 patients were included in this registry from August 2010 to April 2014. The diagnosis of ACS was confirmed in 4,782 patients (94.7%) and, among those, the most frequent diagnosis was ACS with ST segment elevation (35.8%). The rate of major cardiovascular events was 13.6 % within 1 year. Adherence to prescription of evidence-based therapy at admission was 62.1%. Age, public service, acute myocardial infarction, CVA, renal failure, diabetes and quality of therapy were associated independently with the occurrence of major cardiovascular events.

Conclusions: During the one-year follow-up of the ACCEPT registry, more than 10% of the patients had major cardiovascular events and this rate ranged according with the quality of therapy. Strategies must be elaborated to improve the use of evidence-based therapies to minimize the cardiovascular events among the Brazilian population. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):995-1003)

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Myocardial Infarction; Risk factors; Medical Records/ statistics & numeral data; Multicenter Studies

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

O grupo das doenças cardiovasculares, particularmente a síndrome coronária aguda (SCA), representa a principal causa de mortalidade e incapacidade no Brasil e no mundo.¹⁻³ Além da elevada frequência atual, há perspectiva de crescimento deste grupo de doenças em países em desenvolvimento como o Brasil.¹⁻⁵ Apesar da elevada morbimortalidade da SCA no cenário atual, diversas estratégias de comprovada eficácia para reduzir o risco de complicações nestes pacientes têm sido desenvolvidas.^{6,7} Entretanto, há falhas na aplicação das terapias baseadas em evidência em pacientes com SCA, conforme identificado em registros prévios de prática clínica.⁸⁻¹⁰ Tais registros multicêntricos avaliaram predominantemente o período intra-hospitalar ou decorridos 30 dias do evento agudo registrando-se, todavia, a carência de informações a longo prazo sobre o acompanhamento destes pacientes.⁸⁻¹⁰ Dentre estes registros prévios com seguimento de até 30 dias, há a publicação de dados parciais (sem amostra completa) do estudo ACCEPT.¹⁰ Conforme previamente reportado na publicação dos dados parciais de 30 dias,¹⁰ o ACCEPT tinha como plano continuar o estudo, arrolando um número maior de pacientes e incluir dados do seguimento de 12 meses. Dessa forma, a presente análise realizou, novamente, a avaliação das características basais e a adesão inicial da prescrição médica a terapias baseadas em evidências numa população maior (aproximadamente o dobro de pacientes em relação à publicação inicial com dados intermediários) e incluiu dados sobre a taxa de ocorrência de desfechos clínicos graves durante o seguimento.

Objetivos

Além dos resultados finais em 30 dias com a população completa do estudo, esta análise do seguimento de 1 ano tem os seguintes objetivos específicos:

- Avaliar a taxa de eventos cardiovasculares maiores em 12 meses numa população de pacientes brasileiros pós-SCA;
- Avaliar a taxa de conformidade da prescrição médica a terapias baseadas em evidência em 12 meses numa população de pacientes brasileiros pós-SCA;
- Identificar preditores de eventos cardiovasculares maiores em 12 meses numa população de pacientes brasileiros pós-SCA.

Métodos

Delineamento do estudo

O Registro ACCEPT (Acute Coronary Care Evaluation of Practice Registry) é um projeto idealizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), cujos métodos foram previamente publicados.^{10,11} De forma resumida, trata-se de pesquisa prospectiva, voluntária, multicêntrica que reuniu 53 centros das 5 regiões brasileiras com a seguinte distribuição: sudeste (50,9%), nordeste (13,2%), sul (24,5%), centro oeste (5,7%) e norte (5,7%). A inclusão de pacientes ocorreu de agosto de 2010 até abril de 2014, em centros hospitalares com assistência pública (Sistema Único de Saúde - SUS), de saúde suplementar (operadoras de saúde) ou privados, de acordo com a seguinte distribuição: SUS 2669/4782 (55,8%), saúde suplementar 1968/4782 (41,2%) e privado 145/4782 (3%).

Participantes do estudo

Foram incluídos pacientes na vigência do diagnóstico de SCA nas suas diferentes formas de apresentação: angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IAM sSST) e com supradesnível do segmento ST (IAM cSST). Os principais critérios de inclusão foram sintomas isquêmicos suspeitos de SCA associados a alterações no eletrocardiograma (ECG) compatíveis com alteração isquêmica e/ou marcadores de lesão miocárdica, acima do limite superior da normalidade. Foram excluídos pacientes transferidos de outras instituições com mais de 12 horas do início dos sintomas.

Procedimentos do estudo e variáveis analisadas

Os procedimentos do estudo e variáveis analisadas no estudo ACCEPT foram previamente publicados.^{10,11} De forma sucinta, a coleta de dados ocorreu na internação, com dados da admissão (visita índice), e também foi feita uma segunda coleta de dados de 7 dias ou até a alta hospitalar (o que ocorresse primeiro). Após estas duas primeiras visitas, o estudo planejou visitas de 30 dias, 6 meses e 12 meses, que poderiam ocorrer de forma presencial na rotina assistencial ou por telefone.

Tendo a característica de um estudo pragmático, a identificação de comorbidade dos pacientes (ex.: hipertensão arterial, dislipidemia) poderia ser realizada da seguinte forma: relato pelo paciente, uso de medicamento (anti-hipertensivo, hipolipemiante) ou avaliação do investigador (neste último, os centros foram orientados a seguirem as recomendações de critérios diagnósticos adotadas pelas diretrizes vigentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia). Características do exame físico poderiam ser obtidas por mensuração direta (a obesidade foi definida por IMC > 30 Kg/m²). Demais critérios se basearam no registro em prontuário de uma variável coletada através de questionamento em entrevista (ex.: estresse, ex-tabagista se cessação > 6 meses).

O esquema terapêutico baseado em evidência que foi considerado no ACCEPT não se modificou durante o estudo e se baseou em diretrizes vigentes.^{6,7} Este esquema terapêutico pode ser dividido da seguinte forma:

- Internação do evento índice: Dupla antiagregação, anticoagulante parenteral, estatina e betabloqueador com adição da terapia de reperfusão nos casos de IAM cSST.
- Terapia ambulatorial (pós-alta): Dupla antiagregação, estatina, betabloqueador e IECA/BRA.

Os desfechos cardiovasculares de interesse analisados na população incluída foram: mortalidade cardiovascular, parada cardíaca não fatal, reinfarto e acidente vascular encefálico (AVE).^{10,11} Estes desfechos foram reportados pelo investigador de acordo com critérios recomendados,^{10,11} sem utilização de um comitê independente para adjudicação de eventos.

Análise estatística

A avaliação da normalidade de distribuição de variáveis contínuas foi realizada através de histogramas. Variáveis contínuas de distribuição normal foram descritas como

média $\pm$ desvio padrão. As médias foram comparadas entre os três grupos de diagnósticos utilizando a análise de variância (Anova). Variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas. Proporções foram comparadas pelo teste de Qui-quadrado ou o Teste (exato) de Fisher-Freeman-Halton. Modelos de Equações de Estimativa Generalizada (EEG) foram utilizados para avaliar a terapia medicamentosa ao longo do tempo. Com a finalidade de comparar os eventos cardiovasculares maiores, de acordo com o diagnóstico final, foram utilizados o modelo de riscos proporcionais de Cox e o gráfico de Kaplan-Meier. A identificação de preditores independentes de eventos combinados (AVE, reinfarto e óbito) foi realizada por modelos de risco proporcionais de Cox com diagnóstico final e o fator *baseline* avaliado. Esta análise de preditores foi realizada inicialmente de forma univariada e as variáveis com valor de $p < 0,15$ foram incluídas na análise multivariada. Valores de p apresentados são do tipo bilateral e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo nas análises finais. Adicionalmente, foi realizado teste de interação entre as variáveis selecionadas na análise multivariada. Todas as análises foram realizadas com auxílio do programa R, versão 3.6.1.

Resultados

Entre agosto de 2010 e abril de 2014, 5.047 pacientes foram recrutados nesse registro nacional, sendo 265 destes (5,25%) portadores de dor torácica a esclarecer e excluídos do seguimento clínico por não preencherem os critérios de inclusão da pesquisa. Sendo assim, 4.782 pacientes portadores de SCA foram efetivamente incluídos na análise e seguidos neste registro prospectivo, em 53 centros hospitalares das 5 regiões brasileiras. Em um total de 410 pacientes (8,6%) não foi possível obter informação final de 12 meses.

Características basais

O perfil clínico dos pacientes evidenciou a inclusão de aproximadamente 70% dos pacientes com diagnóstico de IAM na admissão, quase um terço de diabéticos, e próximo de 90% com a evidência de ao menos um fator de risco presente, sendo hipertensão arterial sistêmica o mais comum deles (Tabela 1).

Adesão da prescrição médica a terapias baseadas em evidência

A prescrição adotada logo após a admissão demonstra que a adesão completa aos medicamentos recomendados nas diretrizes vigentes foi de 62,1 % (tabela 2). Esta adesão inclui dupla terapia antiplaquetária (aspirina/inibidor da P2Y12) associada a anticoagulante parenteral, estatina e betabloqueador.

Dos 1.714 pacientes que apresentaram IAMcSST, alguma modalidade de reperfusão do miocárdio (fibrinólise ou intervenção coronariana percutânea primária) foi realizada em 1.412 (82,4%) indivíduos. Em análise da prescrição das terapias de reperfusão no IAM, observam-se percentuais distintos e decrescentes, de acordo com a

Tabela 1 – Características basais dos pacientes incluídos de acordo com tipo de síndrome coronária aguda

	Diagnóstico Final do Paciente			Total (n=4782)	Valor de p
	Angina Instável (n=1453)	IAM sem supra de ST (n=1615)	IAM com supra de ST (n=1714)		
Idade; média ± DP	63,9 ± 11,9 (n=1449)	64,7 ± 12,4 (n=1603)	60,8 ± 12,4 (n=1702)	63,1 ± 12,4 (n=4754)	<0,001 ⁽¹⁾
Sexo (Feminino)	588/1453 (40,5%)	489/1615 (30,3%)	460/1714 (26,8%)	1537/4782 (32,1%)	<0,001
Transferido de outro serviço (Sim)	179/1451 (12,3%)	393/1614 (24,3%)	803/1713 (46,9%)	1375/4778 (28,8%)	<0,001
Atendimento (Saúde Suplementar/Particular)	757/1453 (52,1%)	775/1615 (48%)	581/1714 (33,9%)	2113/4782 (44,2%)	<0,001
Pressão Arterial Sistólica; média ± DP	138,1 ± 24,1 (n=1452)	137,9 ± 28 (n=1615)	131,5 ± 26 (n=1713)	135,7 ± 26,4 (n=4780)	<0,001 ⁽¹⁾
Pressão Arterial Diastólica; média ± DP	81,4 ± 13,9 (n=1452)	81,3 ± 16,4 (n=1615)	80,4 ± 16,4 (n=1713)	81 ± 15,7 (n=4780)	0,142 ⁽¹⁾
Frequência Cardíaca ; média ± DP	74,6 ± 15,3 (n=1452)	77,6 ± 18 (n=1615)	79,4 ± 17,2 (n=1713)	77,4 ± 17 (n=4780)	<0,001 ⁽¹⁾
Dislipidemia	971/1453 (66,8%)	915/1615 (56,7%)	734/1713 (42,8%)	2620/4781 (54,8%)	<0,001
IAM prévio	507/1451 (34,9%)	535/1614 (33,1%)	267/1713 (15,6%)	1309/4778 (27,4%)	<0,001
História de Angina	774/1452 (53,3%)	554/1614 (34,3%)	406/1713 (23,7%)	1734/4779 (36,3%)	<0,001
Hipertensão	1197/1453 (82,4%)	1252/1615 (77,5%)	1116/1713 (65,1%)	3565/4781 (74,6%)	<0,001
História familiar de doença coronária	643/1453 (44,3%)	658/1615 (40,7%)	699/1713 (40,8%)	2000/4781 (41,8%)	0,081
AVE	137/1453 (9,4%)	125/1615 (7,7%)	98/1713 (5,7%)	360/4781 (7,5%)	<0,001
Estresse e/ou Depressão	506/1451 (34,9%)	419/1614 (26%)	466/1713 (27,2%)	1391/4778 (29,1%)	<0,001
Insuficiência renal	88/1452 (6,1%)	99/1615 (6,1%)	72/1713 (4,2%)	259/4780 (5,4%)	0,021
Diabetes Mellitus	477/1453 (32,8%)	582/1615 (36%)	453/1713 (26,4%)	1512/4781 (31,6%)	<0,001
Diabetes em uso de insulina	134/474 (28,3%)	150/582 (25,8%)	84/453 (18,5%)	368/1509 (24,4%)	-
Insuficiência cardíaca	180/1452 (12,4%)	156/1615 (9,7%)	87/1713 (5,1%)	423/4780 (8,8%)	<0,001
Intervenção coronária percutânea	489/1450 (33,7%)	406/1614 (25,2%)	209/1713 (12,2%)	1104/4777 (23,1%)	<0,001
Cirurgia de RM	223/1452 (15,4%)	213/1615 (13,2%)	68/1713 (4%)	504/4780 (10,5%)	<0,001
Uso prévio de AAS	861/1453 (59,3%)	703/1615 (43,5%)	383/1713 (22,4%)	1947/4781 (40,7%)	<0,001
Obesidade Abdominal	531/1452 (36,6%)	552/1615 (34,2%)	521/1713 (30,4%)	1604/4780 (33,6%)	0,001
Sedentarismo	949/1453 (65,3%)	968/1615 (59,9%)	962/1713 (56,2%)	2879/4781 (60,2%)	<0,001
Doença arterial periférica	130/1453 (8,9%)	135/1615 (8,4%)	126/1713 (7,4%)	391/4781 (8,2%)	0,252
Tabagismo					
Nunca	761/1453 (52,4%)	756/1615 (46,8%)	664/1713 (38,8%)	2181/4781 (45,6%)	<0,001
Ex-tabagista	487/1453 (33,5%)	503/1615 (31,1%)	387/1713 (22,6%)	1377/4781 (28,8%)	
Atual	205/1453 (14,1%)	356/1615 (22%)	662/1713 (38,6%)	1223/4781 (25,6%)	

Valor de p: Teste Qui-quadrado. (1) Teste ANOVA.

região federativa brasileira: 87,3%, 84,5%, 72,8%, 66,7% e 65,7%, ($p < 0,001$), nas regiões sul, sudeste, nordeste, centro-oeste e norte do Brasil, respectivamente. Na medida da elevação da gravidade, na apresentação clínica desses três componentes das SCA, observou-se uma progressiva elevação da prescrição “estratégias invasivas”, seja de cinecoronariografia (68,0%, 83,1% e 90,4%; $p < 0,001$), bem como da efetiva realização de procedimento de revascularização do miocárdio (38,2%, 54,4% e 76,4%; $p < 0,001$), nos casos de angina instável, IAM SSST e IAM CSST,

respectivamente. O procedimento de revascularização preferencial nesses pacientes foi a intervenção coronária percutânea com taxas superiores a 95% da utilização de *stents* coronários em pacientes tratados de forma percutânea. O percentual de revascularização percutânea dentre todos os pacientes com SCA variou conforme o diagnóstico: angina instável, IAM SSST e IAM CSST (33,6%, 47,4% e 75,1%, respectivamente; $p < 0,001$).

Na alta hospitalar, observou-se que a prescrição de um inibidor da P2Y12 variou conforme o tipo de SCA (66,4%

Tabela 2 – Utilização de medicamentos na fase de admissão dos pacientes com síndrome coronária aguda

Medicação	Angina Instável	IAM sem supra de ST	IAM com supra de ST	Total	p
AAS	1399/1449 (96,5%)	1580/1615 (97,8%)	1688/1713 (98,5%)	4667/4777 (97,7%)	0,001
Betabloqueador	1144/1449 (79%)	1323/1615 (81,9%)	1352/1713 (78,9%)	3819/4777 (79,9%)	0,052
Inibidor P2Y12	1239/1449 (85,5%)	1483/1615 (91,8%)	1671/1713 (97,5%)	4393/4777 (92%)	<0,001
Clopidogrel	1213/1449 (83,7%)	1401/1615 (86,7%)	1531/1713 (89,4%)	4145/4777 (86,8%)	<0,001
Prasugrel	11/1449 (0,8%)	17/1615 (1,1%)	15/1713 (0,9%)	43/4777 (0,9%)	0,685
Ticagrelor	23/1449 (1,6%)	80/1615 (5%)	149/1713 (8,7%)	252/4777 (5,3%)	<0,001
Anticoagulante Parenteral	1151/1449 (79,4%)	1468/1615 (90,9%)	1500/1713 (87,6%)	4119/4777 (86,2%)	<0,001
Enoxaparina	837/1449 (57,8%)	1039/1615 (64,3%)	1086/1713 (63,4%)	2962/4777 (62%)	<0,001
Fondaparinux	113/1449 (7,8%)	206/1615 (12,8%)	174/1713 (10,2%)	493/4777 (10,3%)	<0,001
Heparina não-fractionada	214/1449 (14,8%)	240/1615 (14,9%)	282/1713 (16,5%)	736/4777 (15,4%)	0,319
Inibidores da GPIIb/IIIa	23/1449 (1,6%)	91/1615 (5,6%)	292/1713 (17%)	406/4777 (8,5%)	<0,001
Abciximab	3/1449 (0,2%)	10/1615 (0,6%)	119/1713 (6,9%)	132/4777 (2,8%)	<0,001
Tirofiban	20/1449 (1,4%)	82/1615 (5,1%)	173/1713 (10,1%)	275/4777 (5,8%)	<0,001
Inibidor da ECA	890/1449 (61,4%)	1059/1615 (65,6%)	1263/1713 (73,7%)	3212/4777 (67,2%)	<0,001
Estatina	1302/1449 (89,9%)	1467/1615 (90,8%)	1576/1713 (92%)	4345/4777 (91%)	0,108
Lovastatina	0/1293 (0%)	0/1461 (0%)	1/1568 (0,1%)	1/4322 (0%)	
Pravastatina	40/1293 (3,1%)	44/1461 (3%)	56/1568 (3,6%)	140/4322 (3,2%)	
Sinvastatina	581/1293 (44,9%)	619/1461 (42,4%)	914/1568 (58,3%)	2114/4322 (48,9%)	
Rosuvastatina	102/1293 (7,9%)	103/1461 (7%)	60/1568 (3,8%)	265/4322 (6,1%)	
Atorvastatina	570/1293 (44,1%)	695/1461 (47,6%)	537/1568 (34,2%)	1802/4322 (41,7%)	
Dupla Terapia antiplaquetária	1211/1449 (83,6%)	1463/1615 (90,6%)	1649/1713 (96,3%)	4323/4777 (90,5%)	<0,001
Terapia completa	787/1449 (54,3%)	1062/1615 (65,8%)	1116/1713 (65,1%)	2965/4777 (62,1%)	<0,001

Valor de p: Teste Qui-quadrado. Dupla Terapia antiplaquetária: Aspirina e inibidor de P2Y12. Terapia completa: Dupla Terapia antiplaquetária, Anticoagulante Parenteral, Estatina e Betabloqueador.

na angina instável, 77,7% no IAM SSST e 90,9% no IAM CSST; $p < 0,001$), e o tipo de tratamento da doença coronária (ICP (94,2%), cirurgia (25%) ou clínico (66,2%); $p < 0,001$).

A evolução das principais terapias da admissão para a alta hospitalar, ao final de 30 dias e em 6 e 12 meses demonstra redução progressiva no uso das terapias recomendadas, especialmente do uso de inibidores do receptor P2Y12 (Figura 1).

Desfechos clínicos

Os desfechos clínicos foram mensurados cumulativamente ao final dos 12 meses de evolução (Figura 2). Dentre portadores de AI, não foi identificada uma associação entre ocorrência de eventos combinados (mortalidade, reinfarto ou AVE), ao final de 12 meses, e realização de procedimento de revascularização do miocárdio (Tabela 3). Na evidência de IAM SSST, observou-se redução significativa da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, inclusive mortalidade

cardiovascular, dentre aqueles submetidos ou não a um procedimento de revascularização do miocárdio, respectivamente (mortalidade = 6,29 por 100 pessoas ano versus 12,06 por 100 pessoas ano; $p < 0,001$ e desfechos cardiovasculares maiores = 13,18 por 100 pessoas ano versus 17,96 por 100 pacientes-ano; $p = 0,038$). Pacientes acometidos por IAM CSST apresentaram significativa redução das taxas de mortalidade e de ocorrência de eventos cardiovasculares maiores quando submetidos a revascularização do miocárdio (mortalidade = 8,02 por 100 pessoas ano versus 18,54 por 100 pessoas ano; $p < 0,001$ e eventos cardiovasculares = 13,11 por 100 pessoas anos versus 21,69 por 100 pessoas anos; $p < 0,001$). Em análise multivariada (Tabela 4), os seguintes fatores estiveram associados à ocorrência de eventos cardiovasculares maiores: idade, atendimento público, IAM, AVE, insuficiência renal, diabetes e qualidade da terapia (completa ou não). Não houve interação significativa entre as covariáveis.

Artigo Especial

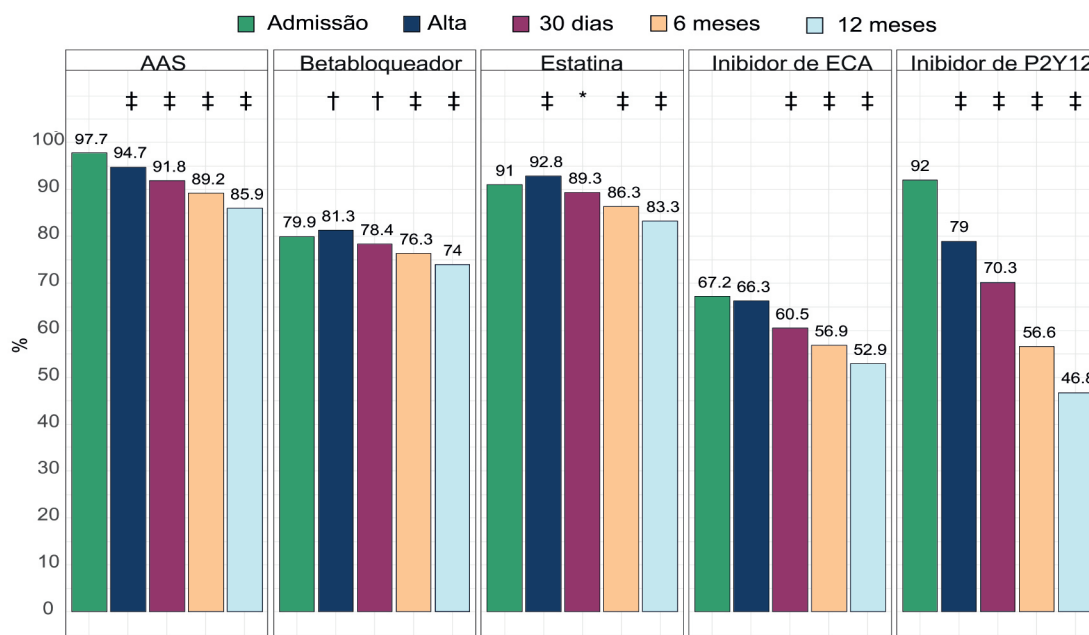


Figura 1 - Adesão a terapias baseadas em evidência no seguimento de 1 ano. Para a comparação da continuidade da prescrição do medicamento nos seguimentos com a admissão, foi ajustado um modelo de Equações de Estimação Generalizada (EEG) para dados binários, para considerar a dependência entre as observações. ‡ Valor de $p < 0,001$; Comparação entre o seguimento e a admissão; † Valor de $p < 0,01$; Comparação entre o seguimento e a admissão; * Valor de $p < 0,05$; Comparação entre o seguimento e a admissão.

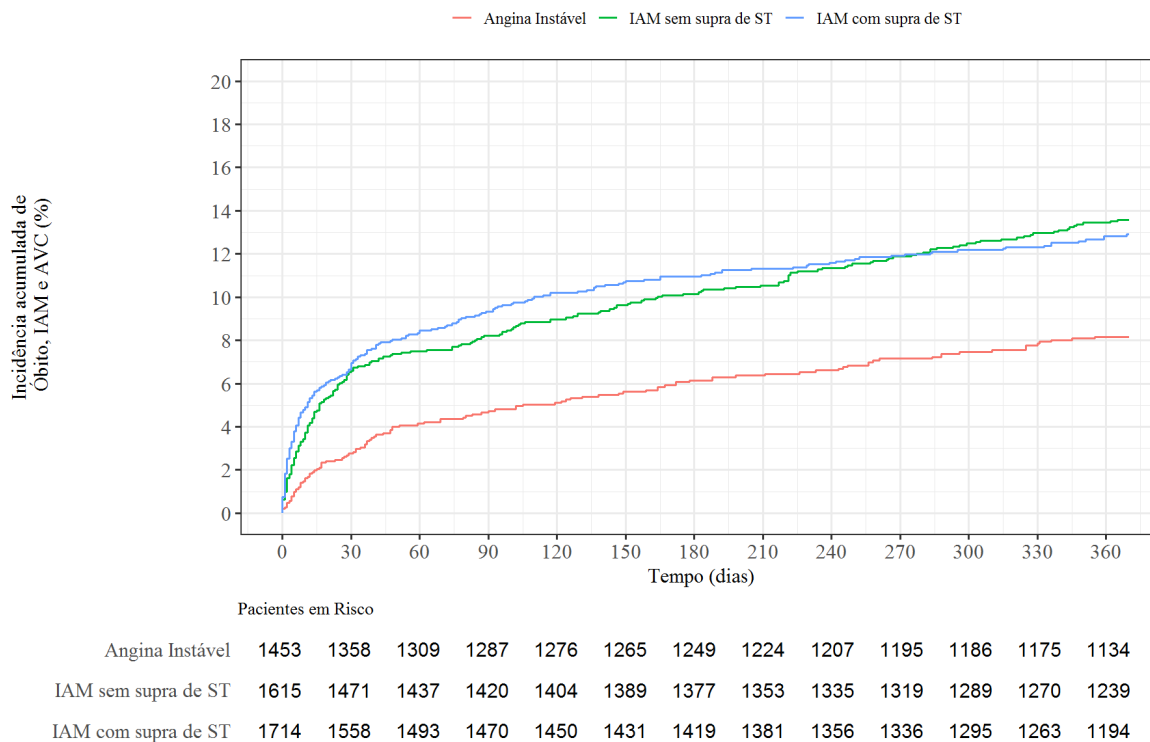


Figura 2 – Desfechos clínicos em 1 ano de acordo com o diagnóstico.

Tabela 3 – Relação entre procedimento de revascularização e desfecho clínico nos 3 tipos de síndrome coronária aguda

Eventos nos pacientes revascularizados em relação aos não-revascularizados	Angina Instável HR [95% IC]	IAM sem supra de ST HR [95% IC]	IAM com supra de ST HR [95% IC]
Sangramento Grave	2,03 [0,75 ; 5,44]	1,15 [0,55 ; 2,41]	1,28 [0,37 ; 4,50]
Parada Cardiorrespiratória	0,27 [0,09 ; 0,79]	0,54 [0,34 ; 0,87]	0,54 [0,36 ; 0,83]
Reinfarto do miocárdio	1,69 [1,03 ; 2,76]	1,28 [0,85 ; 1,90]	0,87 [0,53 ; 1,43]
Acidente vascular encefálico (AVE)	1,18 [0,26 ; 5,28]	0,80 [0,30 ; 2,13]	1,02 [0,34 ; 3,11]
Óbito	0,33 [0,17 ; 0,65]	0,53 [0,37 ; 0,76]	0,45 [0,33 ; 0,63]
Óbito Cardiovascular	0,45 [0,20 ; 1,06]	0,43 [0,28 ; 0,66]	0,43 [0,31 ; 0,62]
Desfecho Combinado	0,97 [0,66 ; 1,42]	0,75 [0,57 ; 0,98]	0,64 [0,48 ; 0,85]

Desfecho Combinado: Óbito, Reinfarto do miocárdio e AVE. HR: Hazard Ratio

A taxa de eventos nos usuários do SUS foi de 16,6 por 100 pacientes-ano, ao passo que, na rede privada/convênio, foi de 9,10 por 100 pacientes-ano ($p < 0,01$). Na análise por região, a taxa de óbito em 1 ano foi significativamente maior na região norte (19,8%; IC95% 12,6-27,0), seguida pelas regiões sudeste (8,0%; IC 95% 7,0-9,1), sul (6,8%; IC 95% 4,8-8,7) e nordeste (5,6%; IC 95% 3,7-7,5). A região centro-oeste teve menor representação de pacientes com taxa de mortalidade intermediária entre o norte e o restante do país (14,2%; IC95% 2,8-25,5). Na comparação dos preditores de eventos entre a região norte e as 3 regiões com taxa de eventos menores (sul, sudeste e nordeste), houve maior frequência de IAM cSST (51,0% x 35,3%; $p < 0,01$), atendimento pelo SUS (100% x 51,8%; $p < 0,01$) e terapia incompleta nos pacientes incluídos na região norte do país (47,9% x 37,2%; $p < 0,01$).

Discussão

Neste, que é o maior registro prospectivo brasileiro de pacientes com SCA, observou-se que mais de dois terços dos eventos são classificados como infarto agudo do miocárdio na admissão. O perfil dos pacientes indica predomínio do sexo masculino (70%), quase um terço de diabéticos e a hipertensão arterial sistêmica como o fator de risco mais comum (74,6%). Quase 40% dos pacientes não recebeu pelo menos uma das terapias baseadas em evidência na internação e a conformidade às recomendações variou de acordo com a região, com o tipo de SCA e com a estratégia de revascularização. O risco de eventos cardiovasculares maiores em 1 ano foi de 13,6 por 100 pessoas ano e dos sete fatores associados a estes eventos, dois são relacionados a aspectos do atendimento: financiamento (público x privado) e qualidade da terapia (completa ou não).

A publicação com resultados parciais do ACCEPT feita em 2013¹⁰ tinha incluído 2.584 pacientes e analisado 2.485, após exclusão de casos não confirmados de SCA. Na presente análise, foram acrescidos 2.463 pacientes, o que totalizou 5.047 arrolados ao final do estudo (4.782 casos de SCA confirmados). Além do tamanho amostral, uma outra diferença marcante é o tempo de seguimento, pois, assim como a publicação de dados intermediários do

ACCEPT,¹⁰ a maioria das publicações de registros nacionais em SCA reportaram dados apenas de desfechos intra-hospitalares ou de seguimento de 30 dias.^{12,13} O estudo ERICO, publicado em 2015, reportou o seguimento de 1 ano dos pacientes internados por SCA em um hospital público de São Paulo/SP.¹⁴ Dessa forma, a presente análise incluiu, de forma inédita, dados do seguimento de 12 meses de uma grande população contemporânea de pacientes com SCA de diversas regiões do Brasil, incluindo a análise da conformidade da prescrição médica às recomendações de terapias baseadas em evidência em 12 meses. A adesão inicial da prescrição médica identificada no ACCEPT foi semelhante ao que foi encontrado em registros de países em desenvolvimento,¹⁵ embora tenha se apresentado abaixo do encontrado em centros que participam de programa de qualidade nos mesmos países.⁹ No seguimento de 1 ano, houve queda na prescrição de todas as terapias, especialmente inibidores de P2Y12, cuja utilização estava bem abaixo daquela identificada em registros internacionais de países desenvolvidos.^{16,17}

No seguimento de 12 meses, identificou-se também um risco residual de 13,6 por 100 pacientes-ano para eventos cardiovasculares maiores (reinfarto, morte, AVE). A relação destes eventos com a realização de revascularização pareceu mais clara nos casos de IAM, pois na angina instável a análise combinada dos desfechos CV não mostrou menor taxa nos pacientes submetidos a revascularização. Por ser uma análise observacional (não randomizada), tal evidência não permite estabelecer relação de causa-efeito, mas reforça a validade externa do conceito gerado por ensaios clínicos sobre o benefício de revascularização em pacientes com SCA, especialmente aqueles de maior risco.^{18,19}

Uma forma de minimizar o viés de uma análise observacional é incluir as diversas variáveis coletadas em um modelo que permita identificar a relação individual de forma independente. Dentre os fatores identificados em análise multivariada, dois foram relacionados ao atendimento: público x privado e qualidade da terapia (completa ou não). A qualidade da terapia se baseou nas recomendações baseadas em evidência para essa população.^{6,7} A relação de desfecho com qualidade da terapia já foi demonstrada em diversas publicações prévias^{8,15} e apresenta importância adicional para a validade externa

Tabela 4 – Análise multivariada de fatores associados à ocorrência de eventos combinados (AVE, reinfarto ou óbito)

Variáveis	Multivariada	
	HR [95% IC]	Valor de p
Idade		
Idade (aumento de 5 anos)	1,16 [1,11;1,20]	<0,001
Sexo		
Feminino	1,10 [0,91;1,33]	0,328
Atendimento (Saúde Suplementar/Particular)		
Saúde Suplementar/Particular	0,57 [0,47;0,69]	<0,001
Dislipidemia		
Sim	0,98 [0,81;1,19]	0,826
IAM		
Sim	1,29 [1,03;1,63]	0,030
Angina		
Sim	0,95 [0,78;1,16]	0,613
Hipertensão		
Sim	1,08 [0,85;1,36]	0,534
AVE		
Sim	1,38 [1,06;1,80]	0,017
Insuficiência renal		
Sim	2,08 [1,59;2,71]	<0,001
Diabetes		
Sim	1,48 [1,23;1,78]	<0,001
ICC		
Sim	1,10 [0,83;1,45]	0,502
Intervenção coronária percutânea		
Sim	1,00 [0,80;1,27]	0,961
Cirurgia de RM		
Sim	0,94 [0,72;1,25]	0,684
Uso de AAS		
Sim	1,18 [0,96;1,47]	0,120
Tabagismo		
Nunca	ref	ref
Ex-tabagista	1,22 [0,99;1,50]	0,055
Atual	1,27 [1,00;1,62]	0,047
Terapia completa		
Sim	0,72 [0,61;0,86]	<0,001
Diagnóstico Final		
Angina Instável	ref	ref
IAM sem supra de ST	1,76 [1,39;2,23]	<0,001
IAM com supra de ST	2,04 [1,59;2,62]	<0,001

*Variáveis com valor de $p < 0,15$ em análise "univariada" foram candidatas para a análise multivariada, ** As variáveis que apresentaram valor de $p > 0,15$ na análise univariada foram: Transferência de outro serviço, História familiar de doença coronariana, Obesidade Abdominal, Sedentarismo e Doença arterial periférica.

dos efeitos identificados em ensaios clínicos controlados. A explicação para a diferença de desfechos identificada entre os pacientes do atendimento público ou privado, poderia ser resultante da diferença na qualidade assistencial. Entretanto, como o modelo multivariado identificou que o atendimento privado apresenta associação com melhores desfechos de forma independente da qualidade da terapia, uma possível explicação seria a própria classe social/educacional dos pacientes. Esta informação não foi coletada para inclusão direta no modelo multivariado da presente análise, mas, em estudos prévios, elas foram identificadas como fatores associados a desfechos clínicos nesta população.^{15,20}

Limitações do estudo

Uma limitação do estudo seria referente ao perfil de pacientes, pois trata-se de um registro voluntário, cujos serviços participantes apresentaram capacidade de pesquisa clínica e, por consequência, os resultados podem não ser aplicáveis a populações que não se enquadrem nestas características (ex: hospitais com estrutura mais limitada). De qualquer maneira, mesmo em centros de maior potencial de qualidade assistencial, foram identificadas lacunas relevantes na aplicação da evidência científica. Outra limitação seria a avaliação da adesão às terapias baseadas em evidência, pois essa análise se baseou na adesão do médico em termos de prescrição de terapias baseadas em evidência. Não foram coletados dados sobre a elegibilidade, a real utilização das terapias prescritas e os motivos para a descontinuação da prescrição. Dessa maneira, tendo em vista que a não adesão por parte dos pacientes não foi avaliada no presente registro, a lacuna sobre o uso de terapias baseadas em evidência poderia ser ainda maior do que aquela encontrada no registro ACCEPT, o qual avaliou a prescrição médica. Finalmente, a análise de desfecho clínico apresenta limitações relacionadas à ausência de adjudicação de eventos e dados faltantes no seguimento de 12 meses de 410 pacientes. Não obstante, a avaliação de desfecho clínico em estudos observacionais pragmáticos habitualmente é realizada por notificação do médico investigador, sem a utilização de um comitê específico para adjudicação, o que representaria um cenário mais próximo da forma de identificação de eventos que ocorre na prática clínica real. Quanto ao seguimento, tendo em vista que as perdas de acompanhamento ocorreram em momentos distintos, as análises foram realizadas por modelo de Cox e, por consequência, os pacientes foram censurados no último contato registrado como forma de minimizar as variações na duração de seguimento.

Conclusão

No maior registro prospectivo já publicado de pacientes com SCA no Brasil, identificou-se uma taxa média de eventos cardiovasculares maiores em 1 ano acima de 13 por 100 pacientes-ano, mas que atingiu mais de 16,6 por 100 pacientes-ano, no ambiente de atendimento público (SUS). Como há falhas na prescrição de terapias baseadas em evidência desde a admissão, e que se intensificam durante o seguimento, a elaboração de estratégias para aumentar a adesão da prescrição baseada em evidência poderia minimizar o risco de tais eventos na população brasileira.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barros e Silva PGM, Berwanger O, Guimarães JI, Andrade J, Paola AAV, Malachias MVB, Piva e Mattos LA, Precoma DB, Bacal F, Dutra OP; Obtenção de dados: Barros e Silva PGM, Santos ES, Sousa AC, Cavalcante MA, Andrade PB, Carvalho F, Vargas Filho H; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Barros e Silva PGM; Obtenção de financiamento: Berwanger O, Guimarães JI, Andrade J, Paola AAV, Malachias MVB, Piva e Mattos LA, Precoma DB, Bacal F, Dutra OP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Berwanger O, Santos ES, Sousa AC, Cavalcante MA, Andrade PB, Carvalho F, Vargas Filho H, Guimarães JI, Andrade J, Paola AAV, Malachias MVB, Piva e Mattos LA, Precoma DB, Bacal F, Dutra OP.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCor sob o número de protocolo 117/2010. 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

Potencial conflito de interesses

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva declara ter recebido honorários e bolsas de pesquisa da Pfizer, Roche Diagnostics e Bayer. Otavio Berwanger declara ter recebido bolsas de pesquisa e honorários pessoais da ASTRA Zeneca, Bayer e Boehringer Ingelheim; Bolsas da Amgen e Roche Diagnostics; e honorários pessoais da Novo Nordisk e Novartis.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular Diseases. [Internet]. [Cited in 2019 Dec 12]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/.
2. Brasil. Ministério da Saúde. [Cited in 2020 Jan 23]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defotm.exe?db2011/c08.def>
3. Kochanek KD, Xu JQ, Murphy SL, Minino AM, Kung HC. Deaths: preliminary data for 2009. *Natl Vital Stat Rep*. 2011;59(4):1-51.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
6. Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, Timerman A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl.2):e179-e264.
7. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJD, Franci A, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3Supl.1):1-61.
8. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, deLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2006;295(16):1912-20.
9. de Barros E Silva PGM, Ribeiro HB, Macedo TA, Lopes RD, de Amaral Baruzzi AC, et al. Improvement in quality indicators using NCDR® registries: First international experience. *Int J Cardiol*. 2018 Sep 15;267:13-5.
10. Piva e Mattos LA, Berwanger O, Santos ES, Reis HJ, Romano ER, Petríz JI, et al. Clinical outcomes at 30 days in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1):6-13.
11. Mattos LA. Rationality and methods of ACCEPT registry - Brazilian registry of clinical practice in acute coronary syndromes of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):94-9.
12. Soeiro AM, Silva PGM, Roque EAC, Bossa AS, Biselli B, Leal CAT, et al. Prognostic Differences between Men and Women with Acute Coronary Syndrome. Data from a Brazilian Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(5):648-53.
13. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, Carvalho AC, Marin Neto JA, Lima FG, et al. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(4):282-9.
14. Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, Pereira AC, Pastore CA, Samesima N, Lotufo PA, Bensenor IM. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):53-64.
15. Xavier D, Pais P, Devereaux PJ, Xie C, Prabhakaran D, Reddy KS, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndromes in India (CREATE): a prospective analysis of registry data. *Lancet*. 2008;371(9622):1435-42.
16. Ferrières J, Sartral M, Tcherny-Lessenot S, Belger M, APTOR trial investigators. A prospective observational study of treatment practice patterns in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention in Europe. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(2):104-14.
17. Bueno H, Pocock S, Danchin N, Annemans L, Grewgson J, Medina J, et al. International patterns of dual antiplatelet therapy duration after acute coronary syndromes. *Heart*. 2017;103(2):132-8.
18. Li Yi, Liu N, Lu J. Outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome randomly assigned to invasive versus conservative treatment strategies: A meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69(6):398-404.
19. Bavry A, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1319-25.
20. Al-Zakwani I, M Mabry R, Zubaid M, Alsheikh-Alili AA, Almahmeed W, Shehab A, et al. Association between education and major adverse cardiac events among patients with acute coronary syndrome in the Arabian Gulf. *BMJ Glob Health*. 2019;4(1):e001278.



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

Doença Arterial Coronariana Anatômica Associada à Quimioterapia em Pacientes com Câncer de Pulmão Avaliada pelo Escore Angiográfico SYNTAX

Chemotherapy-Related Anatomical Coronary-Artery Disease in Lung Cancer Patients Evaluated by Coronary-Angiography SYNTAX Score

Qian Yang,¹ Yundai Chen,¹ Hai Gao,² Jianzhong Zhang,³ Juan Zhang,⁴ Mingjie Zhang,¹ Jing Jing,¹ Pingjun Zhu,¹ Hao Zhou,¹ Shunying Hu¹

Chinese PLA General Hospital - Department of Cardiology, First Medical Center,¹ Beijing - China

Beijing An Zhen Hospital - Department of Cardiology, Chaoyang-qu,² Beijing - China

Unimed Scientific Inc.,³ Wuxi - China

Chinese PLA General Hospital - Department of Oncology - First Medical Center,⁴ Beijing - China

Resumo

Fundamento: A doença arterial coronariana (DAC) associada à quimioterapia está se tornando um tema emergente na prática clínica. Contudo, o mecanismo subjacente da quimioterapia associada à DAC permanece incerto.

Objetivos: O estudo investigou a associação entre a quimioterapia e as anomalias anatômicas ateroscleróticas das artérias coronárias dentre pacientes com câncer de pulmão.

Métodos: Foram incluídos pacientes submetidos à angiografia coronária (AGC), entre 2010 e 2017, com câncer de pulmão prévio. Os fatores de risco associados à DAC e os dados sobre o câncer de pulmão foram avaliados. Avaliamos as anomalias das artérias coronárias de acordo com o escore SYNTAX (SXscore) calculado à AGC. Na análise de regressão logística, o escore SYNTAX foi classificado como alto (SXscoreALTO) se ≥ 22 . Os dados foram analisados através de estatística descritiva e análise de regressão.

Resultados: Ao todo, 94 pacientes foram incluídos no estudo. O SXscore foi mais alto no grupo com quimioterapia quando comparado com o grupo sem quimioterapia (25,25, IIQ [4,50–30,00] versus 16,50, IIQ [5,00–22,00]; $p = 0,0195$). A taxa do SXscoreALTO foi maior no grupo com quimioterapia do que no grupo sem quimioterapia (58,33% versus 25,86; $p = 0,0016$). Tanto a análise de regressão logística univariada (OR: 4,013; 95% IC:1,655–9,731) quanto a multivariada (OR: 5,868; 95% IC:1,778–19,367) revelaram que a quimioterapia aumentou o risco de uma maior taxa do SXscoreALTO. A análise multivariada de regressão logística Stepwise mostrou que o risco para DAC anatômica mais grave aumenta com a quimioterapia como um todo em 5,323 vezes (95% IC: 2,002–14,152), e com o regime à base de platina em 5,850 vezes (95% IC: 2,027–16,879).

Conclusões: A quimioterapia está associada com a complexidade e gravidade anatômica da DAC, o que pode explicar, em parte, o maior risco de DAC associada à quimioterapia dentre pacientes com câncer de pulmão. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):1004-1012)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana/fisiopatologia; Neoplasias Pulmonares/tratamento farmacológico; Pontuação de Propensão; Syntax Score; Angioplastia/métodos; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Chemotherapy-related coronary artery disease (CAD) is becoming an emerging issue in clinic. However, the underlying mechanism of chemotherapy-related CAD remains unclear.

Objectives: The study investigated the association between chemotherapy and atherosclerotic anatomical abnormalities of coronary arteries among lung cancer patients.

Methods: Patients undergoing coronary angiography (CAG) between 2010 and 2017, who previously had lung cancer, were examined. Risk factors associated with CAD and information about lung cancer were evaluated. We assessed coronary-artery abnormalities by SYNTAX score (SXscore) based on CAG. In logistic-regression analysis, we defined high SXscore (SXhigh) grade as positive if ≥ 22 . Data were analyzed through descriptive statistics and regression analysis.

Correspondência: Shunying Hu •

Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital - 28 Fuxing Road Beijing 100853 - China

E-mail: hsyily@163.com

Artigo recebido em 07/02/2019, revisado em 03/06/2019, aceito em 23/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190201>

Results: A total of 94 patients were included in the study. The SXscore was higher in the chemotherapy group than in the non-chemotherapy group (25.25, IQR [4.50–30.00] vs. 16.50, IQR [5.00–22.00], $p = 0.0195$). The SXhigh rate was greater in the chemotherapy group than in the non-chemotherapy group (58.33% vs. 25.86; $P = 0.0016$). Both univariate (OR:4.013; 95% CI:1.655–9.731) and multivariate (OR:5.868; 95% CI:1.778–19.367) logistic-regression analysis revealed that chemotherapy increased the risk of greater SXhigh rates. Multivariate stepwise logistic-regression analysis showed the risk of more severe anatomical CAD is increased by chemotherapy as a whole by 5.323 times (95% CI: 2.002–14.152), and by platinum-based regimens by 5.850 times (95% CI: 2.027–16.879).

Conclusion: Chemotherapy is associated with anatomical complexity and severity of CAD, which might partly account for the higher risk of chemotherapy-related CAD among lung cancer patients. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):1004-1012)

Keywords: Coronary Artery Disease/physiopathology; Lung Neoplasms/drug therapy; Lung Neoplasms/complications; Propensity Score; Score Syntax; Angioplasty/methods; Risk Factors.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

As estratégias de tratamento modernas levaram à melhora nas chances de sobrevivência ao diagnóstico de câncer. Entretanto, esses ganhos têm um custo.¹ A toxicidade cardiovascular é uma potencial complicação a curto ou longo prazo de várias terapias anticâncer e está se tornando uma das maiores preocupações no que diz respeito aos efeitos colaterais desse tipo de tratamento.² As doenças do coração que podem ser induzidas por agentes quimioterápicos anticâncer incluem a disfunção cardíaca, a isquemia cardíaca, a arritmia, o AVC e a hipertensão arterial pulmonar.^{1,3,4} A doença arterial coronariana (DAC) associada à quimioterapia está se tornando um problema clínico emergente, o qual é difícil de administrar, devido às suas várias manifestações clínicas e ao complicado mecanismo fisiopatológico envolvido.⁵⁻⁷ Eventos coronarianos induzidos pela quimioterapia que ocorreram logo após a administração dos agentes quimioterápicos, possivelmente em decorrência de trombose aguda ou vasoespasmos, já foram relatados.^{3,8} Entretanto, a patogênese da DAC crônica associada à quimioterapia ainda não é conhecida.

O câncer de pulmão é o câncer incidental mais comum, e a principal causa de morte por câncer.⁹ A quimioterapia é um tratamento importante contra o câncer de pulmão.^{10,11} Sabe-se que os agentes quimioterápicos para o câncer de pulmão, inclusive taxanos, cisplatina, carboplatina, bevacizumabe, sorafenibe e erlotinibe,^{3,10,12} causam infarto agudo do miocárdio. Desse modo, faz-se necessário investigar o efeito a longo prazo da quimioterapia sobre as alterações anatômicas da artéria coronária nos pacientes com câncer de pulmão.

A complexidade e características das lesões coronárias são preditores conhecidos de complicações periprocedimentais e de mortalidade a longo prazo.¹³⁻¹⁵ O escore SYNTAX (SXscore) foi desenvolvido para caracterizar prospectivamente a vasculatura coronariana por números de lesões e seus impactos funcionais, localização e complexidade.¹⁶⁻¹⁸ É uma ferramenta importante para classificar a complexidade da DAC e para a estratificação de risco de pacientes que estão sendo considerados para revascularização, e vem demonstrando valor satisfatório como um preditor de eventos cardíacos adversos significativos, incluindo a morte cardíaca. Os SXscores mais altos, indicativos de doenças mais complexas, hipoteticamente representam um desafio

terapêutico maior, além de apresentarem prognósticos cardíacos potencialmente piores.^{16,17,19-21}

Estudos recentes utilizaram o SXscore para quantificar a gravidade da DAC dentre pacientes com câncer, buscando examinar principalmente o efeito da radioterapia sobre a DAC.^{20,21} No presente estudo, utilizamos o SXscore para avaliar a complexidade e gravidade da DAC dentre pacientes com câncer de pulmão, a fim de investigar a relação entre a quimioterapia e a DAC. Também observamos o efeito da radioterapia e de outros fatores de risco sobre a gravidade anatômica das artérias coronárias dentre esses pacientes.

Métodos

Desenho e pacientes do estudo

Foi utilizado um desenho de estudo transversal hospitalar. Os pacientes do estudo foram admitidos no Hospital Geral Chinês do PLA para se submeterem à angiografia coronária (AGC) devido à suspeita de angina de peito ou estenose da artéria coronária revelada pela angiotomografia computadorizada, entre 2010 e 2017. Além disso, os pacientes deveriam ter recebido anteriormente diagnóstico definitivo de câncer de pulmão. Os pacientes que haviam sido submetidos à intervenção coronária percutânea prévia foram excluídos.

Examinamos minuciosamente os registros médicos eletrônicos dos pacientes no que diz respeito à história do câncer de pulmão, incluindo o diagnóstico, a idade à época do diagnóstico, localização e histórico do tratamento (quimioterapia e radioterapia). Revisamos o sexo, a idade à época da AGC, o índice de massa corporal (IMC), o histórico familiar de doenças cardiovasculares (DCVs), o uso de tabaco, a hipertensão, o diabetes, a hiperlipidemia e o perfil lipídico. Esses dados foram extraídos utilizando a plataforma de dados de pesquisa clínica criada pela Xiliu Data. Algumas informações foram checadas via telefone com os próprios pacientes ou seus familiares.

A angiografia coronária e o SXscore

A partir do angiograma diagnóstico basal, pontuamos separadamente cada estenose coronária $\geq 50\%$ em vasos com diâmetro $\geq 1,5$ mm. Em seguida, somamos os escores para obter o SXscore global, que havíamos calculado

Artigo Original

prospectivamente utilizando o algoritmo SXscore (já totalmente descrito na literatura).^{16,17,22} Todas as variáveis angiográficas pertinentes ao cálculo do SXscore foram computadas “às cegas” por 2 cardiologistas intervencionistas experientes. Quando havia divergência entre os dois cardiologistas em relação ao cálculo do SXscore de algum paciente, os mesmos discutiam o angiograma e atribuíam um SXscore comum para o paciente. Os SXscores finais foram calculados por paciente e salvos em uma base de dados dedicada. A Figura 1 mostra dois exemplos representativos de SXscores, tendo como base a AGC.

No estudo, o SXscore de 22 foi o tercil superior. Definimos os graus do SXscore como SXbaixo (<22) ou SXalto (≥ 22). Por meio de análise de regressão logística, definimos que o grau do SXscore seria alto se o SXscore ≥ 22 .

Análise estatística

As estatísticas descritivas basais estão apresentadas como frequências e percentuais para variáveis categóricas e como média $\pm$ desvio padrão (DP) e mediana (intervalo interquartil [IIQ]) para variáveis contínuas. Avaliamos a normalidade dos dados utilizando o teste de assimetria e curtose. As diferenças entre grupos de estudo foram avaliadas usando o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para dados categóricos, e o teste T foi utilizado para dados contínuos. Utilizamos o teste T para comparar as médias entre os grupos quando as variáveis estavam distribuídas normalmente, e um teste não paramétrico quando as mesmas não estavam distribuídas normalmente. O Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para examinar as diferenças para medidas categóricas. Avaliamos as relações entre a quimioterapia e a complexidade da DAC por meio de análise de regressão logística, ajustando as covariáveis relacionadas,

que incluíram: idade, gênero, IMC, tabagismo, histórico familiar de DACs, hipertensão, diabetes e hiperlipidemia. As razões de probabilidade (OR) e os intervalos de confiança [ICs] em 95% foram calculados. Todos os valores de p foram bicaudais, e o nível de significância estatística de 0,05 foi adotado. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SAS, versão 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, Carolina do Norte, EUA).

Resultados

Características dos pacientes

Incluímos no estudo 94 pacientes com câncer de pulmão prévio, que haviam sido submetidos à AGC no Hospital Geral Chinês do PLA, entre 2010 e 2017. Ao todo, foram incluídos 73 homens e 21 mulheres (M:F = 3,48). Dentre os participantes, oitenta e cinco foram diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas, e os outros 9 pacientes com câncer de pulmão de células pequenas. Trinta e seis pacientes tinham histórico de quimioterapia. Dentre os pacientes com quimioterapia, 28 pacientes receberam regimes à base de platina. A quimioterapia à base de platina, em combinação principalmente com gencitabina ou docetaxe (e outros agentes), foi utilizada em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas. Em pacientes com câncer de pulmão em células pequenas, foi utilizada uma combinação quimioterápica de compostos de platina e etoposido. Um paciente recebeu antraciclina (Farmorubicina) que reconhecidamente tem um efeito cardiotoxico. Cinco pacientes receberam inibidores da tirosina quinase. Três pacientes não possuíam informações detalhadas sobre os regimes de quimioterapia. Cinquenta e oito pacientes não receberam quimioterapia.

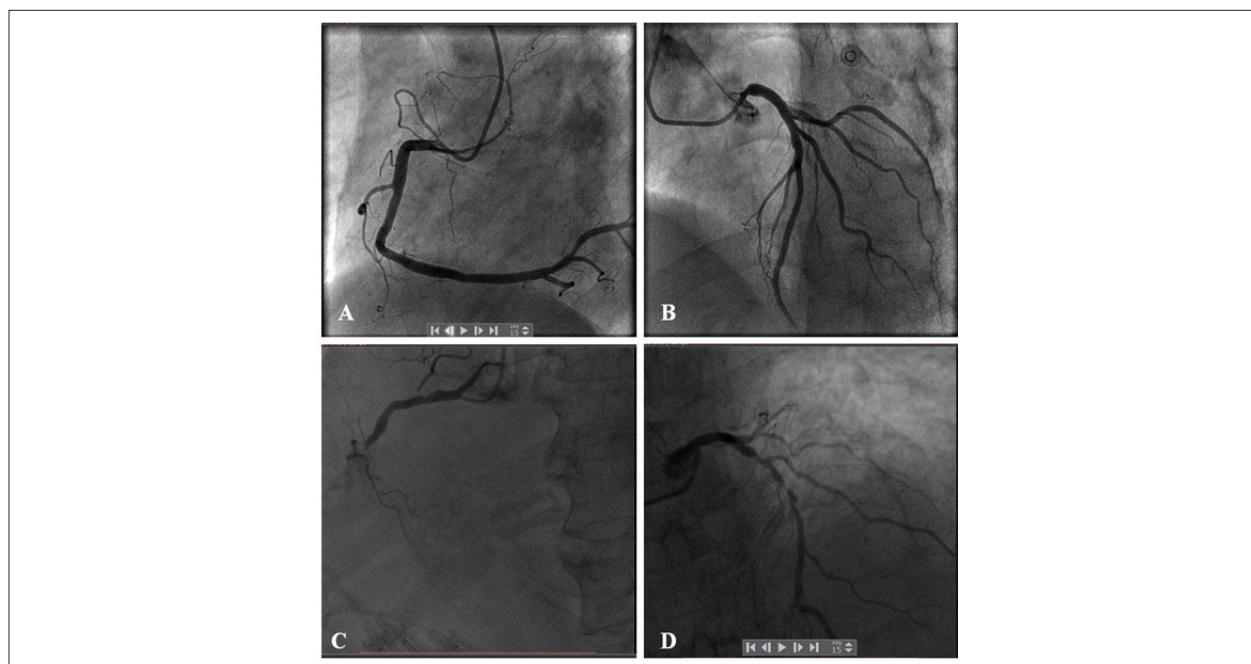


Figura 1 – SXscore da artéria coronária à AGC. AGCs representativas de um paciente com SXbaixo (SXscore = 2; A–B) e um paciente com SXalto (SXscore = 38; C–D).

Tabela 1 – Características dos pacientes estratificados por histórico de quimioterapia

Características	Grupo com quimioterapia (n = 36)	Grupo sem quimioterapia (n = 58)	Valor de p
Gênero			0,6257
Masculino	27 (75,00%)	46 (79,31%)	
Feminino	9 (25,00%)	12 (20,69%)	
Idade à AGC (anos)			0,077
<60	3 (8,33%)	13 (22,41%)	
≥60	33 (91,67%)	45 (77,59%)	
Tempo de intervalo entre o diagnóstico de câncer e a AGC (anos)			0,000
≤2	17 (47,22%)	48 (82,76%)	
>2	19 (52,78%)	10 (17,24%)	
Tipos de câncer de pulmão			0,081
Câncer de pulmão de células não pequenas	30 (83,33%)	55 (94,83%)	
Câncer de pulmão de células pequenas	6 (16,67%)	3 (5,17%)	
Regimes de quimioterapia			NA
Platina +	28 (77,78%)	--	
Inibidores de tirosina quinase apenas	5 (13,89%)	--	
Regimes não verificados	3(8,33%)	--	
Radioterapia			<0,0001
Não	19 (52,78%)	54 (93,10%)	
Sim	17 (47,22%)	4 (6,90%)	
IMC	24,81 ± 2,89	25,32 ± 2,79	0,3944
Hipertensão			0,2455
Não	12 (34,29%)	27 (46,55%)	
Sim	23 (65,71%)	31 (53,45%)	
Diabetes			0,9343
Não	28 (80,00%)	46 (80,70%)	
Sim	7 (20,00%)	11 (19,30%)	
Hiperlipidemia			0,5157
Não	29 (82,86%)	50 (87,72%)	
Sim	6 (17,14%)	7 (12,28%)	
Tabagismo			0,8938
Não	18 (51,43%)	29 (50,00%)	
Sim	17 (48,57%)	29 (50,00%)	
Consumo de álcool			0,1640
Não	45 (73,77%)	56 (62,92%)	
Sim	16 (26,23%)	33 (37,08%)	
Colesterol	4,15 ± 1,08	4,25 ± 1,10	0,6896
Trigliceríde	1,38 ± 0,71	1,49 ± 0,99	0,7905
Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade	2,58 ± 0,96	2,48 ± 0,88	0,6999
Colesterol de lipoproteínas de alta densidade	1,17 ± 0,34	1,33 ± 0,87	0,8345

AGC: angiografia coronária; IMC: índice de massa corporal.

Não foram observadas diferenças significativas em relação aos fatores de risco convencionais de DAC (hipertensão, hiperlipidemia, diabetes ou histórico de tabagismo) entre os grupos com quimioterapia e sem quimioterapia. No grupo com quimioterapia, mais pacientes receberam radioterapia do que no grupo sem quimioterapia ($p < 0,0001$). A variação do tempo de intervalo entre o diagnóstico de câncer e a CAG foi discrepante entre os dois grupos. As características dos pacientes estão listadas na Tabela 1.

Análise da associação entre a quimioterapia e o SXscoreALTO

Os pacientes que foram submetidos à quimioterapia desenvolveram DAC anatômica mais grave em relação àqueles que não foram submetidos à quimioterapia. O SXscore foi significativamente mais alto no grupo com quimioterapia em relação ao grupo sem quimioterapia (25,25, IIQ [4,50–30,00] versus 16,50, IIQ [5,00–22,00]; $p = 0,0195$). De acordo com a definição de graus do SXscore, o percentual do SXalto foi significativamente maior no grupo com quimioterapia do que no grupo sem quimioterapia (58,33% versus 25,86%; $p = 0,0016$). Os detalhes estão listados na Tabela 2.

A radioterapia é outro tratamento importante contra o câncer de pulmão. No nosso estudo, o SXscore foi mais alto no grupo com radioterapia do que no grupo sem radioterapia (22,00, IIQ [5,00–30,00] versus 19,00, IIQ [5,00–25,00]; $p = 0,3045$). O percentual do SXalto foi maior no grupo com radioterapia do que no grupo sem radioterapia (52,38% versus 34,25%; $p = 0,1319$). Entretanto, não houve diferenças significativas tanto para o SXscore quanto para a taxa do SXalto entre os grupos com radioterapia e sem radioterapia. Comparada com a radioterapia, a quimioterapia mostrou efeitos piores sobre as anomalias das artérias coronárias dentre os pacientes com câncer de pulmão. Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

A análise de regressão logística univariada mostrou que a quimioterapia aumentou significativamente a taxa do SXalto em 4,013 vezes (95% IC: 1,655–9,731). A OR da radioterapia para o SXalto foi 2,112 (95% IC: 0,790–5,646), o que não

mostrou significância estatística evidente. O tabagismo, como um fator de risco cardiovascular convencional, aumentou significativamente a taxa do SXalto em 3,182 vezes (95% IC: 1,327–7,628). A OR de outros fatores de risco cardiovasculares para o SXalto foram > 1 , mas não mostraram significância estatística evidente. Na análise de regressão logística multivariada, a quimioterapia aumentou o risco de DAC com anomalias anatômicas mais graves em 5,868 vezes (95% IC: 1,778–19,367). As ORs da radioterapia e do tabagismo para o SXalto foram 1,124 (95% IC: 0,286–4,416) e 3,035 (95% IC: 1,036–8,893), respectivamente. Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

Na regressão logística multivariada Stepwise ajustada para fatores de risco relacionados à DAC (idade, gênero, IMC, tabagismo, histórico familiar de DCVs, hipertensão, diabetes e hiperlipidemia), e para fatores de risco relacionados ao câncer de pulmão (histórico de radioterapia e quimioterapia), a quimioterapia como um todo e o tabagismo aumentaram significativamente a taxa do SXalto em 5,323 vezes (95% IC: 2,002–14,152) e 3,646 vezes (95% IC: 1,374–9,678), respectivamente. Além disso, detectamos que, no que diz respeito aos efeitos do regime à base de platina sobre a DAC anatômica, os resultados foram semelhantes, sendo que a OR do regime à base de platina foi 5,850 (95% IC: 2,027–16,879) e a OR do tabagismo foi 3,670 (95% IC: 1,303–10,339). Os resultados estão apresentados na Tabela 4.

Discussão

Até onde temos conhecimento, este estudo é o primeiro a demonstrar quantitativamente que a quimioterapia está relacionada com a complexidade anatômica e a gravidade da DAC dentre os pacientes com câncer de pulmão, usando o SXscore com base nos angiogramas coronários.

A terapia antineoplásica é frequentemente dificultada pelo desenvolvimento de complicações cardiovasculares, tais como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, hipertensão, tromboembolismo, prolongação do QT e bradicardia.²³ Até o momento, as doenças do coração induzidas por quimioterapia relatadas com mais frequência são a disfunção e a insuficiência

Tabela 2 – SXscore e graus do SXscore nos pacientes com câncer de pulmão estratificados por quimioterapia ou radioterapia

Variáveis	Variável estatística	Estratificação por quimioterapia			Estratificação por radioterapia		
		Grupo com quimioterapia (n = 36)	Grupo sem quimioterapia (n = 36)	Valor de p	Grupo com radioterapia	Grupo sem radioterapia	Valor de p
SXscore							0,3045
	Média ± DP	20,00 ± 12,70	14,96 ± 10,47	0,0195	18,67 ± 12,58	16,38 ± 11,31	
	Mediana	25,25	16,50		22,00	19,00	
	Q1–Q3	4,50–30,00	5,00–22,00		5,00–30,00	5,00–25,00	
	Mín–máx	0,00–38,00	0,00–38,00		1,00–35,50	0,00–38,00	
Grau do SXscore				0,0016			0,1319
SXbaixo (<22)	N (%)	15 (41,67%)	43 (74,14%)		10 (47,62%)	48 (65,75%)	
SXalto (≥22)	N (%)	21 (58,33%)	15 (25,86%)		11 (52,38%)	25 (34,25%)	

Tabela 3 – Análise de regressão logística pela gravidade anatômica da artéria coronária nos pacientes com câncer de pulmão

Variáveis	Modelo univariado		Modelo multivariado	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Idade (anos)		0,9427		0,642
<60	Ref		Ref	
≥60	1,042 (0,343–3,161)		0,723 (0,184–2,840)	
Gênero		0,1278		0,362
Feminino	Ref		Ref	
Masculino	2,326 (0,781–7,140)		1,856 (0,490–7,021)	
IMC		0,4538		0,428
<25	Ref		Ref	
≥25	1,376 (0,597–3,168)		1,528 (0,536–4,355)	
Tabagismo		0,0095		0,043
Não	Ref		Ref	
Sim	3,182 (1,327–7,628)		3,035 (1,036–8,893)	
Histórico familiar de DAC		0,2467		0,659
Não	Ref		Ref	
Sim	2,011 (0,617–6,563)		1,379 (0,331–5,754)	
Hipertensão		0,9667		0,748
Não	Ref		Ref	
Sim	1,018 (0,437–2,372)		1,180 (0,431–3,234)	
Diabetes tipo 2		0,5338		0,501
Não	Ref		Ref	
Sim	1,393 (0,491–3,953)		1,561 (0,426–5,721)	
Hiperlipidemia		0,9732		0,616
Não	Ref		Ref	
Sim	1,021 (0,306–3,410)		0,677 (0,147–3,118)	
Intervalo de tempo entre o diagnóstico de câncer e a ACG (anos)		0,2914		0,899
≤2	Ref		Ref	
>2	1,484 (0,609–3,617)		1,075 (0,350–3,301)	
Radioterapia		0,136		0,867
Não	Ref		Ref	
Sim	2,112 (0,790–5,646)		1,124 (0,286–4,416)	
Quimioterapia		0,0021		0,004
Não	Ref		Ref	
Sim	4,013 (1,655–9,731)		5,868 (1,778–19,367)	

IMC: índice de massa corpora; DAC: doença arterial coronariana; ACG: angiografia coronária.

cardíaca, conforme avaliado à ecocardiografia.^{1,24,25} Os eventos da artéria coronária relacionados à quimioterapia estão se tornando problemas clínicos importantes dentre a população com câncer submetidas à quimioterapia.⁵⁻⁷ Eventos agudos da artéria coronária que ocorreram logo após a administração de agentes quimioterápicos foram relatados.^{3,8} Haugnes et al.,²⁶ mostraram um risco 5,7 vezes maior de DAC, e um risco de infarto do miocárdio 3,1 vezes maior, nos regimes à base de

cisplatina, quando comparados com a cirurgia isolada, em um tempo médio de observação de 19 anos.²⁶ O presente estudo investigou a associação entre a quimioterapia e as anomalias anatômicas das artérias coronárias dentre pacientes com câncer de pulmão.

O câncer de pulmão é o câncer incidental mais comum e é a principal causa de morte por câncer.⁹ O estudo avaliou as anomalias anatômicas das artérias coronárias através do

Tabela 4 – Modelo de regressão logística multivariada Stepwise para gravidade anatômica da artéria coronária dentre pacientes com câncer de pulmão

Variáveis	OR	95% IC	Valor de p
Total de pacientes (n=94)			
Tabagismo	3,646	1,374-9,678	0,009
Quimioterapia	5,323	2,002-14,152	0,001
Pacientes, exceto com ITQ ou RNV (n=86)			
Tabagismo	3,670	1,303-10,339	0,14
Quimioterapia	5,850	2,027-16,879	0,007

ITQ: inibidores da tirosina-quinase; RNV: regimes não verificados.

SXscore e investigou a relação entre a quimioterapia e a complexidade anatômica da DAC dentre pacientes com câncer de pulmão. Os resultados mostraram que tanto a taxa do SXscore quanto a do SXalto foram significativamente maiores nos pacientes que foram submetidos à quimioterapia, quando comparados com pacientes que não foram. A análise de regressão logística multivariada Stepwise mostrou que o risco de CAD anatômica mais grave aumenta devido à quimioterapia como um todo em 5,323 vezes, e com os regimes à base de platina, em 5,850 vezes. Os resultados indicam que a quimioterapia está associada com a complexidade anatômica e a gravidade da DAC, o que pode, ao menos em parte, explicar a morbidade mais elevada a longo prazo da DAC associada à quimioterapia, inclusive o infarto do miocárdio.²⁶ Até onde sabemos, nenhum outro estudo semelhante de grande porte detectou quantitativamente a associação entre a quimioterapia e a gravidade e complexidade anatômica da DAC dentre pacientes com câncer de pulmão.

Embora a DAC associada à quimioterapia esteja se tornando uma questão emergente, o mecanismo subjacente da DAC associada à quimioterapia permanece desconhecido. Os eventos agudos da artéria coronária que ocorreram logo após a administração de agentes quimioterápicos foram decorrentes possivelmente de trombose aguda ou vasoespasmos.^{3,8} Nosso estudo indicou que os eventos coronários a longo prazo associados à quimioterapia podem ser decorrentes de anomalias anatômicas mais graves induzidas por agentes quimioterápicos. No presente estudo, cerca de 90% dos pacientes tinham câncer de pulmão em células não pequenas, e os outros pacientes tinham câncer de pulmão em células pequenas. A maioria dos regimes de quimioterapia dos pacientes do estudo envolvia mais de um agente quimioterápico, a maioria dos quais contém platina. A platina foi a base da quimioterapia para a maioria dos pacientes. Cinco pacientes receberam gefitinibe. No estudo, um paciente recebeu antraciclina, que é conhecida por seu efeito cardiotóxico. É razoável determinar que as células endoteliais desempenham um papel importante durante a patogênese da DAC anatômica crônica, e a lesão endotelial induzida por agentes quimioterápicos pode ser a causa central da DAC associada à quimioterapia. Cada paciente do estudo recebeu vários agentes quimioterápicos. Desse modo, foi difícil deduzir qual deles desempenhou o papel mais importante no desenvolvimento da DAC associada à quimioterapia. Já que a platina é o agente

mais utilizado, talvez ela seja um dos agentes mais importantes que precisam de estudos adicionais para ilustrar o mecanismo subjacente da DAC associada à quimioterapia.

A radioterapia desempenha um papel fundamental no tratamento do câncer de pulmão.²⁷ Estudos anteriores demonstraram o efeito da radiação sobre as doenças do coração.^{20,28-30} No presente estudo, ambos o SXscore e o percentual do SXalto foram mais altos no grupo com radioterapia do que no grupo sem radioterapia, mas não houve diferenças significativas entre os dois grupos. Na análise de regressão logística, a OR da radioterapia para o SXalto foi 2,112 (95% IC, 0,790–5,646), o que indica a probabilidade de a radioterapia aumentar a complexidade das artérias coronárias. Porém, os resultados não mostraram diferenças significantes. Os dados ambíguos podem ser o resultado da menor amostra de pacientes que receberam radioterapia dentre a população estudada. Com base nos resultados já mencionados, talvez possamos afirmar que a quimioterapia pode desempenhar um papel mais importante do que se pensa atualmente no que diz respeito à DAC. Entretanto, nós não podemos afirmar que a quimioterapia é pior que a radiografia em termos de DAC, principalmente devido à pequena amostra, sem dados individuais suficientes para cada agente quimioterápico. Acreditamos que os resultados são interessantes e merecem estudos futuros.

A doença cardíaca que se manifesta após o câncer pode ser decorrente de vários mecanismos: riscos cardiovasculares compartilhados entre o câncer e a doença cardiovascular, estados inflamatórios associados com malignidades e/ou efeitos cardiotóxicos do tratamento do câncer. A idade, o gênero, o uso de tabaco, o histórico familiar de DAC, a hipertensão, o diabetes tipo 2 e a hiperlipidemia são fatores de risco bastante conhecidos de DAC.³¹⁻³⁵ O tabagismo é um fator de risco bem conhecido e comum tanto de DAC quanto de câncer de pulmão. No nosso estudo, metade dos pacientes com câncer de pulmão eram tabagistas, o que é consistente com os dados nacionais, mostrando que cerca de 57% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão são fumantes ou ex-fumantes.³⁶ No nosso estudo, outros fatores de risco cardiovascular também aumentaram a gravidade da DAC, mas aqueles fatores de risco não demonstraram significância estatística evidente para o aumento do SXscore. Por outro lado, o tabagismo mostrou mais efeitos significativos sobre o aumento do risco para SXalto em 3.646 vezes.

Além disso, o tempo de duração do câncer de pulmão pode desempenhar um papel na progressão da DAC. No estudo, coletamos dados do tempo de intervalo entre o diagnóstico do câncer e a AGC. Embora o tempo de intervalo entre o diagnóstico do câncer e a AGC tenha sido discrepante entre os dois grupos (possivelmente por se tratar de um estudo retrospectivo de pequeno porte), o modelo logístico multivariado com ajuste adicional para a variável tempo de intervalo ainda mostrou diferenças significativas na gravidade da DAC entre os pacientes com quimioterapia e aqueles sem quimioterapia.

Nosso estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo unicêntrico com uma amostra pequena, realizado com uma população específica de pacientes que haviam tido câncer de pulmão e necessitado de AGC devido à suspeita de DAC grave. Um número menor de pacientes recebeu radioterapia. Dentre os 94 pacientes do estudo, 21 pacientes costumavam receber radioterapia. Em particular, apenas 4 pacientes (6,9%) tinham histórico de radioterapia no grupo sem quimioterapia. Os resultados da amostra da população de pacientes, por ser pequena e específica, podem ser desviantes. Em segundo lugar, este foi um estudo retrospectivo, que pode carecer de algumas informações valiosas acerca dos pacientes. Seria útil saber o estágio do câncer de pulmão na apresentação inicial. Aqueles que receberam quimioterapia podem ter tido uma doença mais avançada e, conseqüentemente, mais inflamação, por um período mais longo de tempo, o que pode causar aterosclerose e contribuir para os resultados observados neste estudo. Entretanto, nós não recebemos dados tão amplos sobre os pacientes. Em terceiro lugar, nós não investigamos se o Sxscore estava associado com eventos cardiovasculares a longo prazo nos pacientes do estudo. Estudos clínicos adicionais prospectivos e em larga escala podem ser necessários para verificar o efeito da quimioterapia sobre a anomalia anatômica da DAC e o mecanismo subjacente da DAC associada à quimioterapia.

Conclusões

Em resumo, o presente estudo demonstra que a quimioterapia está associada à gravidade e complexidade anatômica da DAC a longo prazo. Os resultados podem explicar em parte o fato de pacientes com câncer e histórico de quimioterapia apresentarem um risco mais elevado de eventos da artéria coronária, quando comparados com pacientes sem histórico de quimioterapia. Entretanto, devido às limitações, um estudo prospectivo de larga escala, bem como pesquisas futuras fisiopatológicas e moleculares, serão necessários para melhor ilustrar a associação entre a quimioterapia e a DAC, e o mecanismo subjacente da CAD associada à quimioterapia.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo National Natural Science Foundation of China, número 81770237.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Qian Yang pela Chinese PLA general hospital.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chen Y, Hu S; Obtenção de dados: Yang Q, Gao H, Zhang M, Jing J, Zhu P; Análise e interpretação dos dados: Yang Q, Gao H, Zhang J, Zhou H, Hu S; Análise estatística: Zhang J, Zhou H, Hu S; Obtenção de financiamento: Hu S; Redação do manuscrito: Zhang J, Hu S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yang Q, Chen Y, Hu S.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Chinese PLA General Hospital sob o número de protocolo 52019-223-02. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309-25.
2. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-66.
3. Zerna C, Guenther M, Folprecht G, Puetz V. Acute ischaemic stroke and myocardial infarction after chemotherapy with vinorelbine for non-small cell lung cancer: a case report. *J Chemother*. 2017;29(1):49-53.
4. Suh KJ, Lee JY, Shin DY, Koh Y, Bang SM, Yoon SS, et al. Analysis of adverse events associated with dasatinib and nilotinib treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients outside clinical trials. *Int J Hematol*. 2017;106(2):229-39.
5. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2536-51.
6. Bertolini A, Flumanò M, Fusco O, Muffatti A, Scarinci A, Pontiggia G, et al. Acute cardiotoxicity during capecitabine treatment: a case report. *Tumori*. 2001;87(3):200-6.
7. Shoemaker L, Arora U, Rocha Lima C. 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Cancer Control*. 2004;11(1):46-9.
8. Rao AS, Kumar R, Narayanan GS. A rare case of cisplatin-induced acute myocardial infarction in a patient receiving chemoradiation for lung cancer. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(4):983-5.
9. Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(2):115-32.
10. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359-67.
11. Du L, Morgensztern D. Chemotherapy for Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer J*. 2015;21(5):366-70.

12. Roy A, Khanna N, Senguttuvan NB. Rituximab-vincristine chemotherapy-induced acute anterior wall myocardial infarction with cardiogenic shock. *Tex Heart Inst J*. 2014;41(1):80-2.
13. van Gaal WJ, Ponnuthurai FA, Selvanayagam J, Testa L, Porto I, Neubauer S, et al. The Syntax score predicts peri-procedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2009;135(1):60-5.
14. Ellis SG, Roubin GS, King SB, 3rd, Douglas JS, Jr, Weintraub WS, Thomas RG, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation*. 1988;77(2):372-9.
15. Ekici B, Kutuk U, Alhan A, Tore HF. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol Pol*. 2015;73(7):533-8.
16. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
17. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C, de Vries T, Morel MA, van Es GA, et al. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):272-7.
18. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35.
19. Girasis C, Garg S, Raber L, Sarno G, Morel MA, Garcia-Garcia HM, et al. SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a substudy of SIRolimus-eluting stent compared with pacliTAXel-eluting stent for coronary revascularization (SIRTAX) trial. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3115-27.
20. Hu S, Gao H, Zhang J, Han X, Yang Q, Zhang J, et al. Association between Radiotherapy and Anatomic Severity of Coronary Artery Disease: A Propensity Score Matching Comparison Among Adult-Onset Thoracic Cancer Survivors. *Cardiology*. 2018;140(4):239-46.
21. Reed GW, Rossi JE, Masri A, Griffin BP, Ellis SG, Kapadia SR, et al. Angiographic predictors of adverse outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with radiation associated coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94(3):E104-E110.
22. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
23. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31.
24. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, Zhang Y, Niu J, Elting L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4222-8.
25. Giza DE, Iliescu G, Hassan S, Marmagkiolis K, Iliescu C. Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(6):39.
26. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4649-57.
27. Rossi A, Tay R, Chiramel J, Prelaj A, Califano R. Current and future therapeutic approaches for the treatment of small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(5):473-86.
28. Hu S, Chen Y, Li L, Chen J, Wu B, Zhou X, et al. Effects of adenovirus-mediated delivery of the human hepatocyte growth factor gene in experimental radiation-induced heart disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(5):1537-44.
29. Kupeli S, Hazirolan T, Varan A, Akata D, Alehan D, Hayran M, et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1025-30.
30. van Rosendaal AR, Daniels LA, Dimitriu-Leen AC, Smit JM, van Rosendaal PJ, Schali J, et al. Different manifestation of irradiation induced coronary artery disease detected with coronary computed tomography compared with matched non-irradiated controls. *Radiother Oncol*. 2017;125(1):55-61.
31. Brezinka V, Padmos I. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J*. 1994;15(11):1571-84.
32. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):56-64.
33. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355(8):763-78.
34. Barthelemy O, Jacqueminet S, Rouzet F, Isnard R, Bouzamondo A, Le Guludec D, et al. Intensive cardiovascular risk factors therapy and prevalence of silent myocardial ischaemia in patients with type 2 diabetes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(9):539-46.
35. Jaumdally JR, Lip GY, Varma C. Traditional risk factors for coronary atherosclerosis in Indo Asians: the need for a reappraisal. *Curr Pharm Des*. 2006;12(13):1611-21.
36. Li Y, Shi J, Yu S, Wang L, Liu J, Ren J, et al. Effect of socioeconomic status on stage at diagnosis of lung cancer in a hospital-based multicenter retrospective clinical epidemiological study in China, 2005-2014. *Cancer Med*. 2017;6(10):2440-2452.



Avaliação da Gravidade da Doença Arterial Coronariana em Pacientes Tratados com Quimioterapia: A Necessidade Adicional da Cardio-Oncologia

Evaluating the Severity of Coronary Artery Disease in Patients Treated with Chemotherapy: The Further Need for Cardio-Oncology

Matthew E. Harinstein¹ 

Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh Medical Center,¹ Pittsburgh, PA- EUA

Minieditorial referente ao artigo: Doença Arterial Coronariana Anatômica Associada à Quimioterapia em Pacientes com Câncer de Pulmão
Avaliada pelo Escore Angiográfico SYNTAX

A toxicidade cardiovascular relacionada às terapias contra o câncer é reconhecida há anos.¹ O número e os tipos de toxicidade aumentaram rapidamente devido a vários fatores, incluindo terapias novas e aperfeiçoadas e regimes de tratamento que resultaram em maior sobrevida para os pacientes. Essa é a base para o crescente campo da cardio-oncologia, para ajudar a identificar cardiotoxicidade e cujo objetivo é minimizar os resultados adversos.

Estudos sobre cardiomiopatias relacionadas às antraciclina, geralmente irreversíveis, e trastuzumabe, tipicamente reversíveis, bem como as cardiotoxicidades reconhecidas mais recentemente, incluindo miocardite relacionada a inibidores de *checkpoint* imune, fizeram a avaliação da doença cardíaca concomitante crucial no tratamento de pacientes em tratamento para câncer.^{1,2} A doença arterial coronariana (DAC) também é uma consequência de terapias contra o câncer e eventos coronarianos adversos, como infarto do miocárdio e trombose, podem complicar o tratamento e ter um desfecho desfavorável. Assim, uma maior compreensão dos efeitos adversos de terapias específicas é crucial para avaliar o estado clínico dos pacientes e tomar decisões sobre estratégias de tratamento, a fim de maximizar os resultados gerais, tanto oncológicos quanto cardíacos. A DAC tem sido associada à radioterapia,^{3,4} e o risco e a gravidade anatômica da DAC relacionados ao tratamento com radioterapia já foram descritos.^{5,6} Em um estudo com 152 sobreviventes de câncer torácico submetidos à radioterapia, os investigadores observaram que os pacientes do estudo tinham escores SYNTAX mais altos e corriam maior risco de desenvolver DAC anatomicamente grave, independente da quimioterapia.⁶ Embora se saiba que a DAC está presente em pacientes tratados com quimioterapia, independentemente da radioterapia, a associação entre a gravidade anatômica da

DAC e a quimioterapia é menos conhecida.

Sabe-se que as síndromes coronárias agudas, incluindo trombose coronariana, infarto do miocárdio, angina e vasoespasm, são complicações causadas por vários agentes quimioterápicos, o que afeta os resultados em curto e longo prazo.⁷ Os fatores de risco cardiovascular tradicionais, incluindo hipertensão, diabetes mellitus e tabagismo, estão presente em pacientes com câncer e tem sido sugerido que a DAC preexistente aumenta o risco de desenvolver DAC relacionada ao tratamento.⁸ Apesar da eficácia dos agentes quimioterápicos contra o câncer, os mecanismos potenciais que levam a eventos cardiovasculares indesejados incluem disfunção endotelial, agregação plaquetária, níveis reduzidos de óxido nítrico, níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio e vasoespasm.⁹ No entanto, o efeito que diferentes agentes quimioterápicos têm em relação à a gravidade anatômica e a complexidade da DAC podem ajudar ainda mais a estratificar os pacientes submetidos à quimioterapia, a fim de determinar quem pode estar em risco de eventos cardíacos adversos e / ou quem deve ter alterações no tratamento considerado.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Yang et al.¹⁰ investigaram a associação entre quimioterapia e anormalidades anatômicas ateroscleróticas das artérias coronárias, com base na angiografia coronariana, em pacientes tratados por câncer de pulmão.¹⁰ O grupo de estudo transversal retrospectivo incluiu 94 pacientes, 36 dos quais foram submetidos à quimioterapia e os demais, não. Note-se que quase metade daqueles submetidos à quimioterapia também receberam radioterapia, enquanto apenas 7% daqueles que não foram submetidos à quimioterapia receberam radiação. Os autores descobriram que a gravidade da DAC, avaliada pelo escore SYNTAX, foi maior no grupo de quimioterapia comparado ao grupo de não-quimioterapia. Após análises univariadas e multivariadas, eles determinaram que a quimioterapia aumentou o risco de um escore SYNTAX alto e a quimioterapia aumentou o risco de DAC anatômica mais grave em 5,333 vezes.

Os pacientes da coorte exibiam fatores de risco tradicionais de DAC, incluindo idade avançada, hipertensão e tabagismo; entretanto, apenas metade fumava e aproximadamente 20% tinha diabetes mellitus. Não houve diferenças demográficas significativas entre os grupos de quimioterapia e não-quimioterapia. É importante ressaltar que os autores relataram os tipos de regimes de quimioterapia que os pacientes receberam. As quimioterapias à base de platina têm sido associadas a um

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana/quimioterapia; Neoplasias; Cardiotoxicidade; Taxa de Sobrevida; Infarto do Miocárdio/complicações; Trombose/complicações.

Correspondência: Matthew E. Harinstein •

UPMC Heart and Vascular Institute - South Tower 3F, E352.2, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15213
E-mail: harinsteinme@upmc.edu

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200408>

risco em longo prazo 1,5 a 7 vezes maior de DAC e infarto do miocárdio; entretanto, a complexidade da DAC não está bem descrita.⁷ Na população estudada por Yang et al.,¹⁰ aproximadamente 78% dos pacientes receberam regimes de tratamento à base de platina. Eles observaram um risco ainda maior de DAC anatômica mais grave nesse grupo. Os autores concluem que a quimioterapia está associada à complexidade e gravidade anatômica da DAC e postulam que ela pode ser parcialmente responsável pelo maior risco de DAC em pacientes com câncer de pulmão. É importante observar que, embora o manejo médico deva ser a primeira estratégia de tratamento empregada no tratamento da DAC, as terapias invasivas não são proibitivas, apesar da presença de várias comorbidades.

Apesar da presença de coagulopatias e trombocitopenia, as quais podem estar presentes em pacientes que recebem quimioterapia, as mesmas não devem ser consideradas contraindicações para terapias coronárias invasivas. Demonstrou-se que a intervenção coronária percutânea (ICP) pode ser realizada com segurança em pacientes com contagem de plaquetas superior a 30.000/mL após o acesso por micropuntura e realização de cuidadosa hemostasia.¹¹ Desse modo, em pacientes com DAC obstrutiva que apresentam falha da terapia médica, uma estratégia de tratamento com ICP com colocação de stent farmacológico, com o menor tempo necessário de terapia antiplaquetária dupla, ainda deve ser considerada.¹²

As limitações do estudo são adequadamente descritas pelos pesquisadores. A amostra era pequena, e este foi um estudo retrospectivo de centro único, realizado em uma população específica de pacientes que tinha câncer de pulmão e foram submetidos à angiografia coronariana por suspeita de DAC. Um número menor de pacientes recebeu radioterapia no grupo não-quimioterápico. Metade dos pacientes no grupo de

quimioterapia também recebeu radioterapia, potencialmente amplificando o efeito nas artérias coronárias. Como observado, seria útil saber o estágio do câncer de pulmão na apresentação inicial, uma vez que aqueles que receberam quimioterapia poderiam ter uma doença mais avançada e, consequentemente, mais inflamação por um período de tempo mais longo, o que pode promover a aterosclerose e contribuir para os resultados observados. Além disso, a correlação entre a gravidade anatômica da DAC e os eventos cardiovasculares clínicos em longo prazo não foi avaliada. A futura avaliação dos desfechos é importante para determinar se a presença de DAC mais complexa prediz um pior prognóstico nesse grupo de pacientes. Assim, entender não apenas a associação, mas também o efeito da quimioterapia na gravidade anatômica da DAC é importante ao planejar e monitorar a estratégia de tratamento de um paciente.

Yang et al.¹⁰ deram o próximo passo para entender a importância da DAC em pacientes tratados com quimioterapia, ao avaliar a gravidade e a complexidade da DAC. Isso destaca a crescente necessidade do campo da cardio-oncologia de investigar os efeitos e desfechos cardiovasculares em pacientes que têm e são tratados por câncer.

Com o objetivo de minimizar os eventos cardíacos imprevistos, investigações adicionais sobre este tópico, avaliando as muitas classes de agentes quimioterápicos e diferentes tipos de câncer são importantes para nossa compreensão de como tratar melhor os pacientes e prevenir eventos cardiovasculares adversos. O monitoramento dos resultados clínicos e a avaliação da DAC em futuros estudos clínicos prospectivos são necessários para validar o efeito da quimioterapia na gravidade anatômica e nos mecanismos subjacentes da DAC em pacientes tratados por câncer.

Referências

1. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1457-67.
2. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):e447-e58.
3. Filoipei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease. *Cardiol Rev*. 2012;20(4):184-8.
4. Halle M, Gabrielsen A, Paulsson-Berne C, Gahm C, Agardh HE, Farnebo F, et al. Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(12):1227-36.
5. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2319-28.
6. Hu S, Gao H, Zhang J, Han X, Yang Q, Zhang J, et al. Association between radiotherapy and anatomic severity of coronary artery disease: a propensity score matching comparison among adult-onset thoracic cancer survivors. *Cardiology*. 2018;140(4):239-46.
7. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilengiroglu M, Charitakis K, et al. SCAI Expert consensus statement: evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(5):E202-23.
8. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
9. Hassan SA, Palaskas N, Kim P, Iliescu C, Lopez-Mattei J, Mouhayar E, et al. Chemotherapeutic agents and the risk of ischemia and arterial thrombosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(2):10.
10. Yang Q, Chen Y, Gao H, Zhang J, Zhang J, Zhang M, et al. Chemotherapy-related anatomical coronary-artery disease in lung cancer patients evaluated by coronary-angiography SYNTAX score. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(6):1004-1012.
11. Iliescu C, Durand JB, Kroll M. Cardiovascular interventions in thrombocytopenic cancer patients. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):259-60.
12. Giza DE, Marmagkiolis K, Mouhayar E, Durand JB, Iliescu C. management of CAD in patients with active cancer: the interventional cardiologists' perspective. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(6):56.



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

Ablação Por Cateter Sem Uso de Fluoroscopia Para Tratamento de Fibrilação Atrial e Arritmias Atriais: Eficácia e Segurança

Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation and Supraventricular Arrhythmias Without Fluoroscopy Use: Acute Efficacy and Safety

Eduardo B. Saad,¹ Charles Slater,¹ Luiz Antonio Oliveira Inácio Jr.,¹ Gustavo Vignoli dos Santos,¹ Lucas Carvalho Dias,¹ Luiz Eduardo Montenegro Camanho¹

Hospital Pró-Cardíaco - Serviço de Arritmias e Estimulação Cardíaca Artificial,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: O uso da radiação ionizante em procedimentos médicos está associado a riscos significativos à saúde dos pacientes e da equipe de saúde.

Objetivos: Avaliar a segurança e a eficácia aguda da ablação por cateter para tratamento da fibrilação atrial (FA) e arritmias supraventriculares (SVTs), utilizando uma abordagem exclusivamente não fluoroscópica, guiada por eco intracardiaco (ICE) e mapeamento 3D.

Métodos: 95 pts (idade média 60 ± 18 anos, 61% do sexo masculino) programados para ablação de FA (69 pts, 45 FA paroxística e 24 FA persistente) ou SVTs (26 pts – 14 reentrada nodal, 6 Wolf-Parkinson-White [WPW], 5 flutter atrial direito [AD], 1 taquicardia atrial). Nove pacientes (9,5%) tinham marcapasso definitivo ou dispositivos de ressincronização com desfibrilador. Dois sistemas de mapeamento eletroanatômico foram utilizados – CARTO (65%) e NAVx (35%), bem como cateteres de ICE disponíveis – Acunav e ViewFlex.

Resultados: O isolamento das veias pulmonares (VPs), bem como todos os outros alvos que precisavam de ablação em ambos os átrios, foram alcançados e adequadamente visualizados. Não foram observados derrames pericárdicos, complicações trombóticas ou outras intercorrências nesta série. Punções transseptais difíceis (19 pacientes – 20%) foram realizadas sem fluoroscopia em todos os casos. Não foi utilizada fluoroscopia de backup, e nenhum vestuário de chumbo foi necessário. Avaliações detalhadas dos marcapassos após o procedimento não mostraram nenhum dano aos eletrodos, deslocamentos ou mudanças de limiar.

Conclusões: Uma estratégia de ablação por cateter sem uso de radiação para FA e outras arritmias atriais é segura e eficaz quando guiada pela utilização adequada do ICE e do mapeamento 3D. Diversos sítios em ambos os átrios podem ser alcançados e adequadamente ablacionados sem a necessidade de fluoroscopia de backup. Não foram observadas complicações. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):1015-1026)

Palavras-chave: Arritmias Cardíacas; Fibrilação Atrial; Ablação por Cateter; Fluoroscopia; Radiação; Eficácia; Segurança.

Abstract

Background: The use of ionizing radiation in medical procedures is associated with significant health risks for patients and the health care team.

Objectives: Evaluate the safety and acute efficacy of ablation for atrial fibrillation (AF) and supraventricular arrhythmias (SVTs) using an exclusively non-fluoroscopic approach guided by intracardiac echo (ICE) and 3D-mapping.

Methods: 95 pts (mean age 60 ± 18 years, 61% male) scheduled for AF Ablation (69 pts, 45 paroxysmal AF and 24 persistent AF) or non-AF SVT (26 pts – 14 AV node reentry, 6 WPW, 5 right atrial (RA) flutters, 1 atrial tachycardia) underwent zero fluoro procedures. Nine patients (9.5%) had permanent pacemakers or defibrillator resynchronization (CRT-D) devices. Both CARTO (65%) and NAVx (35%) mapping systems were used, as well as Acunav and ViewFlex ICE catheters.

Results: Pulmonary vein isolation (PVI), as well as all other targets that needed ablation in both atria were reached and adequately visualized. No pericardial effusions, thrombotic complications or other difficulties were seen in these series. Difficult transseptal puncture (19 patients - 20%) was managed without fluoroscopy in all cases. No backup fluoroscopy was used, and no lead apparel was needed. Pacemaker interrogations after the procedure did not show any lead damage, dislocation, or threshold changes.

Conclusions: A radiation-free (fluoroless) catheter ablation strategy for AF and other atrial arrhythmias is acutely safe and effective when guided by adequate ICE and 3D-mapping utilization. Multiple different bi-atrial sites were reached and adequately ablated without the need for backup fluoroscopy. No complications were seen. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):1015-1026)

Keywords: Arrhythmias, Cardiac; Atrial, Fibrillation; Catheter Ablation; Fluoroscopy; radiation; Efficacy; Safety.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Eduardo B. Saad •

Hospital Pró-Cardíaco - Serviço de Arritmias e Estimulação Cardíaca Artificial - Rua General Polidoro, 192. CEP 22280-003, Botafogo, RJ – Brasil
E-mail: eduardobsaad@hotmail.com

Artigo recebido em 05/02/2020, revisado em 30/03/2020, aceito em 08/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200096>

Introdução

A ablação por cateter é atualmente o método mais eficaz para o tratamento da fibrilação atrial (FA),^{1,2} flutter atrial e taquicardias supraventriculares (SVTs). É amplamente realizado em vários centros ao redor do mundo, dada a crescente prevalência de FA na população e a modesta resposta a medicamentos antiarrítmicos.

Como acontece com a maioria dos procedimentos cardíacos percutâneos, a fluoroscopia tem sido a modalidade primária de imagem para manipular cateteres no espaço vascular e câmaras cardíacas. No entanto, a radiação ionizante tem múltiplos efeitos deletérios tanto para os pacientes quanto para a equipe de saúde envolvida.³⁻⁶ Esses efeitos são cumulativos, e todos estamos continuamente expostos devido ao uso frequente em métodos de imagem com fins diagnósticos terapêuticos.⁷

Neste cenário, o princípio **ALARA** (**A**s **L**ow **A**s **R**easonably **A**chievable) foi proposto para ajustar o uso de radiação ao mínimo necessário para atender aos objetivos.³ Nos últimos anos, vários avanços foram obtidos para reduzir a exposição à radiação durante os procedimentos de ablação por cateter, incluindo a redução do tempo de exposição e das doses de fluoroscopia,^{8,9} melhores métodos de barreira, e, especialmente, o uso crescente de outras modalidades de imagem não fluoroscópica – sistemas eletroanatômicos 3D (EA) e ecocardiografia intracardíaca (ICE).

Estas ferramentas de redução de fluoroscopia têm sido cada vez mais utilizadas no laboratório de eletrofisiologia ao longo dos anos, de tal forma que se tornou possível usá-las para orientar todo o procedimento de ablação e, assim, evitar o uso de raios-X¹⁰ inteiramente. Relatadas pela primeira vez há cerca de 10 anos,¹¹⁻¹³ estas técnicas “zero-fluoro” estão ganhando popularidade na comunidade eletrofisiológica, pois podem ser tão seguras e eficazes quanto as orientadas pela fluoroscopia.¹⁴⁻¹⁶

Objetivos

O objetivo deste estudo foi demonstrar a viabilidade e segurança da ablação por cateter para tratamento da FA, flutter atrial e outras taquicardias supraventriculares, sem o uso de fluoroscopia, utilizando exclusivamente o mapeamento eletroanatômico e o ecocardiograma intracardíaco ecocardiografia, em uma série de 95 pacientes consecutivos.

Métodos

Descrição da técnica

Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral e os acessos venosos profundos foram guiados por ultrassom, de acordo com a necessidade específica do procedimento; usualmente, consistiu em duas ou três punções na veia femoral direita, uma punção na veia femoral esquerda (para o cateter ICE), e uma na veia jugular punção interna (em casos de fibrilação atrial, para colocação de cateter duodecapolar no seio coronário [SC]). O monitoramento durante o procedimento incluiu

eletrocardiograma de 12 derivações e adesivos cutâneos de mapeamento EA (Ensite NavX – St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA ou CARTO 3 – Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA)

Navegação através do espaço intravascular

A partir da veia femoral esquerda, um cateter ICE (ViewFlex Xtra – Abbott ou Acunav – Biosense Webster) foi avançado para o átrio direito (RA), guiado pela visualização de “espaços livres de eco” no sistema vascular.

O cateter ICE foi avançado através da veia ilíaca esquerda, mantendo um “espaço livre de eco” próximo do campo proximal de imagem do ultrassom (representando uma ausência de contato tecidual na ponta do cateter ICE). Essa técnica permite ao operador discriminar entre o avanço livre através do lúmen vascular e uma resistência ao avanço pela parede vascular quando esse padrão de imagem não é obtido.

Quando o caminho até a veia cava inferior não era tão claro ou tortuoso, a técnica de seguir um fio-guia no lúmen vascular, usando guias longas inseridas através da veia femoral esquerda, permitiu avançar o cateter ICE seguindo a imagem da guia no lúmen. É de particular valor em pacientes com veias ilíacas finas, onde o “espaço livre de eco” pode não ser muito claro.

Ao chegar à veia cava inferior, é possível apreciar a junção cavo-atrial onde, ao nível do fígado, uma imagem parenquimatosa com as veias intra-hepáticas é visualizada. Neste momento, é essencial identificar e evitar a progressão inadvertida do cateter ICE através das veias hepáticas e direcioná-lo corretamente para o átrio direito (AD), o que pode ser feito com suave deflexão anterior. Uma vez no AD, todas as visualizações “padrão” podem ser obtidas usando a técnica convencional de torque no sentido horário ou anti-horário a partir da “home view”. O cateter é então prolapsado para ventrículo direito usando deflexão anterior, mantendo a válvula tricúspide visível, e imagens do espaço pericárdico são obtidas para excluir qualquer derrame pericárdico de base. De volta ao AD, uma deflexão posterior com um torque suave no sentido horário permite uma visão longitudinal da veia cava superior (VCS). Essa visão permite a visualização adequada de cateteres provenientes de cavas (superior e inferior) e é também a visão padrão para monitorar o avanço das guias e bainhas transeptais (figura 1).

Um longo fio-guia foi, então, inserido através da veia femoral direita e a progressão suave para o VCS foi confirmada pelo ICE. É possível visualizar o apêndice atrial direito perto do óstio da VCS, e o posicionamento inadvertido do fio-guia nessa estrutura pode, então, ser evitado. Uma longa bainha transeptal foi avançada sobre a guia e colocada na VCS (usando ICE, pode-se ver a bainha “cobrindo” o fio-guia, enquanto a parte distal do fio-guia permanece brilhante).

Quando os cateteres multipolares são inseridos através das veias femorais, usando bainhas curtas, é possível ver o avanço do cateter por mapeamento EA e pelo ICE, até que potenciais elétricos apareçam nos polos distais, confirmando a “chegada” no AD.

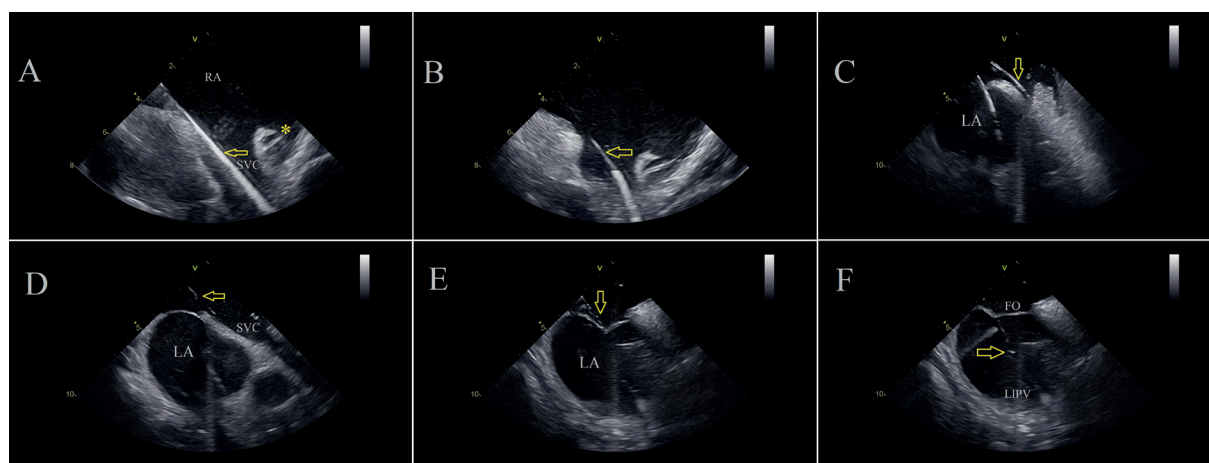


Figura 1 – Sequência de imagens do ICE mostrando os passos para a realização das duas punções transseptais “zero-fluoro”. A) Um fio-guia (seta) é avançado até a veia cava superior (SVC); na imagem, o átrio direito (RA) também é visualizado, bem como o apêndice atrial direito (*), confirmando o posicionamento correto da guia. B) Uma longa bainha transseptal (seta) é avançada sobre a guia para a veia cava superior, apagando o brilho da guia à medida que é avançada. C) O conjunto bainha transseptal com a agulha (seta) na cava superior será, subseqüentemente, recuado até a fossa oval. O átrio esquerdo (LA) é visualizado, bem como outro acesso transseptal que já foi realizado previamente. D) Bainha + agulha (seta) sendo recuada ao longo do septo em seu caminho para a fossa oval. E) Bainha + agulha fazendo tenda na fossa oval (seta), confirmando posicionamento adequado para perfurar o septo e acessar o átrio esquerdo (LA). F) Punção da fossa oval (FO) e posicionamento da agulha visualizado na cavidade atrial esquerda (seta). A punção transseptal é realizada na porção posterior do septo, confirmada pela visualização da veia pulmonar inferior esquerda (LIPV) no plano do feixe de ultrassom.

Posicionamento dos cateteres

Quando o sistema CARTO foi utilizado, um cateter de ablação irrigado com sensor de força de contato foi avançado guiado pela visualização de EA e ICE, e um mapa atrial direito limitado foi construído, criando assim uma matriz (permitindo que os outros cateteres sejam visualizados em mapas EA), e delineando a anatomia septo e SC (vídeo 1). Essa etapa não é necessária com o sistema NAVx, com o qual qualquer cateter pode ser visualizado sem necessidade de construção de matriz. O SC foi, então, canulado com o cateter multipolar, também sob visualização pelo mapa EA e ICE (O ICE mostra claramente a porção proximal do SC e seu óstio, assim como a entrada do cateter). A progressão desses cateteres multipolares foi monitorada e confirmada usando mapeamento EA (se o cateter vem da veia femoral, a anatomia da cava veia inferior é criada) ou pelo ICE (se o cateter vem da veia jugular interna, pode ser claramente avançando na VCS). Quando o cateter duodecapolar foi usado, os 10 polos distais foram colocados no SC e os polos proximais no AD. Um cateter quadripolar foi colocado no ventrículo direito usando a mesma técnica.

Pacientes com FA

Nos casos de FA, uma vez criada uma geometria rápida do AD (sistema CARTO apenas), dois fios-guia foram inseridos na SVC e o posicionamento adequado confirmado pelo ICE. Duas longas bainhas transseptais (curva fixa e deflectível) foram avançadas sobre o fio até a VCS. É importante ressaltar que a heparina foi dada assim que os acessos venosos foram obtidos, antes de qualquer inserção de cateter, visando um TCA > 350s. Estes níveis eram mantidos até o final da instrumentação do átrio esquerdo através de infusão contínua de heparina e novos bolus, quando necessário.

Duas punções transseptais foram realizadas separadamente e guiadas continuamente pelo ICE, descendo até o septo a partir da VCS (figura 1 e vídeo 2). Após cada perfuração septal, um fio-guia foi avançado para a veia pulmonar superior esquerda (PV), permitindo assim o posicionamento seguro das bainhas sobre a guia na cavidade atrial esquerda (LA). O cateter de ablação e um cateter de mapeamento multipolar foram então posicionados nas VPs. Todas essas etapas foram claramente visualizadas no ICE, que também poderia ser colocado na própria cavidade atrial esquerda através de um dos acessos transseptais para uma visualização de altíssima definição (feita nos últimos 15 casos desta série). Foi colocado também um cateter esofágico multipolar (para monitorar a temperatura durante aplicações de radiofrequência [RF]) e sua posição ajustada pela visualização no ICE.

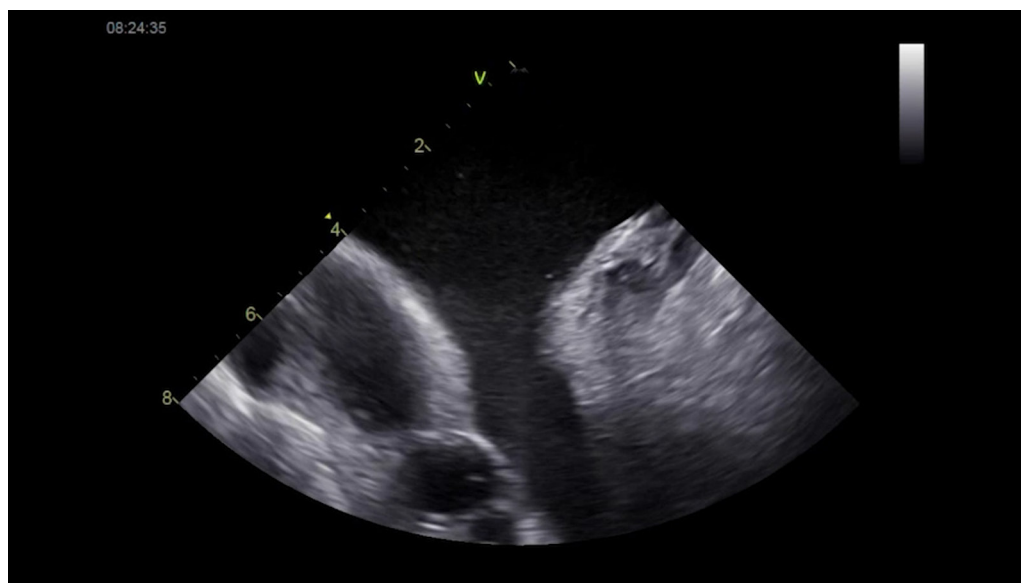
A anatomia do átrio esquerdo e veias pulmonares foi reconstruída por um mapa de alta densidade usando o cateter multipolar (vídeo 3). Em particular, a prega entre a PV superior esquerda e o apêndice atrial esquerdo foi visualizada no ICE (com o cateter colocado no ventrículo direito ou na própria cavidade atrial esquerda – figura 2) e sua posição anotada manualmente no mapa EA. Após a calibração do sensor de contato, foi realizado isolamento circunferencial ponto a ponto para ambos os pares de veias pulmonares (figura 3 e vídeo 4), utilizando 40W de potência máxima de RF e força de contato entre 10-20g. Na presença de aumento da temperatura do esôfago, que ocorre nos segmentos posteriores, foram utilizadas aplicações de RF mais curtas (5-10 segundos) e/ou menor potência (25-30W). Após o isolamento, infusões de Adenosina (18 mg) foram utilizadas para confirmar a ausência de condução residual.

Artigo Original



Vídeo 1 – Inserção de cateter a partir do acesso femoral ao AD guiada pelo sistema de mapeamento eletroanatômico. Após os cateteres chegarem no AD (cateter decapolar seguido do cateter de ablação [RF]), marcado pelo aparecimento de eletrogramas, a anatomia atrial é reconstruída e o seio coronário canulado – primeiro pelo cateter RF e em seguida pelo decapolar.

Acesse o vídeo aqui: <https://bit.ly/3gOojgU>.

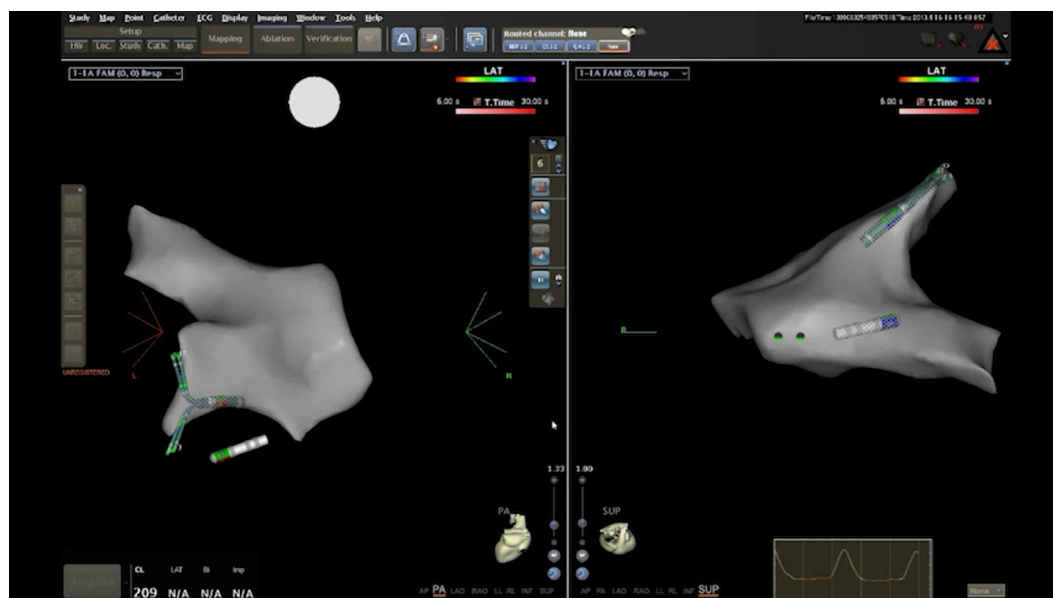


Vídeo 2 – Punção transseptal “zero-fluoro”. Após o posicionamento do ICE no AD, o AE e a VCS são visualizados. O fio-guia chega a VCS seguido de avanço da bainha sobre a guia. A posição da bainha na SVC é confirmada por injeção salina mostrando fluxo craniocaudal de bolhas. A tenda septal e a perfuração são mostradas, seguidas do avanço da guia para as VPs esquerdas. O posicionamento da bainha é então confirmado na cavidade atrial esquerda também por visualização de bolhas com injeção de solução salina. A segunda bainha transseptal é então recuada da VCS para o septo, seguindo-se, então, uma segunda punção transseptal.

Acesse o vídeo aqui: <https://bit.ly/3gOojgU>.

Infusão de alta dose de Isoproterenol a uma taxa de 20 mcg/10 min foi rotineiramente realizada em busca de focos extrapulmonares indutíveis, que foram mapeados e ablaionados quando presentes. Em pacientes com flutter atrial típico documentado, o cateter de ablação foi trazido de volta ao RA, e uma lesão linear guiada pelo ICE no istmo

cavo-tricuspídeo foi realizada. A visualização detalhada ao ICE foi essencial para evitar embarçar o cateter com os eletrodos de marcapasso, quando presentes. Em anatomias desafiadoras (por exemplo, proeminente válvula de Eustáquio ou na presença de depressões), o ICE é fundamental para garantir o contato adequado com o tecido ao longo da linha.



Vídeo 3 – Reconstrução anatômica de alta densidade da cavidade atrial esquerda e das VPs. A aquisição anatômica é obtida movendo, sequencialmente, o cateter de mapeamento multipolar, enquanto o cateter de ablação está estacionado no anel mitral. Duas visões diferentes são mostradas (posterior e superior). Acesse o vídeo aqui: <https://bit.ly/3gOoigU>.

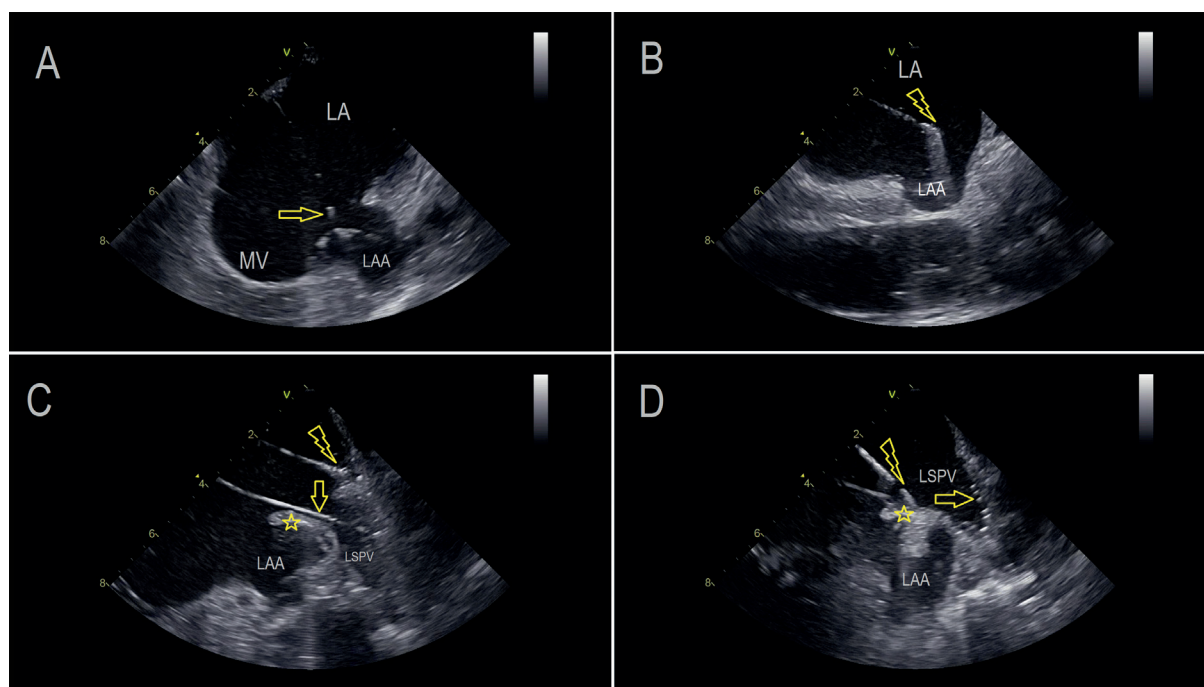


Figura 2 – Sequência de imagens do ICE durante mapeamento e ablação no átrio esquerdo. Estas imagens foram obtidas após o cateter ICE ser colocado na cavidade atrial esquerda (LA) através do septo. A) Um cateter de mapeamento multipolar de alta densidade (Pentarray – Biosense Webster, marcado por seta) está coletando dados anatômicos e elétricos ao redor do apêndice atrial esquerdo (LAA). MV – válvula mitral. B) A ponta do cateter de ablação com sensor de força de contato está flutuando na cavidade atrial esquerda. Como não está tocando em nenhuma estrutura, este é um bom local para calibrar o sensor como força zero. Este passo é necessário antes de começar as aplicações de RF. LAA – apêndice atrial esquerdo. C) O cateter de ablação é destacado no teto do átrio esquerdo (LA) em torno da veia pulmonar superior esquerda (LSPV). O cateter de mapeamento (seta) está dentro da veia pulmonar (LSPV) monitorando sua atividade elétrica e a conexão com o átrio esquerdo. É nítido que o cateter de ablação está no antro da veia pulmonar e não aplicando energia no seu interior. Asterisco marca a prega entre a veia superior esquerda e o apêndice atrial (LAA). D) Ablação na prega (*) entre a veia superior esquerda e o apêndice atrial (LAA). O cateter de mapeamento está dentro da veia pulmonar (LSPV – seta).

Artigo Original

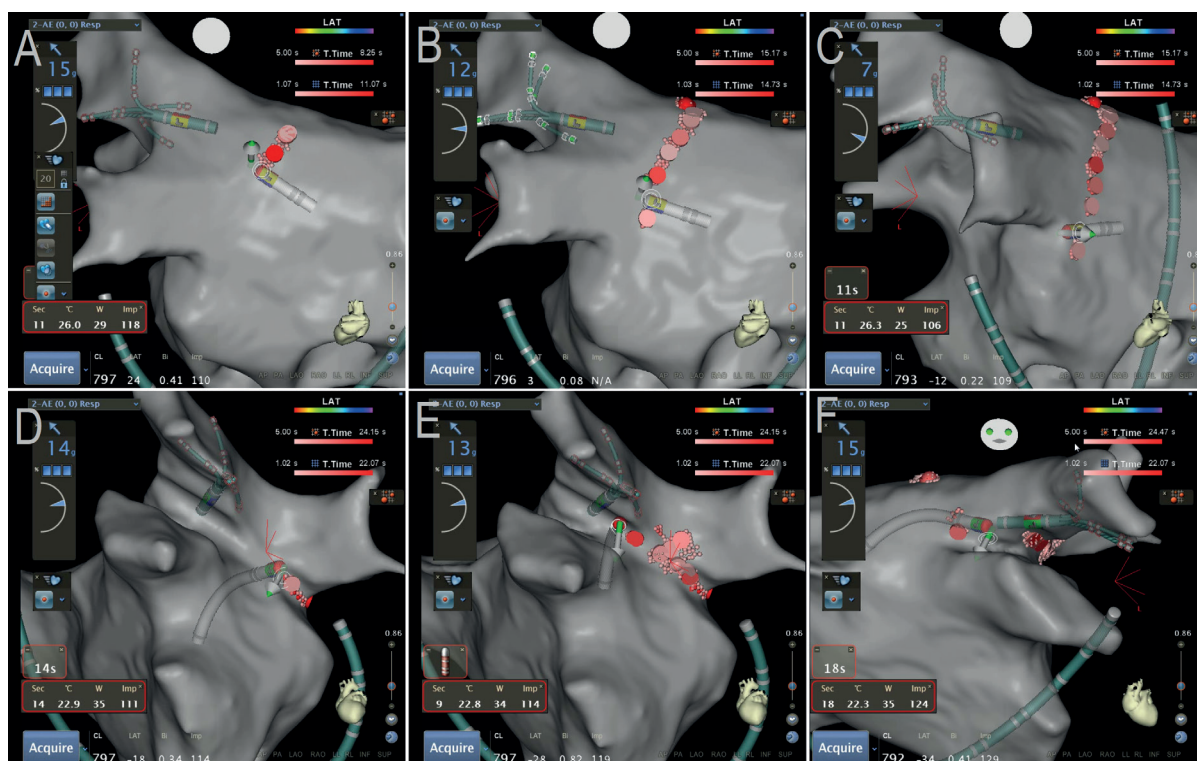
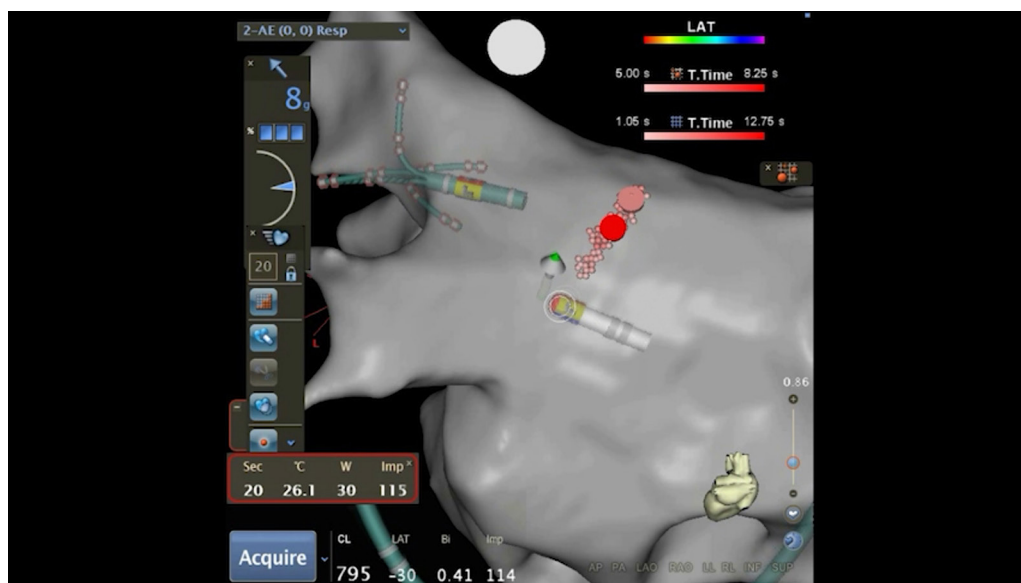


Figura 3 – Sequência de imagens durante a ablação circunferencial ao redor das veias pulmonares esquerdas para isolamento. São mostradas imagens 3D guiadas pelo sistema CARTO e as marcações das aplicações de RF (pontos rosas e vermelhos) ao redor das veias esquerdas. Observa-se que o cateter de ablação fornece informações de força de contato, a seta representando o vetor de força e no canto superior esquerdo o número de gramas quantificando o contato com o tecido (entre 7 e 15g neste exemplo); pontos mais escuros significam mais contato com o tecido e tempo de aplicação de energia. Também é mostrado um cateter de mapeamento multipolar na veia superior esquerda (LSPV – Pentarray – Biosense Webster), para monitorar sua atividade elétrica e confirmar o isolamento.



Video 4 – Imagens 3D guiadas pelo sistema CARTO demonstrando as aplicações de RF (pontos rosas e vermelhos) ao redor das VPs esquerdas. O cateter de ablação fornece informações de força de contato – a seta mostra o vetor de força e no canto superior esquerdo o número de gramas quantificando o contato tecidual. Sítios de aplicações de RF cobrindo toda a circunferência ao redor das VPs esquerdas são visualizados. Acesse o vídeo aqui: <https://bit.ly/3gOojGU>.

Recuperar o acesso transseptal ao LA, sempre que necessário, foi fácil usando os mesmos sítios de acesso previamente marcados no mapa EA. Durante o procedimento, por segurança, o cateter ICE foi frequentemente prolapsado no ventrículo direito para verificar se havia derrame pericárdico, nos seguintes tempos: (1) no início do procedimento, (2) após as punções transseptais, (3) após o isolamento das veias esquerdas, (4) após o isolamento das veias direitas e (5) ao final do procedimento. O ICE permite também a imediata detecção de trombos, que não são detectados por nenhum outro método de imagem não baseado em ultrassom.

Em pacientes com marcapasso, a avaliação do dispositivo foi realizada antes e depois do procedimento para garantir a integridade dos eletrodos.

O fechamento do acesso às veias femorais foi feito com suturas em “figura de oito” com Prolene “0” para atingir a hemostasia total. Protamina era usada na dose máxima de 50 mg IV para reversão parcial da anticoagulação. A deambulação foi permitida após 6h, e a anticoagulação oral foi retomada no mesmo dia.

Pacientes com SVT

Para os casos de SVTs, foi utilizada uma rotina semelhante aos casos de FA. Para facilitar o avanço do cateter multipolar na ausência de bainhas transseptais, foram preferidas bainhas longas que já entregam os cateteres na cava inferior, evitando assim as tortuosidades anatômicas dos vasos femorais e ilíacos.

A partir desse local, a progressão para o AD foi marcada pelo aparecimento de eletrogramas atriais e visualização pelo ICE, como descrito. Marcos anatômicos como o feixe de His e SC, veias cavas e apêndice atrial direito foram marcados nos mapas EA, sob orientação do ICE (figura 4).

População estudada

Esta série reporta pacientes consecutivos, não selecionados, encaminhados para procedimentos de ablação por cateter para o tratamento de arritmias atriais (FA, flutter e SVTs) realizados sem uso de fluoroscopia, guiados exclusivamente pelo mapeamento eletroanatômico e ICE. O software Excel (versão 2019) foi utilizado para tabulação dos dados. Os principais objetivos são descrever a viabilidade desta estratégia inovadora e demonstrar seu perfil de segurança.

De maio/2019 a dezembro/2019, 95 pacientes (idade média de 60 ± 18 anos, 61% do sexo masculino) foram submetidos à abordagem “zero fluoro”, com a seguinte distribuição de procedimentos: ablação de FA (69 pts [73%], 45 FA paroxística [47%] e 24 FA persistente [25%]) ou SVT (26 pts [27%] – 14 reentrada nodal [15%], 6 WPW [6%] – 4 no anel mitral e 2 no anel tricúspide), 5 flutter atrial direito típicos [5%], 1 taquicardia atrial [1%]). Em pts com FA, a média do volume atrial esquerdo era 36 ± 4 ml/m², e 36% (25 pts) apresentavam cardiopatia estrutural, incluindo doenças valvares reumáticas (3 pts – 3%) e funcionais (8pts – 8%), doença coronária (17 pts – 17%) e pós-cirurgia cardíaca (12 pts – 12%, que apresentam cicatrizes e suturas no AD, AE e septo). Os pacientes e as características dos procedimentos estão resumidos na tabela 1 e na figura 5.

O protocolo incluía internação hospitalar de 24h em uma unidade com telemetria. Nenhum exame de imagem era necessariamente realizado antes da alta hospitalar. Tomografias computadorizadas não foram realizadas antes e nem no seguimento, enquanto outros métodos de imagem sem radiação foram utilizados a critério do médico responsável.

Resultados

Não foram observados derrames pericárdicos, complicações trombóticas ou outras complicações nesta série. Todos os alvos de ablação em ambos os átrios foram alcançados e adequadamente visualizados. Todas as aplicações planejadas foram realizadas, o que significa que a falta de imagens fluoroscópicas não impediu a entrega de RF a nenhum sítio. Esses locais incluíram o antro das VPs, parede posterior do AE, parede anterior, septo, apêndice atrial esquerdo, apêndice atrial direito, SC, istmo cavo-tricúspideo, anel mitral e tricúspide, via lenta nodal e crista terminalis (AD). Não foi usado fluoroscopia de backup, e nenhum avental de chumbo foi necessário em qualquer paciente.

Punções transseptais difíceis (devido à fossa oval pequena, septo elástico ou fibroso), observado em 19 pacientes (20%), foram administradas sem uso de fluoroscopia em todos os casos. Este é um achado significativo, uma vez que há uma crença comum de que a visualização fluoroscópica transseptal de todo o conjunto bainha-agulha é essencial tanto para a perfuração septal, a penetração no AE e a troca de bainhas sobre guias. Todos esses passos foram claramente visualizados usando o ICE de forma otimizada. O mesmo se aplica à passagem por ramos venosos tortuosos para avançar o cateter ICE – todos os casos foram gerenciados com sucesso sem fluoroscopia por visualização cuidadosa do espaço livre de eco e/ou inserção de fios-guia.

Eletrodos de marcapasso definitivo estiveram presentes em 9 pacientes (9,5%), 7 marcapassos de dupla câmara (DDD) e 2 dispositivos desfibriladores-ressincronizadores com 3 eletrodos (AD, VD e SC). Cinco pacientes (5%) eram dependentes da estimulação devido a bloqueio AV completo sem qualquer ritmo de escape. Em 3 desses casos, foram realizados mapeamento e ablação no AD (istmo cavo-tricúspideo e flutter relacionado à cicatriz de atriectomia), além de instrumentação do AE e isolamento das VPs. Todos esses casos também foram devidamente concluídos sem fluoroscopia. É importante ressaltar que as avaliações após o procedimento não mostraram nenhum dano, desposicionamento ou alterações de limiar dos eletrodos. Importante salientar que se deve ter cuidado para diferenciar fios-guia dos eletrodos permanentes no ICE.

Discussão

Essa série de casos destaca a viabilidade, a segurança e a eficácia de uma abordagem “zero- fluoro” para tratar tanto FA quanto diferentes tipos de arritmias atriais, mesmo na presença de eletrodos de marcapasso (mesmo em pacientes dependentes). Nesse caso, é de extrema importância que o mapeamento EA e o ICE sejam usados de forma ótima.¹⁷⁻²¹

Artigo Original

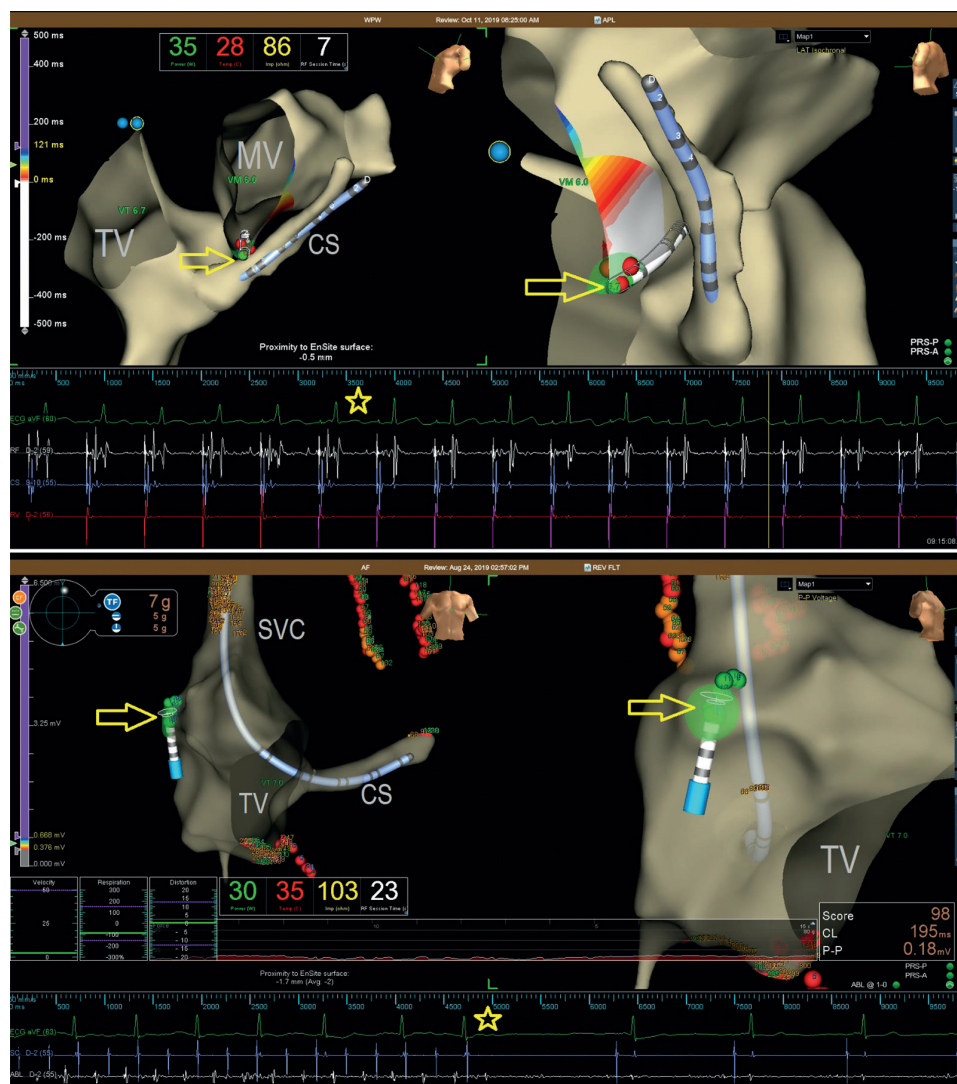


Figura 4 – Mapeamento e ablação para taquicardia supraventricular. A ablação de uma via acessória (WPW) no anel mitral é mostrada no painel superior, onde o cateter de ablação (seta) é posicionado na porção septal do anel. A aplicação de RF leva à eliminação imediata da condução pela via e à normalização do QRS (*). No painel inferior, uma taquicardia atrial foi mapeada e ablacionada no átrio direito (seta), com interrupção da arritmia (*) e retorno ao ritmo sinusal normal. MV – válvula mitral. TV – válvula tricúspide. SVC – veia cava superior. CS – seio coronário.

Tabela 1 – Características dos pacientes

Característica	N = 95
Idade (anos)	60 ± 18
Sexo masculino	58 (61%)
Carto	62 (65%)
Navx	33 (34%)
Índice de massa corporal	22,5 ± 2,8
Hipertensão	71 (75%)
Diabetes Mellitus	48 (51%)
Doença isquêmica do coração	31 (33)%

Nossa série representa uma experiência pioneira no Brasil e na América Latina usando uma abordagem livre de radiação. Resultou de uma preocupação antiga sobre a necessidade de redução da radiação e da implementação constante de etapas independentes de raios-X ao nosso protocolo de ablação. Já tínhamos experiência significativa no uso do ICE e mapeamento EA em todos os casos de FA, nos últimos 16 anos, o que certamente facilitou nossa curva de aprendizado. Nesse sentido, não foi observado aumento de custo em nossa série, pois exatamente os mesmos cateteres são utilizados nos procedimentos utilizando fluoroscopia.

A capacidade de usar o mapa EA e o ICE para fornecer visualização adequada de cada etapa do procedimento já foi relatada. Razminia et al.,²² compararam, retrospectivamente,

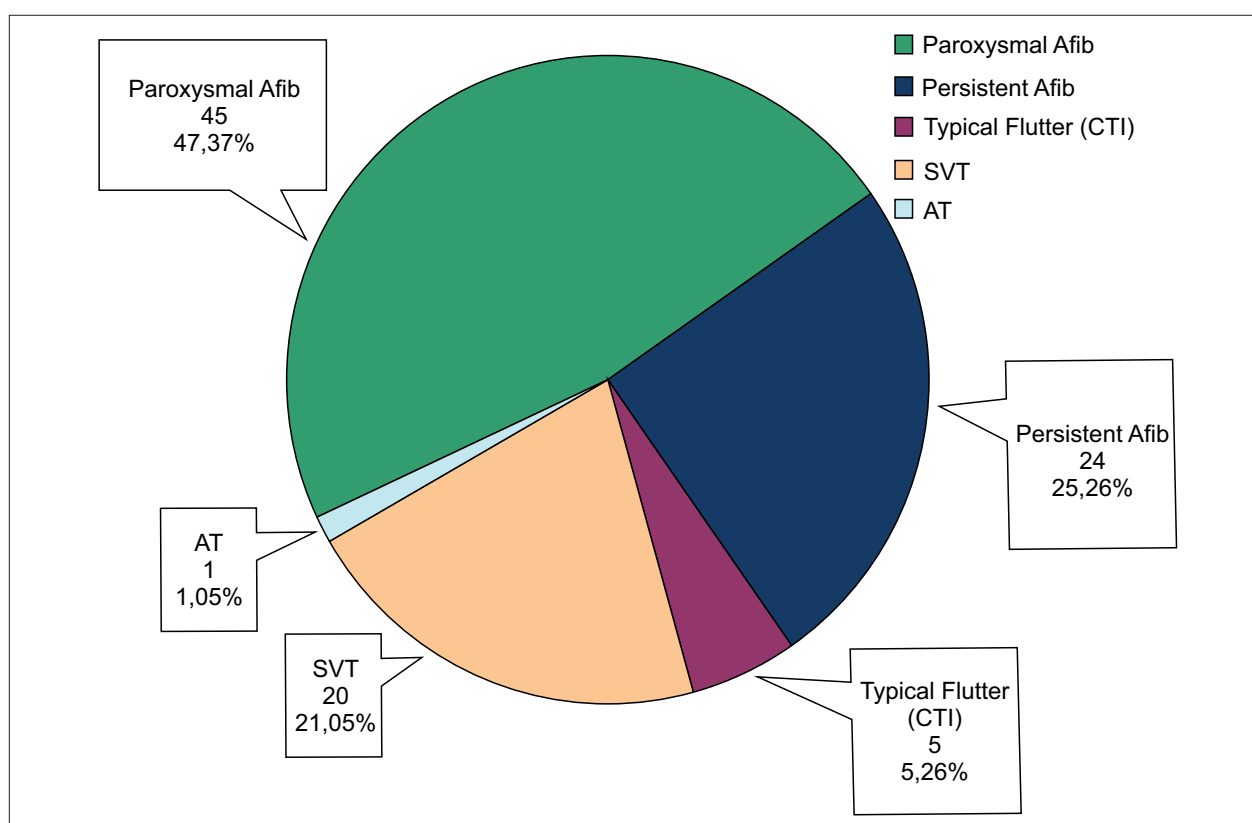


Figura 5 – Distribuição dos pacientes segundo o tipo de arritmia. AT – taquicardia atrial; CTI – flutter típico no istmo cavo-tricuspidé; SVT – taquicardia supraventricular (reentrada nodal AV ou WPW); Afib – fibrilação atrial.

a segurança e a eficácia entre dois grupos (60 procedimentos de ablação não fluoroscópica e 60 fluoroscópicos). Não foi observado aumento significativo de complicações ou no tempo de procedimento, com eficácia comparável. O grupo fluoroscópico teve uma exposição média de raios-X de 33 minutos em casos de ablação de FA. Bulava et al.,¹⁴ relataram estudo com 80 pacientes randomizados para serem submetidos a isolamento elétrico das veias pulmonares guiado por fluoroscopia ou utilizando apenas ICE e CARTO 3 com cateter de força de contato. Não foi encontrada diferença na sobrevida livre de arritmias após 12 meses. Não foram registradas complicações graves em ambos os grupos. Nessa série, o grupo fluoroscópico teve uma exposição média de 3 min para ablações de FA, mostrando que os operadores já tinham experiência no uso de imagens não fluoroscópicas. Juntos, esses dados sugerem que a adoção de medidas de redução de radiação pode afetar drasticamente a exposição a raios-X mesmo em procedimentos fluoroscopicamente guiados, sem prejuízos na segurança.

O mapeamento EA é ferramenta fundamental no procedimento, uma vez que fornece uma geometria confiável para orientar a navegação e aplicações de RF, mas pode potencialmente fornecer informações enganosas se não for rigorosamente usada. A descrição inicial de Reddy et al.,¹² relataram uma série de 20 procedimentos consecutivos de ablação de FA sem o uso de fluoroscopia, contando apenas com imagens ICE e o sistema NAVx para criar geometria.

Nessa série, a integração da imagem EA com uma tomografia computadorizada de átrio esquerdo adquirida previamente foi utilizada na maioria dos pacientes, exigindo acesso à artéria femoral e mapeamento da raiz aórtica para criar uma fusão confiável das imagens. Novas tecnologias, como cateteres de mapeamento com múltiplos polos de registro e softwares de reconstrução, podem gerar uma geometria com menos trauma, de forma mais rápida e confiável. Esses sistemas permitem um mapa de alta densidade com melhor delineamento de anatomia, comparável a uma reconstrução de tomografia computadorizada, sem a necessidade de exposição à radiação ou acesso arterial. Em nossa série, nenhum paciente foi submetido à tomografia pré-ablação. Além disso, os sistemas EA fornecem orientação da movimentação de cateter permitindo movimentos facilmente reprodutíveis e uma excelente correlação entre torque, deflexão e força de contato.

Em nosso país, apenas duas empresas fornecem sistemas de mapeamento EA – sistema CARTO 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, EUA) e sistema Ensite-NavX (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA). Quando esses dois sistemas foram comparados para mapeamento e ablação (4), os resultados (sucesso agudo, complicações e taxas de recorrência) foram semelhantes. Em nosso estudo, o CARTO 3 foi utilizado em 67,8% dos pacientes e o sistema NavX, em 32,2% de todos os procedimentos (Tabela 1), com resultados semelhantes.

Artigo Original

A visualização do ICE é fundamental em cada passo de uma ablação complexa não fluoroscópica. Com a varredura completa do ICE, todas as etapas podem ser adequadamente monitoradas, até mesmo quando os cateteres saem pela ponta da bainha (certificando-se que não pressione a parede atrial). Nenhum passo é cego usando essa abordagem, mesmo ao avançar cateteres ou guias no sistema venoso até o coração. A visualização e a canulação do SC são melhores do que com fluoroscopia. Sem mencionar as punções transseptais, que são, indubitavelmente, melhor visualizadas no ICE. Baykaner et al.,²³ relatou, recentemente, 747 punções transseptais sem uso de fluoroscopia, realizadas em 646 pacientes, em 5 centros nos EUA, usando diferentes abordagens para alcançar a fossa oval. O acesso transseptal foi associado a uma baixa taxa de complicações (0,7%). Em nosso estudo, foram realizadas 142 punções transseptais sem qualquer complicação. É fato que uma curva de aprendizado relativamente curta é necessária para se tornar confortável e proficiente na manipulação do ICE. Mas, definitivamente, dá informações melhores e mais detalhadas do que a fluoroscopia.

Razminia et al.,¹⁵ relataram 5 anos de acompanhamento de ablações sem fluoroscopia em uma série de 500 pacientes. Os procedimentos foram realizados de forma segura e eficaz, com taxas semelhantes de recorrência e complicações quando comparadas com a técnica padrão. Em nossa série, também não observamos nenhuma complicação significativa. À medida que essa técnica se torna a prática padrão para procedimentos ainda mais complexos, como taquicardias ventriculares, um aumento na taxa de complicações poderia ser esperado. Por isso, relatos da segurança e eficácia para os pacientes são extremamente importantes e, associado a um treinamento mais difundido de ICE e mapeamento EA, serão vitais para a adoção em larga escala desses procedimentos na prática clínica.

Todas as ferramentas necessárias para uma ablação sem radiação já estão disponíveis na maioria dos laboratórios de eletrofisiologia e são familiares para a maioria dos eletrofisiologistas.²⁴ O engajamento neste campo só precisa de uma equipe motivada com uma mudança de mentalidade. Uma vez feito, é um caminho sem volta. É altamente benéfico para os pacientes que se submetem, frequentemente, a mais de um procedimento ablação e usam outras modalidades diagnósticas ou terapêuticas que utilizam, ao longo de sua vida, radiação (por exemplo, tomografias, intervenções coronárias) e que, geralmente, ou não são contabilizadas ou são negligenciadas. O risco é cumulativo ao longo do tempo. Temos que ter isso em mente, especialmente, frente ao preocupante crescimento de cânceres, nas estatísticas, e levando em consideração que o impacto pode ocorrer anos após a exposição.

Intervenções sem radiação também permitem um tratamento seguro de pacientes grávidas. As diretrizes europeias mais recentemente publicadas pelo ESC, para o tratamento de arritmias supraventriculares,²⁵ dão uma indicação **IIa** em centros experientes. Mesmo em casos convencionais de SVTs, onde procedimentos simples com sedação e uso de apenas 2 cateteres são frequentemente utilizados, há valor o uso de ICE e anestesia geral. Ambos

contribuem para um procedimento seguro e confortável para pacientes e médicos e adicionam a possibilidade de induzir apneia transitória para melhorar a estabilidade dos cateteres em aplicações próximas ao nódulo AV / feixe de His.

A fluoroscopia zero também é altamente benéfica para a equipe de saúde. Em primeiro lugar, reduzir a exposição à radiação é obviamente desejado para pessoas que têm exposição diária por anos. É muito incômodo os relatos de aumento de até 1% no risco de câncer.^{3,7} São preocupantes os relatos mostrando que 85% dos cânceres cerebrais em médicos intervencionistas ocorrem no hemisfério esquerdo,²⁶⁻²⁸ sugerindo uma relação causal entre a exposição ocupacional e os efeitos da radiação (já que o lado esquerdo é sabidamente mais exposto do que o direito). Sem mencionar o considerável benefício de evitar o uso de aventais de chumbo pesados, o que, ao longo do tempo, torna as questões ortopédicas uma ocorrência quase unânime.²⁹⁻³¹ Os autores não podem enfatizar, suficientemente, o alívio que horas de pé sem uso de aventais de chumbo representa.

“Zero-fluoro” é, então, altamente benéfico para os pacientes e toda a equipe de saúde. Múltiplas exposições à radiação são comuns, na era moderna, com as modalidades de imagem disponíveis. Normalmente, não percebemos a natureza cumulativa de múltiplas exposições e seus potenciais efeitos prejudiciais a longo prazo. Pacientes submetidos à ablação frequentemente tiveram ou terão exposição repetida à tomografia, à fluoroscopia, à angiografia coronária e periférica, bem como a exames nucleares. Um procedimento livre de radiação cujos custos, segurança e eficácia sejam, ao menos, semelhantes à alternativa padrão baseada em fluoroscopia, mesmo na presença de eletrodos permanentes, é, portanto, altamente valioso. Uma equipe motivada com uma mudança de mentalidade é fundamental nesse sentido. É nossa percepção que, após uma curva de aprendizado, na maioria dos casos, a visualização e a manipulação de cateteres são, de fato, mais precisas do que com a fluoroscopia, sem nenhuma parte cega.

Limitações

Relatamos um número, relativamente, pequeno de pacientes sem um grupo controle. Os procedimentos de fluoroscopia zero foram realizados por operadores com grande experiência em mapeamento 3D e ICE, e a reprodutibilidade de nossos resultados por operadores menos experientes pode variar devido a uma curva de aprendizado mais prolongada. No entanto, acreditamos que esses resultados são significativos e representam a base para futuras avaliações sobre a segurança e a eficácia dessas técnicas.

Conclusões

Uma estratégia de ablação por cateter sem radiação (“zero-fluoro”) para tratamento de FA e outras arritmias atriais é agudamente segura e eficaz quando guiada pela utilização adequada do ICE e do mapeamento 3D. Diversos sítios em ambos os átrios puderam ser alcançados e adequadamente

ablacionados sem a necessidade de fluoroscopia de backup. Não foram observadas complicações.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Saad EB, Slater C, Inácio Jr. LAO, Santos GV, Dias LC, Camanho LEM; Redação do manuscrito: Saad EB, Slater C.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-e444.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e51.
3. Heidbuchel H, Wittkamp FH, Vano E, Ernst S, Schilling R, Picano E, et al. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace*. 2014;16(7):946-64.
4. Perisinakis K, Damilakis J, Theocharopoulos N, Manios E, Vardas P, Gourtsoyiannis N. Accurate assessment of patient effective radiation dose and associated detriment risk from radiofrequency catheter ablation procedures. *Circulation*. 2001;104(1):58-62.
5. Lickfett L, Mahesh M, Vasamreddy C, Bradley D, Jayam V, Eldadah Z, et al. Radiation exposure during catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110(19):3003-10.
6. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, et al. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(3):234-42.
7. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, Ross JS, Chen J, Ting HH, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med*. 2009;361(9):849-57.
8. Bourier F, Reents T, Ammar-Busch S, Buiatti A, Kottmaier M, Semmler V, et al. Evaluation of a new very low dose imaging protocol: feasibility and impact on X-ray dose levels in electrophysiology procedures. *Europace*. 2016;18(9):1406-10.
9. Duran A, Hian SK, Miller DL, Le Heron J, Padovani R, Vano E. Recommendations for occupational radiation protection in interventional cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(1):29-42.
10. Lerman BB, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Cheung JW. Fluoroless catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(6):928-34.
11. Ferguson JD, Helms A, Mangrum JM, Mahapatra S, Mason P, Bilchick K, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation without fluoroscopy using intracardiac echocardiography and electroanatomic mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(6):611-9.
12. Reddy VY, Morales G, Ahmed H, Neuzil P, Dukkipati S, Kim S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation without the use of fluoroscopy. *Heart Rhythm*. 2010;7(11):1644-53.
13. Macias R, Uribe I, Tercedor L, Jimenez-Jaimez J, Barrio T, Alvarez M. A zero-fluoroscopy approach to cavotricuspid isthmus catheter ablation: comparative analysis of two electroanatomical mapping systems. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(8):1029-37.
14. Bulava A, Hanis J, Eisenberger M. Catheter ablation of atrial fibrillation using zero-fluoroscopy technique: a randomized trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(7):797-806.
15. Razminia M, Willoughby MC, Demo H, Keshmiri H, Wang T, D'Silva OJ, et al. Fluoroless catheter ablation of cardiac arrhythmias: a 5-year experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(4):425-33.
16. Yang L, Sun G, Chen X, Chen G, Yang S, Guo P, et al. Meta-analysis of zero or near-zero fluoroscopy use during ablation of cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2016;118(10):1511-8.
17. Enriquez A, Saenz LC, Rosso R, Silvestry FE, Callans D, Marchlinski FE, et al. Use of intracardiac echocardiography in interventional cardiology: working with the anatomy rather than fighting it. *Circulation*. 2018;137(21):2278-94.
18. Saad EB, Costa IP, Camanho LE. Use of intracardiac echocardiography in the electrophysiology laboratory. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(1):e11-7.
19. Rolf S, Hindricks G, Sommer P, Richter S, Arya A, Bollmann A, et al. Electroanatomical mapping of atrial fibrillation: review of the current techniques and advances. *J Atr Fibrillation*. 2014;7(4):1140.
20. Nedijs S, Sommer P, Bollmann A, Hindricks G. Advanced mapping systems to guide atrial fibrillation ablation: electrical information that matters. *J Atr Fibrillation*. 2016;8(6):1337.
21. Demo H, Willoughby C, Jazayeri MA, Razminia M. Fluoroless catheter ablation of cardiac arrhythmias. *Card Electrophysiol Clin*. 2019;11(4):719-29.
22. Razminia M, Manankil MF, Eryazici PL, Arrieta-Garcia C, Wang T, D'Silva OJ, et al. Nonfluoroscopic catheter ablation of cardiac arrhythmias in adults: feasibility, safety, and efficacy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(10):1078-86.
23. Baykaner T, Quadros KK, Thosani A, Yasmeh B, Mitra R, Liu E, et al. Safety and efficacy of zero fluoroscopy transeptal puncture with different approaches. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(1):12-8.
24. Razminia M, D'Silva O. Fluoroless catheter ablation of cardiac arrhythmia: is it ready for prime time? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(1):19-20.
25. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655-720.

Artigo Original

26. Blettner M, Schlehofer B, Samkange-Zeeb F, Berg G, Schlaefer K, Schuz J. Medical exposure to ionising radiation and the risk of brain tumors: Interphone study group, Germany. *Eur J Cancer*. 2007;43(13):1990-8.
27. Carozza SE, Wrensch M, Miike R, Newman B, Olshan AF, Savitz DA, et al. Occupation and adult gliomas. *Am J Epidemiol*. 2000;152(9):838-46.
28. Roguin A, Goldstein J, Bar O, Goldstein JA. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *Am J Cardiol*. 2013;111(9):1368-72.
29. Klein LW, Miller DL, Balter S, Laskey W, Haines D, Norbash A, et al. Occupational health hazards in the interventional laboratory: time for a safer environment. *Radiology*. 2009;250(2):538-44.
30. Goldstein JA, Balter S, Cowley M, Hodgson J, Klein LW, Interventional Committee of the Society of Cardiovascular Interventions. Occupational hazards of interventional cardiologists: prevalence of orthopedic health problems in contemporary practice. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63(4):407-11.
31. Ross AM, Segal J, Borenstein D, Jenkins E, Cho S. Prevalence of spinal disc disease among interventional cardiologists. *Am J Cardiol*. 1997;79(1):68-70.



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

Ablação por Cateter sem Uso de Raios X para Tratamento de Fibrilação Atrial e Arritmias Atriais

Catheter Ablation Without Use of X-rays to Treat Atrial Fibrillation and Atrial Arrhythmia

Leandro Ioschpe Zimerman 

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Cardiologia, Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Ablação Por Cateter Sem Uso de Fluoroscopia Para Tratamento de Fibrilação Atrial e Arritmias Atriais: Eficácia e Segurança

A ablação por radiofrequência é um método consagrado e cada vez mais usado no tratamento das taquiarritmias. Tradicionalmente, é feita por meio da colocação de cateteres intracavitários guiados por fluoroscopia. Ao longo dos anos, no entanto, uma série de problemas relacionados com a exposição à radiação tornou-se mais evidente, tais como catarata, mutações genéticas e câncer.¹ Não por acaso, a quantidade de tumores no hemisfério cerebral esquerdo, que recebe maior quantidade de radiação, é maior do que no hemisfério direito, em intervencionistas. É importante lembrar que o risco de câncer é linear com a exposição, sem um limiar definido, e que existe efeito cumulativo. Em procedimentos mais longos, lesões graves cutâneas podem, inclusive, se desenvolver nos pacientes. Para reduzir esses riscos aos pacientes e à equipe médica, várias medidas foram tomadas: aparelhos e métodos de fluoroscopia com menor radiação e equipamentos de proteção individual, tais como avental, proteção de tireoide, óculos, touca e até mesmo luvas chumbadas.² A proteção aumentou, mas às custas de problemas ortopédicos pelo peso que se carregava, em tantos procedimentos, por tanto tempo.³ Novas soluções foram criadas, como aventais chumbados suspensos. Contudo, junto a esse aumento da proteção individual, foi ganhando força a ideia também de, efetivamente, se realizar o procedimento com a menor quantidade de radiação possível. Para isso, o desenvolvimento de sistemas de mapeamento tridimensional foi o impulso que se precisava. Isso, associado ao uso de cateteres de ablação por força de contato, tornou possível realizar procedimentos, mesmo complexos, manipulando cateteres e aplicando energia com eficácia e segurança, sem necessitar de visualização por fluoroscopia. Em procedimentos menos complexos, especialmente do lado direito do coração, descreviam-se ablações sem fluoroscopia.^{4,5} Em gestantes, passou a ser uma solução factível. Mesmo para os procedimentos de maior complexidade, passou-se a preconizar a fluoroscopia “quase zero”. “Quase zero” porque

ainda era necessário usar a fluoroscopia em alguns momentos, como a punção transeptal, por exemplo.

Ao mesmo tempo, o ultrassom passou a ser cada vez mais usado em procedimentos cardiológicos invasivos, e mais especificamente em eletrofisiologia. Ecografia vascular é usada para auxílio nas punções vasculares e redução de fístulas arteriovenosas (AV) e pseudoaneurismas. Ecocardiograma transesofágico é útil para excluir trombos em apêndice atrial e auxiliar punção transeptal. Ainda mais útil é o ecocardiograma intracardiaco, que auxilia punção transeptal, permite visualizar óstios de veias pulmonares, descarta derrame pericárdico, visualiza recessos durante ablação do istmo cavotricuspídeo e confirma contato adequado do cateter.

A ideia de que o ultrassom poderia ser usado para substituir o que ainda era feito com fluoroscopia foi descrita há mais de 10 anos, e lentamente vem ganhando espaço na literatura.⁶ No Brasil, o Dr. Eduardo Saad foi um pioneiro no uso do ecocardiograma intracardiaco em ablações complexas, e agora o seu grupo publica a primeira série de casos realizados no Brasil e América Latina com uso zero de fluoroscopia, e sem a necessidade sequer de vestir o avental de chumbo.⁷ Foram 95 pacientes que realizaram o procedimento usando apenas ecocardiograma intracardiaco e mapeamento tridimensional, sendo 69 submetidos à ablação de fibrilação atrial, e incluindo 9 pacientes com marca-passo definitivo. Os procedimentos transcorreram com sucesso e sem complicações maiores. Mesmo as punções transeptais mais difíceis foram realizadas sem o uso de fluoroscopia. “Não foi utilizada fluoroscopia de backup, e nenhum vestuário de chumbo foi necessário”, dizem os autores.

Resultados similares, com sucesso elevado e poucas complicações, têm sido descritos por outros grupos.^{8,9} Além disso, trabalhos comparativos têm mostrado que o tempo de aplicação de energia não aumenta, e o sucesso de médio prazo (1 ano) é mantido.¹⁰ A maior parte dos dados se refere a taquiarritmias supraventriculares, mas também apresenta bons resultados em ablações de extrassístoles e taquicardias ventriculares.¹¹

Ao mesmo tempo que o conceito de que é possível e desejável realizar os procedimentos sem usar a fluoroscopia é aceito e se torna a norma, passam a ser buscadas outras técnicas, além da associação do mapeamento tridimensional com o ecocardiograma intracardiaco. Estudos recentes descrevem a realização de punção transeptal e ablação de fibrilação atrial sem o uso do ecocardiograma intracardiaco, mas usando as agulhas de punção transeptal como “cateter bipolar”,¹² ou identificando a fossa ovalis somente com o sistema de mapeamento 3-D.¹³

Palavras-chave

Ablação por Radiofrequência/métodos; Ondas de Rádio/efeitos adversos; Equipamento de Proteção Individual; Fluoroscopia; Fístula Arteriovenosa; Eficácia; Segurança.

Correspondência: Leandro Ioschpe Zimerman •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Cardiologia - Ramiro Barcelos, 2350.

CEP 90035-903, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: lizimerman@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200451>

Não parece haver dúvidas de que o futuro aponta para ablações sem o uso de fluoroscopia, até mesmo porque questões éticas e jurídicas deverão impulsionar nessa direção. No entanto, quais são, atualmente, os obstáculos que dificultam o uso regular da técnica? Em primeiro lugar, é preciso lembrar situações nas quais ainda não se testou a técnica, e que parece de mais difícil aplicação, como na ablação epicárdica ou em arritmias relacionadas com cardiopatia congênita complexa. Em segundo lugar, o custo. Não são todos os seguros que cobrem o uso do ecocardiograma intracardíaco, e a maior parte dos pacientes não tem condições de arcar com esse custo. Em terceiro lugar, a inércia. A maior parte dos eletrofisiologistas está acostumada com as técnicas tradicionais (que obtêm bons resultados) e não está disposta a passar por uma nova curva de aprendizado. Para procedimentos como ablação de fibrilação atrial, não parece que esses obstáculos se sustentem frente aos benefícios da técnica. Creio que fica a dúvida com relação aos procedimentos de baixa complexidade, como a ablação de taquicardia supraventricular, que hoje são feitos com alto sucesso, raríssimas complicações e doses muito baixas de radiação. Se o ganho que se obtém com o mapeamento tridimensional e uso do ecocardiograma intracardíaco compensa o custo e a necessidade de se colocar uma bainha

mais calibrosa para a sonda do ecocardiograma, ainda deverá ser mais bem-definido.

A ablação sem fluoroscopia é um grande avanço, e já está pronta para ser implementada em grande escala. Contudo, como ocorre com todo grande avanço na ciência, já aguarda o próximo passo na evolução. Os procedimentos em geral estão sendo realizados progressivamente de formas menos invasivas. Cirurgias abertas são substituídas por procedimentos por cateteres e videolaparoscopia. Na área das arritmias cardíacas, ablações já estão sendo feitas sem a necessidade da colocação de cateteres, mas usando mapeamento por sistemas de eletrodos externos, e ablação por estereotaxia, com radiação por feixe externo (como a radioterapia). Inicialmente desenvolvida e descrita no tratamento das taquicardias ventriculares,¹⁴ a técnica agora engatinha também para ser usada na ablação de fibrilação atrial.¹⁵

A ablação é terapêutica indispensável e vai se manter como tratamento usual para taquiarritmias. A fluoroscopia, por sua vez, é danosa e vai ser eliminada por procedimentos eletrofisiológicos. O assunto é premente, e o interesse é mundial. É hora de aposentar o avental de chumbo. Aqui, ao contrário do que se costuma popularmente dizer, quanto menos, melhor. E se for zero, melhor ainda.

Errata

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>.

Referências

1. Rehani MM, Ortiz-Lopez P. Radiation effects in fluoroscopically guided cardiac interventions: Keeping them under control. *Int J Cardiol.* 2006; 109(2):147-51.
2. Heidebuchel H, Wittkamp F, Vano E, Ernst S, Schilling RJ, Picano E, et al. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace.* 2014; 16(7):946-64.
3. Ross AM, Segal J, Borenstein D, Jenkins E, Cho S. Prevalence of spinal disc disease among interventional cardiologists. *Am J Cardiol.* 1997; 79(1):68-70.
4. Alvarez M, Bertomeu-Gonzalez V, Arcocha M. Nonfluoroscopic Catheter Ablation. Results From a Prospective Multicenter Registry. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(9):699-705.
5. Chen G, Wang Y, Proietti R, Wang X, Ouyang F, Ma CS, et al. Zero-fluoroscopy approach for ablation of supraventricular tachycardia using the Ensite NavX system: a multicenter experience. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1):48.
6. Ferguson JD, Helms A, Mangrum J, Ahapatra S, Mason P, Bilchick K, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation without fluoroscopy using intracardiac echocardiography and electroanatomic mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Dec; 2(6):611-9.
7. Saad EB, Slater C, Oliveira Jr LAI, Santos GV, Dias LC, Camanho LE. Ablação por cateter sem uso de raios x para tratamento de fibrilação atrial e arritmias atriais. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(6):1015-1026.
8. Sadek MM, Ramirez FD, Nery PB, Golian M, Redpath CJ, Nair GM, et al. Completely non-fluoroscopic catheter ablation of left atrial arrhythmias and ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019; 30(1):78-88.
9. Reddy VY, Morales G, Ahmed H, Neuzil P, Dukkipati S, Kim S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation without the use of fluoroscopy. *Heart Rhythm.* 2010; 7(11):1644-53.
10. Bulava A, Hanis J, Eisenberger M. Catheter ablation of atrial fibrillation using zero-fluoroscopy technique: a randomized trial. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015; 38(7):797-806.
11. Johnson A, Mejia-Lopez E, Bilchick K. Catheter ablation of ventricular arrhythmias without fluoroscopy using intracardiac echocardiography and electroanatomic mapping. [abstract] In: 40th Annual Heart Rhythm Scientific Sessions, May 08 November 2019. San Francisco, California.
12. Guarguagli S, Cazzoli I, Kempny A, Gatzoulis MA, Ernst S. A New Technique for Zero Fluoroscopy Atrial Fibrillation Ablation Without the Use of Intracardiac Echocardiography. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4(12):1647-8.
13. Weber R, Minners J, Allgeier HJ, Jadidi A, Muller-Edenborn B, Neumann FJ, et al. 3D mapping for the identification of the fossa ovalis in left atrial ablation procedures: a pilot study of a first step towards an electroanatomic-guided transeptal puncture EP. *Europace.* 2020; 22(5):732-8.
14. Cuculich PS, Schill MR, Kashaniand R, Mutic S, Lang A, Cooper D, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 2017; 377(24):2325-36.
15. Qjan P, Azpiri J, Assad J, Gonzales EM, Cordona Ibarra CE, de la Pena C, et al. Noninvasive stereotactic radioablation for the treatment of atrial fibrillation: First-in-man experience. *J Arrhythmia.* 2020; 36(1):67-74.



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

Avaliação dos Efeitos Cardíacos de Lectina Solúvel em Água (WSMoL) de Sementes de *Moringa Oleifera*

Evaluation of the Cardiac Effects of a Water-Soluble Lectin (Wsmol) from Moringa Oleifera Seeds

Ainhoa Rodríguez de Yurre,^{1*} José Dayvid Ferreira da Silva,^{2*} Marília Kalinne da Silva Torres,² Eduarda Lopes Martins,¹ Isalira Peroba Ramos,¹ Wênio Sandoval Filho Lima da Silva,² Jéssica da Silva Sampaio,² Caio César da Silva Guedes,² Thiago Henrique Napoleão,² Luana Cassandra Breitenbach Barroso Coelho,² Patrícia Maria Guedes Paiva,² Emiliano Medei¹

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal de Pernambuco,² Recife, PE – Brasil

* Estes autores contribuíram igualmente para este trabalho

Resumo

Fundamento: As sementes de *Moringa oleifera*, que são utilizadas para clarificação de água, contêm uma lectina chamada WSMoL que tem mostrado atividade antibacteriana e imunomoduladora *in vitro*. Devido ao seu valor nutritivo e potencial terapêutico, as folhas e as sementes dessa árvore são consumidas em algumas comunidades. Algumas lectinas de plantas não são tóxicas para mamíferos, mas tem sido relatado que outras são prejudiciais quando ingeridas ou administradas por outros meios.

Objetivo: Como um dos passos necessários para determinar a segurança de WSMoL, nós avaliamos os possíveis efeitos cardiotoxícos desta proteína purificada.

Métodos: Durante 21 dias consecutivos, a WSMoL foi administrada a camundongos por gavagem. Foram investigadas as funções eletrofisiológicas, mecânicas e metabólicas *in vivo* e *ex vivo* por meio de registros eletrocardiográficos, ressonância magnética nuclear e respirometria de alta resolução.

Resultados: O tratamento com WSMoL não induziu alterações nos níveis de glicose no sangue ou peso corporal em comparação com o grupo controle. Adicionalmente, as relações peso cardíaco/peso corporal e peso cardíaco/comprimento tibial estavam semelhantes em ambos os grupos. A ingestão de lectina também não modificou a tolerância à glicose ou resistência à insulina. Não foram observadas alterações nos parâmetros eletrocardiográficos ou na duração do potencial de ação cardíaco. Os corações dos camundongos dos grupos controle e WSMoL mostraram função ventricular esquerda preservada. Além disso, a WSMoL não induziu alterações na função mitocondrial (em todos os casos, $p > 0,05$).

Conclusões: A administração de WSMoL demonstrou ter um perfil de segurança cardíaca. Estes resultados contribuem à avaliação de segurança do uso de sementes de *M. oleifera* para tratar água, visto que essa lectina está presente na preparação empregada por algumas populações com esse fim. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):1029-1037)

Palavras-chave: *Moringa Oleifera*; Lectinas; Glicosídeos; Carboidratos; Coração; Segurança Hídrica; Camundongos.

Abstract

Background: *Moringa oleifera* seeds, which are used for water clarification, contain a lectin named WSMoL which has shown *in vitro* antibacterial and immunomodulatory activity. Due to their nutritional value and therapeutic potential, the leaves and seeds of this tree are eaten in some communities. Some plant lectins are non-toxic to mammals, but others have been reported to be harmful when ingested or administered by other means.

Objective: As one of the steps needed to define the safety of WSMoL, we evaluated possible cardiotoxic effects of this purified protein.

Methods: WSMoL was administered for 21 consecutive days to mice by gavage. Electrophysiological, mechanical, and metabolic cardiac functions were investigated by *in vivo* and *ex vivo* electrocardiographic recordings, nuclear magnetic resonance, and high-resolution respirometry.

Results: The treatment with WSMoL did not induce changes in blood glucose levels or body weight in comparison with control group. Moreover, the heart weight/body weight and heart weight/tibia length ratios were similar in both groups. Lectin ingestion also did not modify glucose tolerance or insulin resistance. No alterations were observed in electrocardiographic parameters or cardiac action potential duration. The heart of mice from the control and WSMoL groups showed preserved left ventricular function. Furthermore, WSMoL did not induce changes in mitochondrial function (in all cases, $p > 0.05$).

Conclusions: The administration of WSMoL demonstrated a cardiac safety profile. These results contribute to the safety evaluation of using *M. oleifera* seeds to treat water, since this lectin is present in the preparation employed by some populations to this end. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):1029-1037)

Keywords: *Moringa Oleifera* (WSMoL), Lectins, Glycosides; Carbohydrates; Heart; Water Security; Mice.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Emiliano Medei •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Av. Carlos Chagas Filho, 373, CCS, Bloco G. CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: emedei70@biof.ufrj.br

Artigo recebido em 20/02/2018, revisado em 04/05/2019, aceito em 23/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190071>

Introdução

Moringa oleifera Lamarck (Moringaceae) é uma árvore nativa da região sul do Himalaia, amplamente cultivada na Ásia e nos trópicos, principalmente devido ao seu uso para clarificação de água. Tem sido cultivada como um remédio tradicional, utilizada nas indústrias alimentar, cosmética e farmacêutica,^{1,2} e também é usada para tratar várias doenças, como câncer e doenças crônicas e infecciosas.^{3,4}

Uma lectina solúvel em água isolada das sementes de *M. oleifera* (WSMoL) tem demonstrado atividade inseticida,⁵⁻⁷ e estudos *in vitro* demonstraram sua atividade antibacteriana contra bactérias corrosivas e patogênicas.⁸⁻¹⁰ A WSMoL demonstrou atividade anti-inflamatória *in vitro* em macrófagos murinos estimulados por lipopolissacarídeos,¹¹ e foi capaz de ativar linfócitos humanos a partir de culturas de células mononucleares do sangue periférico, mostrando um efeito imunomodulador.¹² Também tem sido comprovado que WSMoL é uma das proteínas coagulantes encontradas nas sementes de *M. oleifera*,^{8,13} e é capaz de reduzir a turbidez e a ecotoxicidade de amostras de água coletadas de um riacho poluído.¹⁴

Está bem demonstrado que muitos antibióticos e algumas classes de drogas anti-inflamatórias estão frequentemente associados a efeitos cardiotóxicos.^{15,16} Entre os eventos adversos no sistema cardiovascular, estão a ocorrência de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular sistólica, arritmias e isquemia miocárdica.¹⁷ Classicamente, como uma consequência de cardiotoxicidade, podem ser observadas alterações no eletrocardiograma (ECG), tais como o prolongamento do intervalo QT, o qual tem sido observado em pacientes que usaram várias classes de drogas antimicrobianas, incluindo macrólidos e fluoroquinolonas.¹⁸⁻²⁰ Entre os macrólidos, a administração intravenosa de eritromicina apresenta o risco maior de aumento do intervalo QT, e arritmias fatais têm sido relatadas quando foi usada isoladamente ou em combinação com outras drogas que prolongam o intervalo QT.¹⁶ Portanto, a proteção da função cardíaca atualmente está um desafio constante para a indústria farmacêutica, autoridades reguladoras e médicos que enfrentam reações clínicas adversas de vários agentes terapêuticos na prática clínica.

WSMoL tem surgido como um potencial medicamento antibacteriano e como um agente imunomodulador. Algumas lectinas de plantas não são tóxicas para mamíferos,^{21,22} enquanto outras têm sido relatadas como prejudiciais quando ingeridas ou administradas por outros meios, como injeção intraperitoneal.²³ Portanto, como um dos passos necessários para determinar a segurança de WSMoL, este estudo avaliou os possíveis efeitos cardiotóxicos desta proteína.

Métodos

Material das plantas e isolamento da lectina

Foram coletadas sementes de *moringa oleifera* em Recife (Pernambuco, Brasil) com a autorização (nº 38690) do Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio) e armazenadas a -20 °C. Uma amostra do material coletado foi armazenada como um atestado de espécie (número 73345) no herbário Dárdano de Andrade Lima do Instituto Agrônomo

de Pernambuco. Foi registrado o acesso (A6CAB4C) no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen).

A WSMoL foi isolada a partir do pó das sementes de acordo com o protocolo previamente descrito por Coelho et al.,⁵ Resumidamente, as proteínas foram extraídas em água destilada, e, após filtração e centrifugação, o extrato foi tratado com sulfato de amônio com saturação de 60%²⁴ durante 4 h a 28 °C. Após outra centrifugação, o precipitado foi ressuspenso em água e dialisado durante 8 h contra água destilada (4 h) e NaCl 0,15 M (4 h). A fração dialisada (100 mg de proteínas) foi carregada em uma coluna de quitina equilibrada com NaCl 0,15 M (taxa de fluxo de 20 mL/h), e o WSMoL foi eluído com 1,0 M de ácido acético. A lectina isolada foi dialisada contra água destilada com três trocas de líquido para eliminação do eluente. A atividade de ligação de carboidratos da lectina foi monitorada durante o processo de purificação pelo ensaio da atividade hemaglutinante, de acordo com o método descrito por Paiva e Coelho.²⁵

Animais

Foram utilizados camundongos machos adultos C57BL/6 mantidos no Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) sob condições controladas de temperatura constante (23 °C), com um ciclo claro/escuro de 12h/12h e acesso livre a comida e água. Todos os experimentos foram realizados de acordo com os Princípios Éticos de Pesquisa em Animais adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, e os protocolos aplicados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais da UFRJ, sob número de protocolo DFBCICB041. Os camundongos foram utilizados para experimentos durante 21 dias.

Condições experimentais

Os animais foram separados em dois grupos experimentais: CNTRL (grupo controle) e WSMoL (animais tratados com WSMoL). Vários estudos do nosso grupo têm extensivamente realizado experimentos com WSMoL utilizando concentrações entre 10 µg/ml e 0,2 mg/ml⁵⁻¹² com a finalidade de testar diversos efeitos biológicos de WSMoL. No presente estudo, para testar a cardiotoxicidade desta proteína purificada, foi utilizada uma concentração de WSMoL 10 vezes mais alta. Deste modo, os animais do grupo WSMoL foram tratados com a lectina (proteína purificada) por gavagem, com uma concentração 5 mg/kg do peso corporal (equivalente a 2 mg/ml) durante 21 dias. Os animais no grupo CNTRL foram tratados com água milli-Q por gavagem durante 21 dias.

Hipertrofia cardíaca

Com a finalidade de avaliar a existência de possível hipertrofia cardíaca, os corações dos camundongos foram pesados, e os dados foram normalizados, calculando as relações peso cardíaco/peso corporal (PC/PCorp) e peso cardíaco/comprimento tibial (PC/CT).^{26,27} Após a pesagem, os animais foram sacrificados por meio de deslocamento cervical. Subsequentemente, os corações foram extraídos, lavados com solução salina tamponada com fosfato (PBS), secados para remover o excesso de líquido e pesados. O comprimento tibial foi medido com um paquímetro.

Glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose intraperitoneal e teste de tolerância à insulina intraperitoneal

As concentrações de glicemia de jejum foram determinadas a partir do sangue das veias da cauda usando um glicosímetro automatizado (Contour™ TS Bayer), teste de tolerância à glicose intraperitoneal (TTGI) e o teste de tolerância à insulina intraperitoneal (TTII), os camundongos foram mantidos em jejum por 6 h e 4 h, respectivamente. Após o período de jejum, os animais receberam, por via intraperitoneal, 2 g/kg de glicose para o TTGI ou 0,5 IU/kg de insulina TTII,²⁸ e níveis de glicemia de jejum foram monitorizados 0, 15, 30, 60, 120 min após injeção de um corte na cauda. Foi calculada a área sob a curva (AUC) utilizando todos os pontos no tempo, descontando os valores basais de glicose para cada animal.

Eletrocardiografia e ecocardiografia

Para avaliar a atividade elétrica cardíaca *in vivo*, foi realizado um registro de eletrocardiograma (ECG) nos animais conscientes utilizando um método não invasivo,²⁹ a saber: dois eletrodos subcutâneos implantados sob anestesia com isoflurano nas patas dianteiras direita e esquerda, correspondendo à derivação I do ECG. No momento do registro, os eletrodos foram conectados por cabos flexíveis a um amplificador diferencial caseiro acoplado em CC (generosamente fornecido por Dr. Ariel Escobar, University of California, Merced, EUA), utilizando um filtro passa-baixo de 500 Hz e uma frequência de aquisição de 1 kHz. O sinal foi digitalizado usando Digidata 1440A (Axon Instruments, San José, CA, EUA) e registrado usando um programa de aquisição baseado em Labview (National Instruments, Austin, TX, EUA). Foram analisadas as durações dos seguintes intervalos: PR, RR, QRS e QJ.

A função cardíaca foi avaliada por ecocardiografia (ECHO) *in vivo* utilizando o Sistema de Imagem de Alta Resolução Vevo 770 (VisualSonics, Toronto, Canadá) acoplado a um transdutor de 30 MHz, sob anestesia com isoflurano. As imagens foram adquiridas na modalidade bidimensional e analisadas por um investigador cego. Foram calculados o volume diastólico final, o volume sistólico final, a fração de ejeção e a mudança de área fracionada do ventrículo esquerdo utilizando o método de Simpson. Resumidamente, estes parâmetros de função cardíaca foram avaliados em um corte do eixo paraesternal longitudinal e em quatro imagens do eixo curto no modo B em alta resolução temporal, obtidas em diferentes níveis ventriculares, como descrito anteriormente.³⁰

Potencial de ação

Para realizar registros do potencial de ação (PA) cardíaco em coração intato, um sistema de perfusão retrógrada de Langendorff foi utilizado para manter os corações funcionais *ex vivo* durante horas, como previamente descrito.^{31,32} Para evitar danos no tecido cardíaco pela formação de coágulos sanguíneos, os animais foram injetados por via intraperitoneal, com Na⁺-heparina, 15 min antes da eutanásia que foi realizada por deslocamento cervical. Os corações foram rapidamente removidos, canulados pela aorta e continuamente perfundidos com uma solução de Tyrode oxigenada contendo o seguinte (em mM): NaCl 140, KCl 5,3, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, NaPO₄H₂ 0,33, HEPES 10 e glicose 10. O pH foi calibrado para 7,4 com NaOH a 32 °C. Para diminuir

a contração mecânica, os corações foram perfundidos com Tyrode contendo 4 mM de Blebbistatin (Selleckchem, Houston, TX, EUA).

Foram usados microeletrodos de vidro borossilicato (10–40 MΩ) para registrar os sinais elétricos. Estes microeletrodos foram preenchidos com solução de KCl 3 M e inseridos em um suporte (MEH1SF12, World Precision Instrument [WPI], Sarasota, FL, EUA) incorporado em um micromanipulador (MM33 links, WPI) conectado à entrada de um pré-amplificador (Electro 705, WPI). Os microeletrodos foram colocados na superfície do ventrículo esquerdo e a leitura do microeletrodo foi ajustada em zero. Os sinais amplificados foram digitalizados (NI USB 6281, National Instrument) e analisados com um programa caseiro em LabView (generosamente desenvolvido e fornecido por Dr. Ariel Escobar, University of California, Merced, CA, EUA).

Os parâmetros analisados foram a duração do potencial de ação (DPA) a 30% e 90% de repolarização (DPA₃₀ e DPA₉₀, respectivamente).

Isolamento das mitocôndrias cardíacas dos camundongos

O isolamento das mitocôndrias cardíacas dos camundongos foi adaptada do protocolo descrito por Affourtit et al.,³³ com pequenas modificações. Os corações foram rapidamente dissecados e lavados em tampão Chappell-Perry (CP) gelado, contendo o seguinte (em mM): KCl 100, Tris-HCl 50, EGTA 2 com pH de 7,2. Os corações foram pesados, picados com lâminas e lavados 4 a 5 vezes com tampão CP. O tecido foi subsequentemente incubado por 5 min com tampão CP suplementado com albumina a 0,5%, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de ATP e 125 U/100 mL de protease tipo VIII, na proporção de 1 mL/100 mg de tecido. Após isso, os corações foram homogeneizados (Ultra-turrax homogenizer [IKA®, Campinas, SP, Brasil], configuração baixa, 3 s, 3 vezes), e o homogenato resultante foi centrifugado. O sobrenadante foi centrifugado e o sedimento foi lavado e ressuspenso em tampão CP gelado e finalmente centrifugado. O sedimento mitocondrial final foi ressuspenso em um volume pequeno de tampão CP. A dosagem de proteína da preparação obtida foi realizada pelo método descrito por Lowry et al.³⁴. As preparações mitocondriais isoladas foram submetidas à respirometria de alta resolução para medir os fluxos de consumo de oxigênio.

Respirometria de alta resolução

Para as análises de consumo de oxigênio, foram usadas mitocôndrias isoladas. Os experimentos foram realizados em um respirômetro O2k de alta resolução (Oroboros Instruments, Innsbruck, Austria, UE) a 37°C com meio de respiração mitocondrial (MIR05) contendo o seguinte (in mM): EGTA 0,5, MgCl₂ 3, K-MES 60, taurina 20, KH₂PO₄ 20, HEPES 20, sacarose 110 e 1 g/L BSA livre de gordura com pH de 7,1. O protocolo utilizado para avaliar a função mitocondrial foi adaptado de Pesta e Gnaiger,³⁵ consistindo na adição sequencial de múltiplos substratos e inibidores, a saber: 5 mM piruvato, 2,5 mM malato, 10 mM glutamato, 100 μM 5'-difosfato de adenosina (ADP), 1 mM ADP, 10 mM succinato, 0,2 μg/mL oligomicina e 2 μM antimicina A. A relação de controle respiratório (RCR) foi calculada pelo fluxo de oxigênio após a adição do succinato

na presença de ADP, dividido pelo fluxo após a oligomicina. A capacidade fosforilativa máxima do sistema de transporte de elétrons (OXPHOS) foi calculado pelo consumo de oxigênio após a adição do succinato menos o consumo de oxigênio residual (ROX), o qual foi estimado após a adição da antimicina A. O vazamento inespecífico de prótons foi determinado pelo fluxo de oxigênio não sensível à oligomicina menos o ROX. Um protocolo distinto foi realizado, alterando a sequência dos substratos, para calcular o vazamento de elétrons, a relação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pelo fluxo de O_2 . A ordem de titulação deste protocolo foi a seguinte: 5 mM piruvato, 2,5 mM malato, 10 mM glutamato, 10 mM succinato, 1 mM ADP e 0,2 μ g/mL oligomicina. Os dados foram analisados em software DatLab 5 (Oroboros Instruments) e expressos em pmol O_2 /mg/s.

Produção mitocondrial de H_2O_2

O H_2O_2 mitocondrial foi medido monitorizando-se a taxa de aparecimento de resorufina a 563/587 nm (excitação/emissão) em um espectrofotômetro de fluorescência (Varian Cary Eclipse, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA). A mesma concentração de mitocôndria isolada que foi utilizada nos experimentos de consumo de oxigênio foi acrescentada em 2 mL de MIR05 suplementado com 5,5 μ M Amplex red, 2 U/mL peroxidase e 40 U/mL superóxido dismutase. Os ensaios de produção de H_2O_2 foram realizados a 37 °C, e os substratos, inibidores e desacopladores foram acrescentados na ordem seguinte: 5 mM piruvato, 2,5 mM malato, 10 mM glutamato, 10 mM succinato, 1 mM ADP, 0,2 μ g/mL oligomicina, 2 títulos de 0,5 μ M de cianeto de carbonila-4-(trifluorometoxi) fenil-hidrazona (FCCP) e 2 μ M antimicina A. Os dados gerados em unidades arbitrárias de fluorescência foram analisados no software Origin Pro-8 (Origin Lab Corporation, Northampton, MA, EUA) e normalizados em pmol de H_2O_2 /mg/min a partir da calibração padrão das curvas de H_2O_2 realizadas na presença do mesmo número de mitocôndrias isoladas para cada experimento.

Análise estatística

Os valores são expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (com intervalo interquartil). Para comparar os resultados entre os grupos CNTRL e WSMoL, foi utilizado o teste t de Student não pareado, quando apropriado. De outra maneira, os dados que apresentaram distribuição não gaussiana (teste Kolmogorov-Smirnov) foram comparados pelo teste Mann-Whitney. Foram consideradas significativas as diferenças entre as variáveis quando o valor p era $< 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). Nós não utilizamos métodos estatísticos para predeterminar o tamanho das amostras. Os tamanhos das amostras foram estimados com base na disponibilidade da amostra e em estudos experimentais anteriores do sistema cardiovascular.^{29,30}

Resultados

O tratamento de 21 dias com WSMoL não induziu alterações ($p > 0,05$) nos níveis de glicose no sangue (Figura 1A) nem no peso corporal (Figura 1B), em comparação com o grupo CNTRL. Além disso as relações PC/PCorp

(Figura 1C) e PC/CT (Figura 1D) foram semelhantes ($p > 0,05$) em ambos os grupos, indicando que nenhuma hipertrofia cardíaca foi desenvolvida. O tratamento também não modificou a tolerância à glicose (Figura 1E) ou a resistência à insulina (Figura 1F), em comparação com os camundongos não tratados ($p > 0,05$), revelando a ausência de alterações no metabolismo de carboidratos.

A Figura 2 mostra os parâmetros de ECG no 21º dia de tratamento. Os intervalos PR, RR, QRS e QJ (Figura 2C–F) não foram significativamente diferentes ($p > 0,05$) entre os grupos WSMoL e CNTRL. A DPA_{30} e a DPA_{90} foram semelhantes ($p > 0,05$) entre os camundongos tratados e não tratados (Figura 2G–J). Portanto, os dados obtidos aqui consistentemente demonstraram que o tratamento com WSMoL foi seguro para o comportamento elétrico de corações de camundongo.

Considerando que tem sido demonstrado que alguns antibióticos podem prejudicar a função e a estrutura do ventrículo esquerdo, nós estudamos a função do ventrículo esquerdo detalhadamente utilizando ECHO (Figura 3). Os camundongos dos grupos CNTRL e WSMoL apresentaram estrutura e função ventricular esquerda preservada, conforme indicada pela ausência de diferenças significativas ($p > 0,05$) nos parâmetros seguintes: fração de ejeção (Figura 3A), alteração da área fracionária (Figura 3B), volume sistólico (Figura 3C), volume diastólico final (Figura 3D), volume sistólico final (Figura 3E) e massa ventricular esquerda (Figura 3F). Como um conjunto, esses dados demonstram que o tratamento com WSMoL não prejudicou a função ventricular esquerda.

Finalmente, para verificar se WSMoL interfere na fisiologia da função mitocondrial cardíaca, nós empregamos abordagens experimentais para analisar duas funções mitocondriais importantes: fosforilação oxidativa e produção de espécies reativas de oxigênio. O tratamento de 21 dias com WSMoL não induziu alterações no consumo de oxigênio mitocondrial, conforme demonstrado na Figura 4A–E. Além disso, o tratamento não interferiu com a taxa de produção de H_2O_2 na presença de diversos substratos, inibidores e desacopladores (Figura 4F), e não alterou o vazamento de elétrons (Figura 4G) em comparação com o grupo CNTRL.

Discussão

A alta toxicidade de algumas drogas atualmente utilizadas para o tratamento várias doenças é uma grande preocupação em sistemas de saúde. Por exemplo, diversas classes de antibióticos são cardiotoxícas.^{18–20} Neste cenário, compostos naturais têm sido cada vez mais estudados devido ao seu potencial na descoberta e no desenvolvimento de medicamentos.³⁶ Porém é importante também avaliar a segurança de compostos naturais utilizados para fins alimentares e médicos. Estudos anteriores realizados pelo nosso grupo demonstraram as atividades antibacterianas e imunomoduladoras da WSMoL,^{8–10} que também é uma proteína coagulante das sementes de *M. oleífera*. Neste estudo, nós avaliamos os potenciais efeitos cardiotoxícos da WSMoL, quando administrada por via oral em camundongos. Estudos de segurança são imperativos, mesmo quando as lectinas são administradas por via oral, visto que tem sido relatado que algumas proteínas desta classe podem atravessar a barreira intestinal e ser encontradas sistemicamente.³⁷

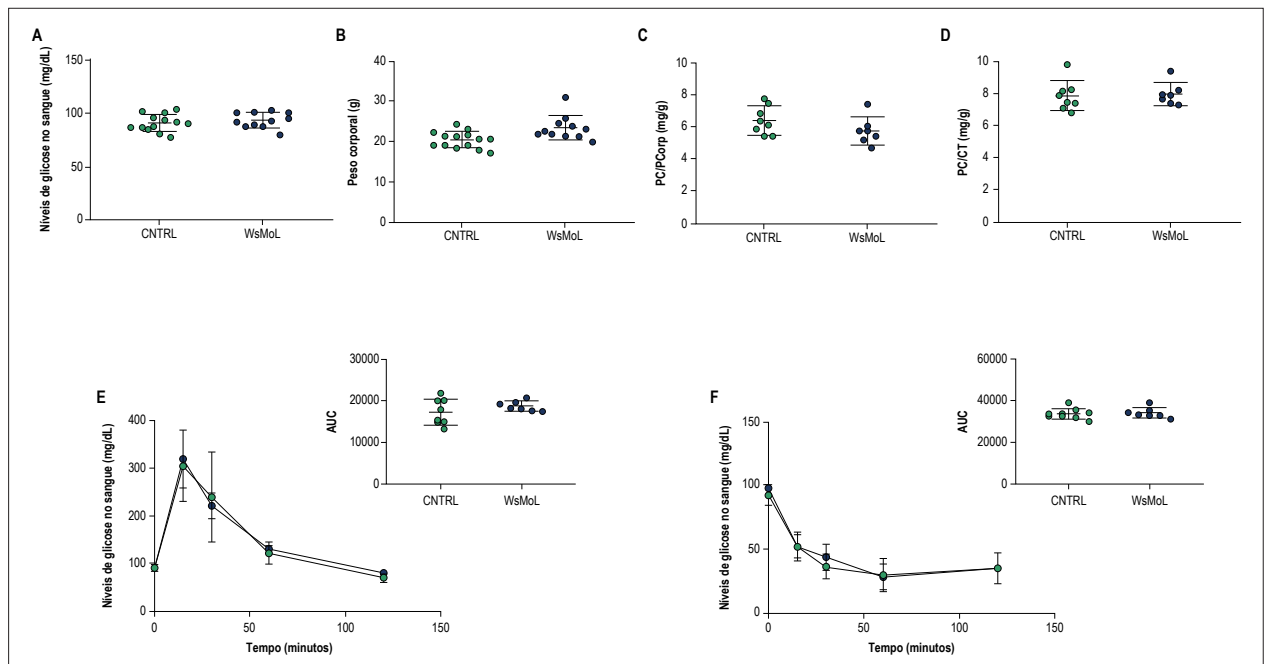


Figura 1 – Tratamento com WSMoL durante 21 dias não induziu alterações metabólicas. (A) Níveis de glicose no sangue após 21 dias de tratamento com solução salina (CNTRL) ou solução de WSMoL (WSMoL) (CNTRL $n = 14$ camundongos e WSMoL $n = 11$ camundongos), (B) peso corporal dos grupos CNTRL e WSMoL (CNTRL $n = 14$ camundongos e WSMoL $n = 11$ camundongos), (C) relação peso cardíaco/peso corporal (CNTRL $n = 8$ camundongos e WSMoL $n = 7$ camundongos) e (D) relação peso cardíaco/comprimento tibial, demonstrando que o tratamento com 5mg/kg de peso corporal de WSMoL preserva a estrutura cardíaca (CNTRL $n = 8$ camundongos e WSMoL $n = 7$ camundongos), (E) teste de tolerância à glicose intraperitoneal e (F) teste de tolerância à insulina intraperitoneal com seus gráficos de AUC correspondentes inseridos (CNTRL $n = 9$ camundongos e WSMoL $n = 7$ camundongos). Cada ponto representa valores individuais e as linhas representam valores médios. ○: Camundongos CNTRL; ●: Camundongos WSMoL. Foram realizadas as comparações entre grupos utilizando teste t de Student não pareado. Os resultados são mostrados como média $\pm$ desvio padrão.

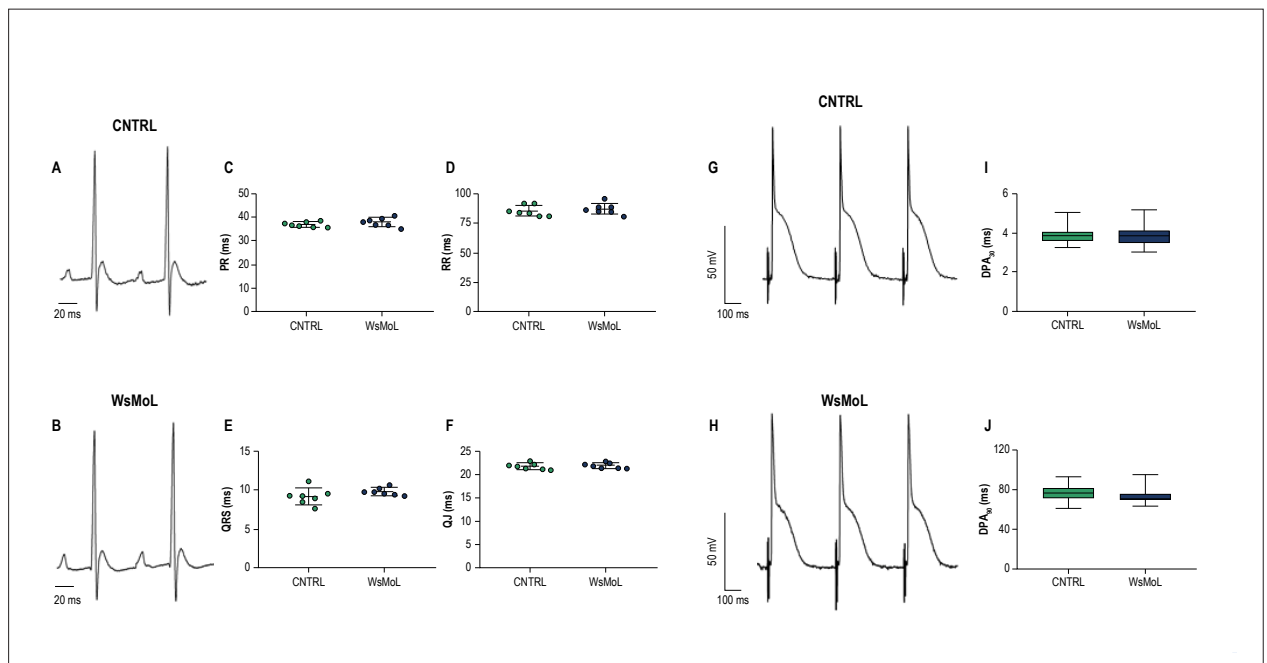


Figura 2 – WSMoL não comprometeu atividade elétrica cardíaca in vivo ou in vitro. Registros de ECG representativos in vivo dos grupos (A) CNTRL e (B) WSMoL. Os intervalos (C) PR, (D) RR, (E) QRS e (F) QJ sumarizaram os dados obtidos após 21 dias de tratamento com WSMoL (CNTRL $n = 7$ camundongos; 2.034 medições e WSMoL $n = 7$ camundongos; 2.038 medições). Cada ponto representa valores individuais e as linhas representam valores médios. Registros representativos in vitro do potencial de ação dos grupos (G) CNTRL e (H) WSMoL são mostrados. Os efeitos do tratamento com WSMoL na duração do potencial de ação (DPA) a (I) 30% e (J) 90% de repolarização são sumarizados (CNTRL $n = 5$ corações; 483 medições e WSMoL $n = 4$ corações; 545 medições). Cada ponto representa valores individuais e as linhas representam valores médios. Foram realizadas as comparações entre grupos utilizando teste t de Student não pareado, e dados que não apresentaram distribuição gaussiana (teste Kolmogorov-Smirnov) foram comparados pelo teste Mann-Whitney. ○: Camundongos CNTRL; ●: Camundongos WSMoL. Os resultados são mostrados como média $\pm$ desvio padrão para dados com distribuição gaussiana e como mediana e intervalo interquartil para dados com distribuição não gaussiana.

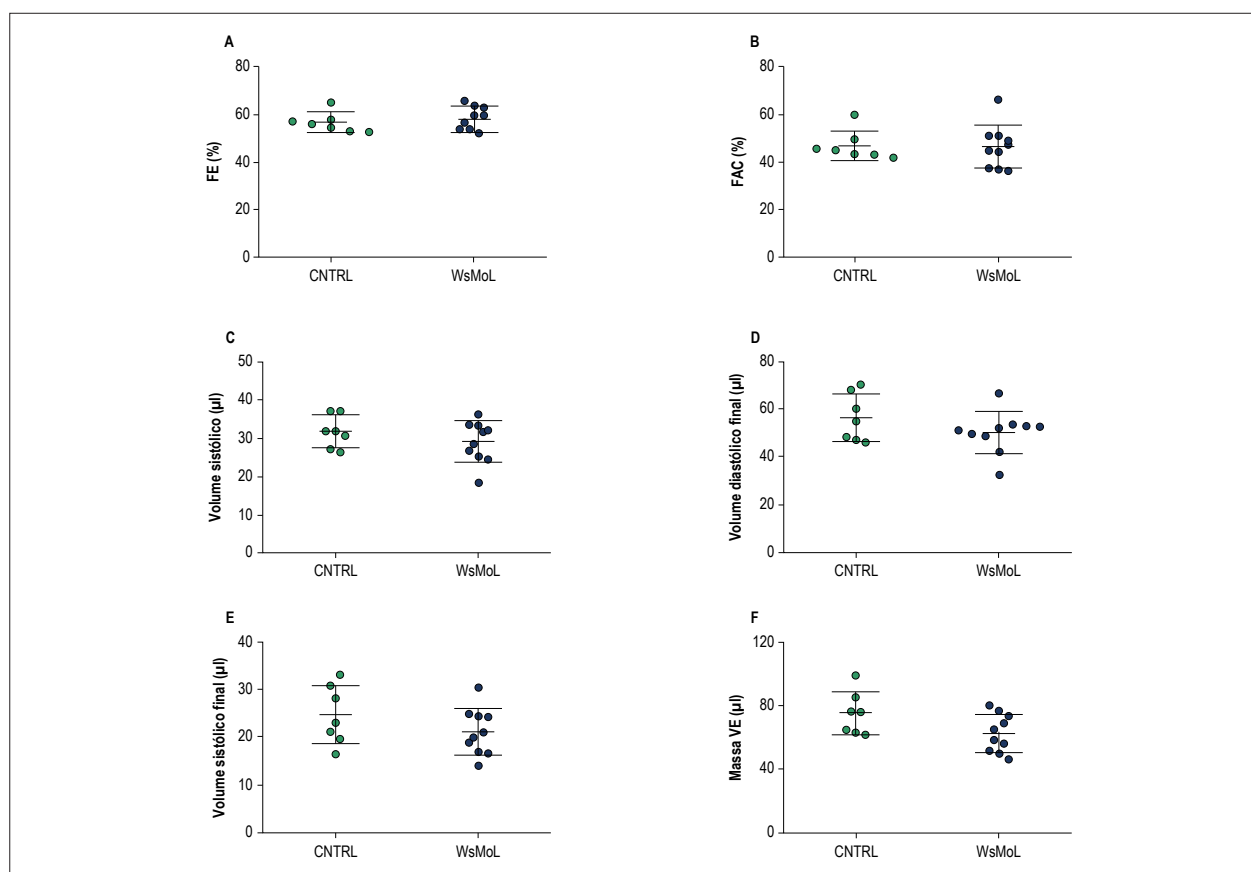


Figura 3 – Função e estrutura do ventrículo esquerdo estavam preservadas após tratamento com WSMoL. Os resultados obtidos por ECHO dos dois grupos estão sumarizados nos seguintes: (A) fração de ejeção ventricular, (B) alteração da área fracionária, (C) volume sistólico, (D) volume diastólico final (E) volume sistólico final e (F) massa ventricular esquerda (CNTRL n = 7 camundongos e WSMoL n = 10 camundongos). Foram realizadas as comparações entre grupos utilizando teste t de Student não pareado. Cada ponto representa valores individuais e as linhas representam valores médios. ○: Camundongos CNTRL; ●: Camundongos WSMoL. Os resultados são mostrados como média ± desvio padrão.

Existe uma crença que a origem natural de um produto garanta a sua segurança em humanos. Porém alguns compostos naturais podem desencadear alguns efeitos tóxicos, inclusive no nível cardíaco. Por exemplo, o alcalóide aconitina, um ingrediente de Fuzi (um medicamento tradicional chinês), foi indicado como a causa de taquicardia ventricular Bidirecional.³⁸

É também sabido que diversos antibióticos são capazes de bloquear os canais de potássio hERG, prolongando o intervalo QT e a DPA.³⁹⁻⁴¹ Guo et al.,⁴² observaram o prolongamento da DPA utilizando eritromicina em miócitos ventriculares de camundongos recém-nascidos. Zhang et al.,⁴³ também demonstraram que a azitromicina, quando administrada em porquinhos-da-índia, causou prolongamentos significativos das DPA₅₀ e DPA₉₀.

Neste sentido, nós avaliamos os efeitos do tratamento com WSMoL na atividade elétrica cardíaca tanto *in vivo* quanto *ex vivo*, em camundongos, observando a sua segurança cardiológica.

Outro efeito observado em alguns antibióticos é o comprometimento da função e estrutura ventricular esquerda, como observado por Zhang et al.,⁴³. Além disso, alguns estudos têm demonstrado que antibióticos e outros compostos naturais podem prejudicar a função mitocondrial.^{44,45} No entanto,

após 21 dias de tratamento com WSMoL, nós observamos que a função ventricular esquerda e a função mitocondrial estavam preservadas.

Conclusão

Os dados apresentados aqui indicam que a administração de WSMoL por gavagem não teve efeitos cardiotóxicos em camundongos tratados durante 21 dias. Estes resultados contribuem para a avaliação de segurança do uso de sementes para o tratamento da água, visto que essa lectina está presente na preparação empregada por algumas populações com este fim.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro e bolsas de pesquisa para os pesquisadores (THN, PMGP, EHM). Também agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Código Financeiro: 001) e à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE; APQ-0661-

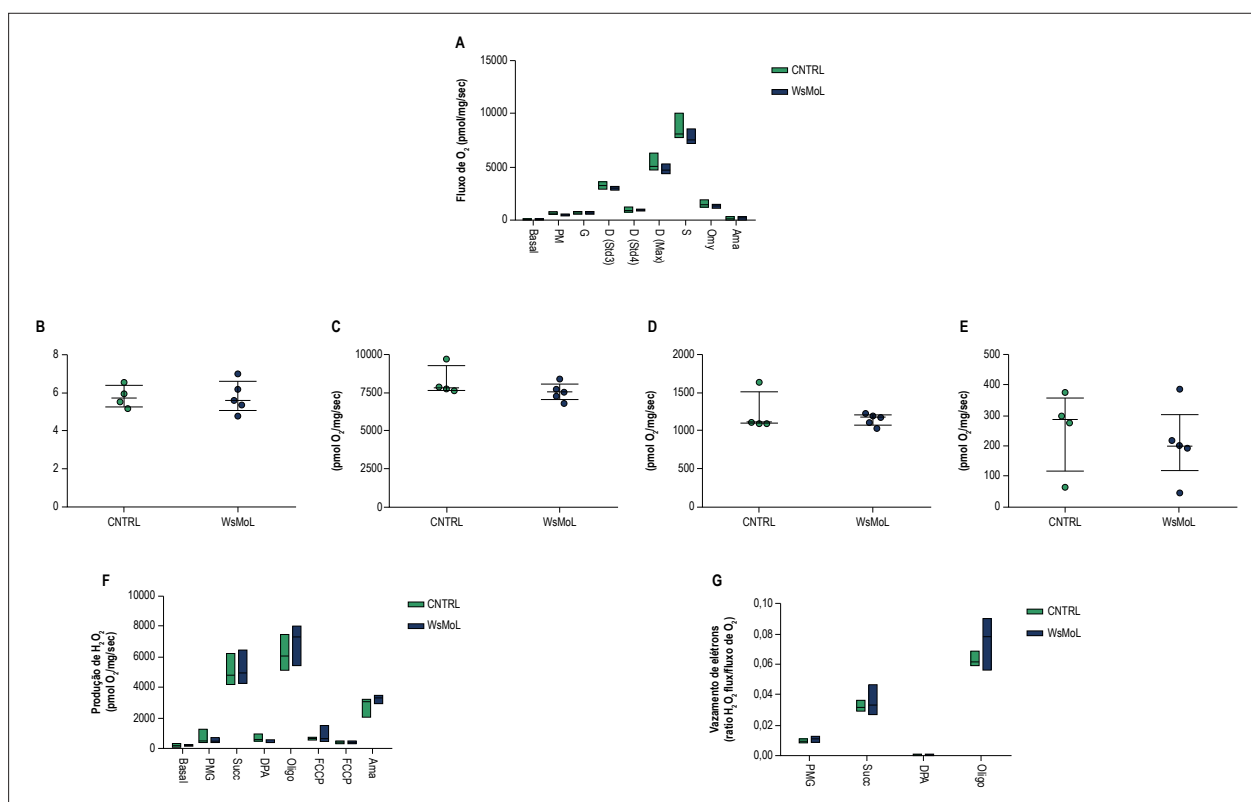


Figura 4 – WSMoL não alterou a função mitocondrial após 21 dias de tratamento. (A) Fluxos de consumo de O₂ na respirometria de alta resolução dos grupos CNTRL e WSMoL, (B) relação de controle respiratório (RCR), (C) capacidade fosforilativa máxima do sistema de transporte de elétrons (OXPHOS), (D) vazamento inespecífico de prótons (LEAK), (E) consumo de oxigênio residual (ROX), (F) taxas de produção mitocondrial de H₂O₂ e (G) vazamento de elétrons nos grupos CNTRL e WSMoL. (CNTRL n = 4 corações e WSMoL n = 5 corações). Cada ponto representa valores individuais e as linhas representam valores médios. ○: Camundongos CNTRL; ●: Camundongos WSMoL. Foram realizadas as comparações entre grupos utilizando teste t de Student não pareado, e dados que não apresentaram distribuição gaussiana (teste Kolmogorov-Smirnov) foram comparados pelo teste Mann-Whitney. Os resultados são mostrados como média ± desvio padrão para dados com distribuição gaussiana e como mediana e intervalo interquartil para dados com distribuição não gaussiana.

2.08/15) pelo apoio financeiro. O JDFS gostaria de agradecer à FACEPE (IBPG-0841-2.08/15) pela bolsa de pós-graduação e à CAPES pela assistência à mobilidade (88881.068531/2014-01; PROCAD/2013 - 88887.124150/2014-00). Além disso, os autores agradecem o professor Ariel Escobar, da Universidade da Califórnia, que nos deu apoio para registrar e analisar os registros de potencial de ação em corações intactos. Por fim, os autores agradecem ao professor Antonio Galina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, pelo apoio nos experimentos mitocondriais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e obtenção de financiamento: Paiva PMG, Medei E; Obtenção de dados: Rodriguez de Yurre A, da Silva JDF, Torres MK, Martins EL, Ramos IP, Silva WSFL, Sarpa JS, Guedes CCS; Análise e interpretação dos dados e análise estatística: Rodriguez de Yurre A, da Silva JDF, Martins EL, Ramos IP; Redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rodriguez de Yurre A, da Silva JDF, Napoleão TH, Paiva PMG, Coelho LCB, Medei E. Rodriguez de Yurre A e da Silva JDF contribuíram igualmente para este trabalho.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco.

Vinculação acadêmica

Este estudo está vinculado ao programa de pós-graduação em ciências biológicas e fisiologia da UFRJ e ao programa de pós-graduação em bioquímica e fisiologia da UFPE.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio de Janeiro sob o número de protocolo DFBCICB041. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

- Hassan FAG, Ibrahim MA. Moringa oleifera: nature is most nutritious and multi purpose tree. *Int J Sci Res Publ.* 2013;3(4):1-5.
- Santos A, Luz LA, Pontual EV, Napoleão TH, Paiva PMG, Coelho LCBB. Moringa oleifera: resource management and multiuse life tree. *Adv Res.* 2015;4(6):388-402.
- Sreelatha S, Jeyachitra A, Padma PR. Antiproliferation and induction of apoptosis by Moringa oleifera leaf extract on human cancer cells. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(6):1270-5.
- Vergara-Jimenez M, Almatrafi M, Fernandez M. Bioactive components in Moringa oleifera leaves protect against chronic disease. *Antioxidants.* 2017;6(4):pii:E91.
- Coelho JS, Santos ND, Napoleão TH, Gomes FS, Ferreira RS, Zingali RB, et al. Effect of Moringa oleifera lectin on development and mortality of Aedes aegypti larvae. *Chemosphere.* 2009;77(7):934-8.
- de Oliveira CFR, de Moura MC, Napoleão TH, Paiva PMG, Coelho LCBB, Macedo MLR. A chitin-binding lectin from Moringa oleifera seeds (WSMoL) impairs the digestive physiology of the Mediterranean flour larvae, Anagasta kuehniella. *Pestic Biochem Physiol.* 2017 Oct;142:67-76.
- Santos ND, de Moura KS, Napoleão TH, Santos GK, Coelho LC, Navarro DM, et al. Oviposition-stimulant and ovicidal activities of Moringa oleifera lectin on Aedes aegypti. *PLoS One.* 2012;7(9):e44840.
- Ferreira RS, Napoleão TH, Santos AF, Sá RA, Carneiro-da-Cunha MG, Morais MM, et al. Coagulant and antibacterial activities of the water-soluble seed lectin from Moringa oleifera. *Lett Appl Microbiol.* 2011;53(2):186-92.
- Moura MC, Trentin DS, Napoleão TH, Primon-Barros M, Xavier AS, Carneiro NP, et al. Multi-effect of the water-soluble Moringa oleifera lectin against Serratia marcescens and Bacillus sp.: antibacterial, antibiofilm and anti-adhesive properties. *J Appl Microbiol.* 2017;123(4):861-74.
- Moura MC, Napoleão TH, Coriolano MC, Paiva PM, Figueiredo RC, Coelho LC. Water-soluble Moringa oleifera lectin interferes with growth, survival and cell permeability of corrosive and pathogenic bacteria. *J Appl Microbiol.* 2015;119(3):666-76.
- Araújo LC, Aguiar JS, Napoleão TH, Mota FV, Barros AL, Moura MC, et al. Evaluation of cytotoxic and anti-inflammatory activities of extracts and lectins from Moringa oleifera seeds. *PLoS One.* 2013;8(12):e81973.
- Coriolano MC, de Santana Brito J, de Siqueira Patriota LL, de Araujo Soares AK, de Lorena VMB, Paiva PMG, et al. Immunomodulatory effects of the water-soluble lectin from Moringa oleifera seeds (WSMoL) on human peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *Protein Pept Lett.* 2018;25(3):295-301.
- de Moura KS, da Silva HR, Dornelles LP, Coelho LC, Napoleão TH, de Oliveira MD, et al. Coagulant activity of water-soluble moringa oleifera lectin is linked to lowering of electrical resistance and inhibited by monosaccharides and magnesium ions. *Appl Biochem Biotechnol.* 2016;180(7):1361-71.
- Freitas JHES, de Santana KV, do Nascimento ACC, de Paiva SC, de Moura MC, Coelho LCBB, et al. Evaluation of using aluminum sulfate and water-soluble Moringa oleifera seed lectin to reduce turbidity and toxicity of polluted stream water. *Chemosphere.* 2016 Nov;163:133-41.
- Costache II, Petriș A. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2011;115(4):1200-7.
- Iannini PB. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;1(2):121-8.
- De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Malignant ventricular arrhythmias resulting from drug-induced QTc prolongation: a retrospective study. *J Clin Med Res.* 2018;10(7):593-600.
- Li X, Wang M, Liu G, Zhou L, Wang Z, Li C. Macrolides use and the risk of sudden cardiac death. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(6):535-7.
- Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(44):e8273.
- Quinn KL, Macdonald EM, Gomes T, Mamdani MM, Huang A, Juurlink DN, et al. Macrolides, digoxin toxicity and the risk of sudden death: a population-based study. *Drug Saf.* 2017;40(9):835-40.
- da Silva PM, de Moura MC, Gomes FS, da Silva Trentin D, Silva de Oliveira AP, de Mello GSV, et al. PgTeL, the lectin found in Punica granatum juice, is an antifungal agent against Candida albicans and Candida krusei. *Int J Biol Macromol.* 2018 Mar;108:391-400.
- Procópio TF, de Siqueira Patriota LL, de Moura MC, da Silva PM, de Oliveira APS, do Nascimento Carvalho LV, et al. CasuL: a new lectin isolated from Calliandra surinamensis leaf pinnulae with cytotoxicity to cancer cells, antimicrobial activity and antibiofilm effect. *Int J Biol Macromol.* 2017 May;98:419-29.
- Dang L, Van Damme EJM. Toxic proteins in plants. *Phytochemistry.* 2015 Sep;117:51-64.
- Green AA, Hughes WL. Protein fractionation on the basis of solubility in aqueous solutions of salts and organic solvents. In: *Methods in Enzymology.* Amsterdam: Elsevier BV; 1955.
- Paiva PMG, Coelho LCBB. Purification and partial characterization of two lectin isoforms from Cratylia mollis mart. (camaratu bean). *Appl Biochem Biotechnol.* 1992;36(2):113-8.
- Schaible TF, Scheuer J. Effects of physical training by running or swimming on ventricular performance of rat hearts. *J Appl Physiol.* 1979;46(4):854-60.
- Yin FC, Spurgeon HA, Rakusan K, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Use of tibial length to quantify cardiac hypertrophy: application in the aging rat. *Am J Physiol.* 1982;243(6):H941-7.
- Arguin C, Bourzac J-F, Placet M, Molle CM, Paquette M, Beaudoin J-F, et al. The loss of P2X7 receptor expression leads to increase intestinal glucose transit and hepatic steatosis. *Sci Rep.* 2017;7(1):12917.
- Monnerat G, Alarcón ML, Vasconcellos LR, Hochman-Mendez C, Brasil G, Bassani RA, et al. Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Nat Commun.* 2016 Nov;7:13344.
- Benavides-Vallve C, Corbacho D, Iglesias-Garcia O, Pelacho B, Albiasu E, Castaño S, et al. New strategies for echocardiographic evaluation of left ventricular function in a mouse model of long-term myocardial infarction. *PLoS One.* 2012;7(7):e41691.
- Ferreiro M, Petrosky AD, Escobar AL. Intracellular Ca²⁺ release underlies the development of phase 2 in mouse ventricular action potentials. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(5):H1160-72.
- Mejía-Alvarez R, Manno C, Villalba-Galea CA, del Valle Fernández L, Costa R, Fill M, et al. Pulsed local-field fluorescence microscopy: a new approach for measuring cellular signals in the beating heart. *Pflüg Arch.* 2003;445(6):747-58.
- Affourtit C, Quinlan CL, Brand MD. Measurement of proton leak and electron leak in isolated mitochondria. *Methods Mol Biol.* 2012;810:165-82.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.
- Pesta D, Gnaiger E. High-resolution respirometry: OXPHOS protocols for human cells and permeabilized fibers from small biopsies of human muscle. *Methods Mol Biol.* 2012;810:25-58.
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016;79(3):629-61.

37. Lehr CM. Bioadhesion technologies for the delivery of peptide and protein drugs to the gastrointestinal tract. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 1994;11(2-3):119-60.
38. Zhao YT, Wang L, Yi Z. An unusual etiology for bidirectional ventricular tachycardia. *Can J Cardiol*. 2016;32(3):395.e5-6.
39. Han SN, Yang SH, Zhang Y, Duan YY, Sun XY, Chen Q, et al. Blockage of hERG current and the disruption of trafficking as induced by roxithromycin. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(12):1112-8.
40. Kauthale RR, Dadarkar SS, Husain R, Karande VV, Gatne MM. Assessment of temperature-induced hERG channel blockade variation by drugs. *J Appl Toxicol*. 2015;35(7):799-805.
41. Nogawa H, Kawai T, Yajima M, Miura M, Ogawa T, Murakami K. Effects of probucol, a typical hERG expression inhibitor, on in vivo QT interval prolongation in conscious dogs. *Eur J Pharmacol*. 2013;720(1-3):29-37.
42. Guo J, Zhan S, Lees-Miller JP, Teng G, Duff HJ. Exaggerated block of hERG (KCNH2) and prolongation of action potential duration by erythromycin at temperatures between 37 degrees C and 42 degrees C. *Heart Rhythm*. 2005;2(8):860-6.
43. Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H, et al. Electrophysiologic studies on the risks and potential mechanism underlying the proarrhythmic nature of azithromycin. *Cardiovasc Toxicol*. 2017;17(4):434-40.
44. Singh R, Sripada L, Singh R. Side effects of antibiotics during bacterial infection: mitochondria, the main target in host cell. *Mitochondrion*. 2014 May;16:50-4.
45. Warmbrunn MV, Schilling JM, Dhanani M, Glukhov E, Gerwick LG, Gerwick WH, et al. Novel marine compounds modulate mitochondrial function in H9c2 cells: potential new pharmaceutical targets to control cardiac metabolism. *FASEB J*. 2018;32(1 suppl):702.1.



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

Uso das Sementes de *Moringa Oleifera* no Tratamento da Água

Use of *Moringa Oleifera* Seeds in Water Treatment

Marcia Kiyomi Koike,^{1,2} Akimi Kokanj Kochi,² Denise Yamada Gomes Pinto²

Laboratório de Emergências Clínicas - Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, Brasil
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Instituto de Assistência ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE),² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação dos Efeitos Cardíacos de Lectina Solúvel em Água (WSMoL) de Sementes de *Moringa Oleifera*

A *Moringa oleifera* Lamarck (MO) é uma planta da família das *Moringaceae*, nativa dos Himalaias e que se adaptou nos diversos continentes, sendo amplamente cultivada na Ásia, África e Américas.¹ De crescimento rápido, a planta toda tem uma grande variedade de aplicações na dieta e na medicina popular.

No entanto, evidências científicas de suas propriedades começaram a surgir apenas no início de 2000. Em estudos experimentais *in vitro* ou *ex-vivo*, as folhas e sementes apresentaram diversos efeitos biológicos, como anti-inflamatórios e cicatrizantes,² antitumorais,³ antidiabético,⁴ antioxidante^{4,5} e na função sexual.^{6,7}

Devido suas propriedades de flotação e ação antimicrobiana, as sementes têm sido utilizadas na purificação da água.⁸ Trata-se de um método de baixo custo, que faz uso de recursos naturais e de fácil manuseio, que pode oferecer qualidade na água das comunidades pobres. As sementes podem adsorver poluentes como herbicidas,⁹ metais pesados,¹⁰ medicamentos^{11,12} e atuar como larvicidas e antimicrobianos natural.¹³

Entre os componentes presentes na semente de *Moringa oleifera*, a lectina solúvel em água (WSMoL) apresenta a propriedade de larvicida e ovicida do *Aedes aegypti*¹⁴ e antinematódeos.¹⁵

Como todo conhecimento científico sobre a *Moringa oleifera* ainda está baseado em estudos experimentais, há necessidade de respeitar as etapas da pesquisa clínica para uso em humanos. Assim, em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu a fabricação, importação, comercialização, propaganda e distribuição de todos os alimentos que contenham *Moringa oleifera* (RESOLUÇÃO-RE Nº 1.478, DE 3 DE JUNHO DE 2019).

Da mesma forma, em relação ao uso das sementes para purificação de água, um estudo para se certificar da segurança também faz necessário. Neste contexto, nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Yurre et al.¹⁶ conduziram uma cuidadosa investigação sobre os efeitos cardiotoxícos da WSMoL de sementes de *Moringa oleifera*. Os autores avaliaram os possíveis efeitos celulares, estruturais, elétricos e funcionais no coração; bem como efeitos no metabolismo de carboidratos e no peso corporal. O estudo buscou testar sua hipótese nula e teve êxito em demonstrar, experimentalmente, a segurança de utilização da WSMoL por 21 dias, e estimula novos projetos de avaliação da segurança do uso de sementes de *Moringa oleifera* para a purificação da água para o uso humano.

Palavras-chave

Moringa Oleifera; Glicosídeos; Anti-Inflamatórios; Lectinas de Plantas; Segurança Hídrica.

Correspondência: Marcia Kiyomi Koike •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina - LIM-51 - Emergências clínicas
Av. Dr Arnaldo, 455 sala 3189. CEP 01246-903, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mkkoike17@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200390>

Referências

1. Matic I, Guidi A, Kenzo M, Mattei M, Galgani A. Investigation of medicinal plants traditionally used as dietary supplements: A review on *Moringa oleifera*. J Public Health Afr. 2018 Dec 21;9(3):841.
2. Udupa SL, Udupa AL, Kulkarni DR. Studies on anti-inflammatory and wound healing properties of *Moringa oleifera* and *Aegle marmelos*. Fitoterapia. 1994;65:119-23.
3. Sadek KM, Abouzed TK, Abouelkhair R, Nasr S. The chemo-prophylactic efficacy of an ethanol *Moringa oleifera* leaf extract against hepatocellular carcinoma in rats. Pharmaceutical Biology. 2017;55(1):1458-66.
4. Gupta R, Mathur M, Bajaj VK, Katariya P, Yadav S, Kamal R, et al. Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of *Moringa oleifera* in experimental diabetes. J Diabetes. 2012;4(2):164-71.
5. Shaat AR, Sadek KM, El-Far AH, Nasr SM, El-Sayed Y. Evaluation of antioxidant and hepatoprotective activities of moringa (*moringa oleifera*) leaves in diabetic rabbits. Eur J Pharmac Med Res. 2017;4(7):154-62.
6. Sadek KM. Chemotherapeutic efficacy of an ethanolic *Moringa oleifera* leaf extract against chromium-induced testicular toxicity in rats. Andrologia. 2014;46:1047-54.
7. Prabsattroo T, Wattanathorn J, Iamsaard S, Somsat P, Sritragool O, Thukhumme W, et al. *Moringa oleifera* extract enhances sexual performance in stressed rats. J Zhejiang Univ Sci. 2015;16(3):179-90.
8. Nouhi S, Kwaambwa HM, Gutfreund P, Rennie AR. Comparative study of flocculation and adsorption behaviour of water treatment proteins from *Moringa peregrina* and *Moringa oleifera* seeds. Sci Rep. 2019;9(1):17945.
9. Cusioli LF, Bezerra CO, Quesada HB, Alves Baptista AT, Nishi L, Vieira MF, et al. Modified *Moringa oleifera* Lam. Seed husks as low-cost biosorbent for atrazine removal. Environ Technol. 2019 Aug 14:1-12.
10. Freitas JH, de Santana KV, da Silva PM, de Moura MC, Coelho LC, do Nascimento AE, et al. Evaluation of *Moringa oleifera* Seed Lectin as a Metal Remover in Aqueous Solutions. Protein Pept Lett. 2016;23(7):645-9.
11. Bagheri A, Abu-Danso E, Iqbal J, Bhatnagar A. Modified biochar from *Moringa* seed powder for the removal of diclofenac from aqueous solution. Environ Sci Pollut Res Int. 2020;27(7):7318-27.
12. Santos AF, Matos M, Sousa Â, Costa C, Nogueira R, Teixeira JA, et al. Removal of tetracycline from contaminated water by *Moringa oleifera* seed preparations. Environ Technol. 2016;37(6):744-51.
13. Moura MC, Trentin DS, Napoleão TH, Primon-Barros M, Xavier AS, Carneiro NP, et al. Multi-effect of the water-soluble *Moringa oleifera* lectin against *Serratia marcescens* and *Bacillus* sp.: antibacterial, antibiofilm and anti-adhesive properties. J Appl Microbiol. 2017;123(4):861-74.
14. Silva LLS, Fernandes KM, Miranda FR, Silva SCC, Coelho LCBB, Navarro DMD, et al. Exposure of mosquito (*Aedes aegypti*) larvae to the water extract and lectin-rich fraction of *Moringa oleifera* seeds impairs their development and future fecundity. Ecotoxicol Environ Saf. 2019 Nov 15;183:109583.
15. de Medeiros MLS, de Moura MC, Napoleão TH, Paiva PMG, Coelho LCBB, Bezerra ACDS, et al. Nematicidal activity of a water soluble lectin from seeds of *Moringa oleifera*. Int J Biol Macromol. 2018;108:782-9.
16. Yurre AR, Silva JD, Torres MK, Martins EL, Ramos IP, Lima da Silva WS, et al. Avaliação dos Efeitos Cardíacos de Lectina Solúvel em Água (WSMoL) de Sementes de *Moringa Oleifera*. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):1029-1037.



A Prevalência da Hipotensão Ortostática e a Distribuição da Variação Pressórica no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto

Prevalence of Orthostatic Hypotension and the Distribution of Pressure Variation in the Longitudinal Study of Adult Health

Ana Paula Costa Velten,¹ Isabela Bensenor,² Paulo Lotufo,² José Geraldo Mill¹

Universidade Federal do Espírito Santo,¹ Vitória, ES - Brasil

Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A hipotensão ortostática (HO) tem sido negligenciada na clínica não havendo estudos sobre sua prevalência na população brasileira.

Objetivo: Determinar a prevalência de HO e a variação da pressão arterial (PA) após manobra postural no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto.

Métodos: No presente estudo descritivo da linha de base (N = 14.833 indivíduos, 35-74 anos), os participantes ficavam deitados por 20 minutos e então levantavam ativamente, com a medida da PA em supino e aos 2, 3, e 5 minutos de ortostase. A HO foi definida por queda ≥ 20 mmHg na PA sistólica e/ou queda ≥ 10 mmHg na PA diastólica aos 3 minutos, sendo determinada a sua prevalência com intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}). A distribuição da variação da PA após a manobra postural foi determinada numa subamostra (N = 8.011) após remoção de participantes com morbidade cardiovascular e/ou diabetes.

Resultados: A prevalência de HO foi de 2,0% (IC_{95%}: 1,8 – 2,3), crescente com a idade. Se o critério for a mesma queda pressórica em qualquer das medidas, a prevalência aumenta para 4,3% (IC_{95%}: 4,0 – 4,7). Em presença de HO houve relato de sintomas (tontura, escotomas, náuseas, etc.) em 19,7% dos participantes (IC_{95%}: 15,6 – 24,6) e em apenas 1,4% (IC_{95%}: 1,2 – 1,6) dos sem HO. Os escores-Z –2 das variações da PA antes e após manobra postural na subamostra foram de –14,1 mmHg na PA sistólica e –5,4 mmHg na diastólica.

Conclusão: A prevalência de HO varia em função do momento da aferição da PA. Os pontos de corte atuais podem subestimar a ocorrência de HO na população. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):1040-1048)

Palavras-chave: Hipotensão Ortostática/epidemiologia; Prevalência; Doença da Artéria Coronariana; Pressão Arterial; Posição Ortostática.

Abstract

Background: Orthostatic hypotension (OH) has been neglected in clinical practice, and there are no studies on its prevalence in the Brazilian population.

Objective: To determine the prevalence of OH and blood pressure (BP) changes after the postural change maneuver in participants of the Longitudinal Study of Adult Health.

Methods: In this descriptive study of baseline data (N = 14,833 adults, ages 35 – 74 years), participants remained lying down for 20 minutes and subsequently stood up actively. BP measurements were taken while the participants were supine and at 2, 3, and 5 minutes after standing. OH was defined as a reduction of ≥ 20 mmHg in systolic BP and/or a reduction of ≥ 10 mmHg in diastolic BP at 3 minutes, and its prevalence was determined with a 95% confidence interval (CI). The distribution of BP variation after the postural change maneuver was determined in a subsample (N = 8,011) obtained by removing patients with cardiovascular morbidity and/or diabetes.

Results: The prevalence of OH was 2.0% (95% CI: 1.8 – 2.3), increasing with age. If the criterion applied were a BP reduction during any measurement, the prevalence would increase to 4.3% (95% CI: 4.0 – 4.7). Symptoms (dizziness, scotoma, nausea, etc.) were reported by 19.7% of participants (95% CI: 15.6 – 24.6) with OH and 1.4% (95% CI: 1.2 – 1.6) of participants without OH. The –2 Z-scores of BP variation before and after the postural change maneuver in the subsample were –14.1 mmHg for systolic BP and –5.4 mmHg for diastolic BP.

Conclusion: Prevalence of OH varies depending on when BP is measured. Current cutoff points may underestimate the actual occurrence of OH in the population. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):1040-1048)

Keywords: Hypotension, Orthostatic/epidemiology; Prevalence; Coronary Artery Disease; Blood Pressure; Standing Position.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Ana Paula Costa Velten •

Universidade Federal do Espírito Santo - Rodovia Governador Mário Covas, Km 60 - Bairro Litorâneo. CEP 29932-540, São Mateus, ES - Brasil

E-mail: paulinhavelten@hotmail.com

Artigo recebido em 14/11/2018, revisado em 28/05/2019, aceito em 23/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180354>

Introdução

Estudos longitudinais têm mostrado que a hipotensão ortostática (HO) é preditor de aumento do risco de mortalidade geral e de outros agravos à saúde, como doença arterial coronariana e cerebrovascular, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e novos casos de hipertensão.¹⁻⁵

Diretrizes atuais definem a HO como a redução sustentada de 20 mmHg da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e/ou de 10 mmHg da Pressão Arterial Diastólica (PAD) dentro de 3 minutos após a adoção da ortostase.⁶ A mesma diretriz sugere uma redução de 30 mmHg na PAS em indivíduos hipertensos como o critério mais adequado.

Desde a primeira definição de HO,⁷ a quantidade de estudos investigando a prevalência desse achado na população geral tem sido pequena, havendo grande divergência na metodologia da medida da pressão arterial (PA) e até mesmo nos critérios de definição. A maior parte dos estudos tem sido realizada em populações específicas, como idosos, portadores de diabetes, hipertensão, doença de Alzheimer, indivíduos hospitalizados ou institucionalizados.⁸

Mesmo sendo uma avaliação simples e barata, a medida da PA em manobra postural não é usual na prática clínica e poucos estudos epidemiológicos avaliaram essa medida, seus fatores associados e implicações no estado geral de saúde. A prevalência de HO encontrada em populações mais próximas da geral varia muito em função da idade, indo, em sua maioria, desde cerca de 5% (45 a 64 anos) até 30% em estudos apenas com idosos (> 65 anos).^{4,9} Praticamente a totalidade dos estudos foi realizada em populações da América do Norte,^{5,10} Europa^{1,2} e Ásia,¹¹ e nenhum deles levou em consideração o critério de queda de 30 mmHg na PAS para hipertensos.

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de HO em uma população brasileira, verificar sua associação com sintomas e descrever a distribuição da variação da PA após a manobra postural.

Métodos

Desenho e população de estudo

Trata-se de um estudo descritivo realizado com dados coletados na linha de base (2008-2010) do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), com uma coorte de 15.105 servidores públicos de ambos os sexos, de 35 a 74 anos de idade, cujo objetivo principal foi de determinar a incidência de doenças crônicas e os seus determinantes na população brasileira. A pesquisa vem sendo conduzida em seis centros de investigação sediados em instituições públicas de ensino superior e pesquisa, sendo os participantes os servidores públicos, ativos ou aposentados, destas instituições. Detalhes sobre a amostragem, recrutamento e dados coletados na linha de base foram publicados anteriormente.^{12,13} Neste estudo foram incluídos todos os participantes do ELSA-Brasil, exceto os que não possuíam dados completos da manobra postural. A amostra final foi composta por 14.833 indivíduos (Figura 1).

Manobra postural e hipotensão ortostática

Para a realização da manobra postural, o participante permanecia deitado por cerca de 20 minutos enquanto era submetido ao protocolo de aferição do índice tornozelo-braquial (ITB). Foram obtidas três medidas da PA no braço direito na posição supina com intervalo de dois minutos entre elas. Utilizou-se a média das duas últimas medidas como o valor da PA em supino. Em seguida, o aferidor instruiu o participante a se levantar (se necessário com ajuda) e a manter postura ereta, com apoio apenas dos pés. A PA foi novamente medida aos 2, 3 e 5 minutos após adoção da ortostase, com o braço do participante sem apoio.¹⁴ Em formulário próprio, o aferidor deveria anotar a presença de sintomas relatados espontaneamente (tontura, alterações visuais, náusea, etc.). Em função da intensidade dos sintomas, o protocolo podia ser alterado fazendo-se as medidas da PA na posição sentada.

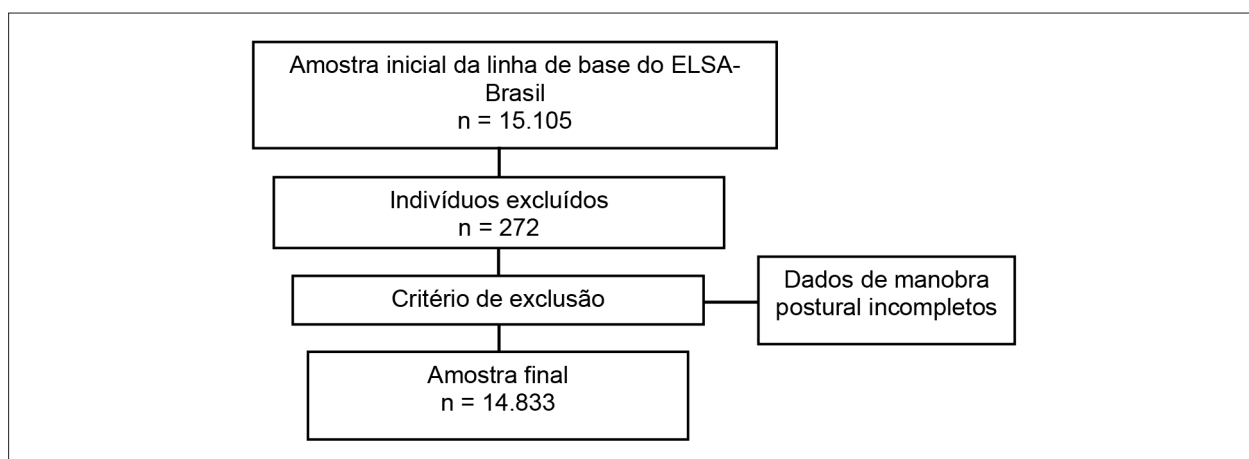


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

Artigo Original

Houve uma rotina de treinamento, certificação e recertificação periódica dos aferidores. Supervisores treinados e certificados em nível central treinaram as equipes locais.¹⁴

Todas as medidas da PA foram obtidas com aparelho oscilométrico validado (Omron HEM 705CPINT, Japão)¹⁵ com tamanho do manguito escolhido de acordo com a circunferência do braço. Em 27 participantes foi necessária a utilização do esfigmomanômetro de mercúrio (Unitec, Brasil) por falha na leitura do aparelho oscilométrico. Outros 14 participantes não conseguiram manter a ortostase para todas as medidas pressóricas e tiveram incremento pressórico com o retorno à posição supina. Para estes fez-se uma correção baseada na média dos deltas pressóricos dos indivíduos que permaneceram eretos com o mesmo valor de queda pressórica.

Definiu-se HO pela presença de queda da PAS de ≥ 20 mmHg e/ou da PAD de ≥ 10 mmHg na medida de 3 minutos após adoção da ortostase.^{6,7} Posteriormente foi feita avaliação de prevalência considerando a queda pressórica em qualquer medida ou ainda adotando-se a queda de ≥ 30 mmHg na PAS dos hipertensos.

Análise estatística

A prevalência de HO foi determinada por sexo, faixa etária, raça/cor e escolaridade. Os dados de prevalência foram apresentados como frequência e intervalo de confiança (IC) de 95%. A fim de afastar a influência da presença de doenças cardiovasculares ou diabetes, a prevalência de HO foi recalculada para uma subamostra gerada pela remoção dos indivíduos com hipertensão (em uso ou não de anti-hipertensivos), diabetes, auto-relato de insuficiência cardíaca, doença coronária prévia (infarto ou colocação de stent) e acidente vascular cerebral (AVC). Foram descritos ainda as médias e desvios padrões de idade de cada subamostra. Além disso foi verificada a prevalência de sintomas relacionados à mudança postural nos indivíduos com e sem HO.

Descreveu-se também a média e o desvio padrão (DP) da variação da PA (delta da pressão: PA em ortostase menos PA em supino) por faixa etária e em geral, tanto para a variação da PAS, quanto para a variação da PAD. Por fim foram calculadas as prevalências de HO considerando as quedas pressóricas aos 2, 3 e 5 minutos, assim como para o critério de queda de ≥ 30 mmHg na PAS aos 3 minutos, nos hipertensos. Ainda traçou-se um diagrama de Venn com as medidas dos três momentos. As análises foram efetuadas utilizando os softwares Microsoft Office Excel e o IBM SPSS Statistics 21.

Questões éticas

O ELSA-BRASIL foi submetido e aprovado nos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas e todos os participantes assinaram o termo de consentimento.¹⁶

Resultados

A prevalência de HO por sexo, faixa etária, raça/cor e escolaridade na população do estudo e na subamostra é apresentada na Tabela 1. A média de idade na população total do estudo foi maior do que na subamostra ($52,1 \pm 9$

Tabela 1 - Prevalência de hipotensão ortostática segundo dados sociodemográficos, ELSA-Brasil (2008 – 2010)

Variáveis		Hipotensão ortostática		
		Presente	Total	Prevalência (IC 95%*)
População do estudo (n = 14.833)				
Sexo	Masculino	135	6.796	2,0 (1,7 – 2,4)
	Feminino	165	8.037	2,0 (1,8 – 2,4)
Faixa etária	35 a 44 anos	39	3.298	1,2 (0,9 – 1,6)
	45 a 54 anos	93	5.825	1,6 (1,3 – 2,0)
	55 a 64 anos	116	4.157	2,8 (2,3 – 3,3)
	65 a 74 anos	52	1.553	3,3 (2,6 – 4,3)
Cor ou raça	Preta	59	2.342	2,5 (2,0 – 3,2)
	Parda	81	4.110	1,9 (1,6 – 2,4)
	Branca	139	7.679	1,8 (1,5 – 2,1)
	Amarela/índigena	13	525	2,5 (1,5 – 4,2)
Escolaridade	Até fundamental completo	57	1.883	3,0 (2,3 – 3,9)
	Médio completo	110	5.133	2,1 (1,8 – 2,6)
	Superior completo	133	7.817	1,7 (1,4 – 2,0)
Total		300	14.833	2,0 (1,8 – 2,2)
Subamostra da população do estudo† (n = 8.011)				
Sexo	Masculino	56	3.289	1,7 (1,3 – 2,2)
	Feminino	66	4.722	1,4 (1,1 – 1,8)
Faixa etária	35 a 44 anos	33	2.570	1,3 (0,9 – 1,8)
	45 a 54 anos	50	3.388	1,5 (1,1 – 1,9)
	55 a 64 anos	30	1.688	1,8 (1,2 – 2,5)
	65 a 74 anos	9	365	2,5 (1,3 – 4,6)
Raça	Preta	16	1.223	1,3 (0,8 – 2,1)
	Parda	39	2.219	1,8 (1,3 – 2,4)
	Branca	63	4.181	1,5 (1,2 – 1,9)
	Amarela/índigena	3	284	1,1 (0,4 – 3,1)
Escolaridade	Até fundamental completo	15	645	2,3 (1,4 – 3,8)
	Médio completo	39	2.643	1,5 (1,1 – 2,0)
	Superior completo	68	4.723	1,4 (1,1 – 1,9)
Total		122	8.011	1,5 (1,3 – 1,8)

*IC 95%: intervalo de confiança de 95%. †: População do estudo após a exclusão de hipertensos, usuários de anti-hipertensivos, diabéticos, com história de insuficiência cardíaca, doença coronária grave, infarto e acidente vascular cerebral.

anos *versus* $49,1 \pm 8,2$ anos, respectivamente; $p < 0,01$). As prevalências de HO nestes dois grupos foram, respectivamente, de 2,0% (IC_{95%}: 1,8 – 2,3) e 1,5% (IC_{95%}: 1,3 – 1,8). Considerando em toda a população os indivíduos com menos de 60 anos e com 60 anos ou mais, a prevalência de HO foi de 1,6% (IC_{95%}: 1,4 – 1,9) e 3,2% (IC_{95%}: 2,8 – 4,1), respectivamente. Na subamostra, esses valores foram 1,4% (IC_{95%}: 1,1 – 1,7; média de idade = 47,2 anos) e 2,6% (IC_{95%}: 1,8 – 3,8; média de 64,3 anos), respectivamente. O efeito da idade fica mais claro agrupando-se os indivíduos por décadas. Observa-se que a prevalência abaixo de 55 anos é praticamente idêntica na população total e na subamostra. A partir desta idade, a subamostra apresenta prevalências menores. Outro fator com impacto na prevalência foi a escolaridade, havendo aumento progressivo da prevalência entre os participantes de menor escolaridade, tanto na população total como na subamostra.

Foram referidas alterações de protocolo em 775 (5,2%) indivíduos. Em 33,7% destes casos (260 indivíduos ou 1,8% da população total), relatou-se a ocorrência de sinais e sintomas sugestivos de HO (tontura, dificuldade em permanecer em pé sem apoio, náuseas, e mais raramente vômito). As mudanças de protocolos nos demais casos decorreram, em geral, de limitações físicas que dificultavam a realização da manobra, uso do braço ou perna esquerda (ITB), e do esfigmomanômetro de mercúrio.

O relato de sintomas associados à HO ocorreu em apenas 1,4% (IC_{95%}: 1,2 – 1,6) dos indivíduos sem HO, valor este que subiu para 19,7% (IC_{95%}: 15,6 – 24,6) naqueles com HO e para 43% (IC_{95%}: 33,0 – 53,6) quando a HO era definida por queda de ambas as pressões.

Os valores médios e o DP das variações das PAS e PAD na manobra postural em toda a coorte e na subamostra estão descritas por sexo e faixa etária na Tabela 2. Observa-se que, na média, as variações pressóricas são positivas, sem diferenças entre sexos e idade.

A Figura 2A apresenta as variações pressóricas por faixa de diferença. Observa-se que geralmente essa oscilação situa-se de -10 a +10 mmHg na PAS e de aumentos de até 10 mmHg na PAD. Há aumento da PAS em 66,4% da população e em 88,0% da PAD. A Figura 2B contém o histograma das variações na subamostra. Estão sinalizados os valores da média menos dois DP e o atual valor de referência. As variações seguem distribuição normal e semelhante, e os pontos de corte atuais situam-se entre dois e três DP abaixo da média.

A prevalência aos 3 minutos considerando o critério de queda de 30 mmHg nos indivíduos hipertensos foi de 1,5% (IC_{95%}: 0,3 – 1,7), totalizando 222 participantes. Ainda sobre a medida dos 3 minutos, considerando a queda em ambas as pressões, a prevalência situou-se em 0,6% (IC_{95%}: 0,5 – 0,7), queda somente na PAS prevalência em 1,6% (IC_{95%}: 1,4 – 1,8) e queda somente na PAD em 1,0% (IC_{95%}: 0,9 – 1,2).

A Figura 3 apresenta o diagrama de Venn para a HO aos 2, 3 e 5 minutos. Nota-se que 265 indivíduos tiveram HO aos 2 minutos, prevalência de 1,8% (IC_{95%}: 1,6-2,0); e 385 indivíduos aos 5 minutos, 2,6% (IC_{95%}: 2,4-2,9). Em toda amostra, 94 indivíduos apresentaram HO em todas as medidas. Novamente não se observou diferença significativa entre sexos e raça/cor, mas houve uma progressão importante com a idade e com

níveis mais baixos de escolaridade. A presença de sintomas relacionados à HO foi relatada em 10,2% (IC_{95%}: 7,1 – 14,4) dos que apresentaram HO aos 2 minutos e 17,4% (IC_{95%}: 13,9 – 21,5) dos que apresentaram aos 5 minutos.

A prevalência de HO considerando a existência de queda pressórica aos 2 ou 3 minutos sobe para 2,9% (IC_{95%}: 2,7 – 3,2) e alcança 4,3% (IC_{95%}: 4,0 – 4,7) quando considerada queda pressórica em pelo menos uma das três medidas. Na população acima de 60 anos esses valores seriam de 5,1% (IC_{95%}: 4,4 – 5,9) e 7,3% (IC_{95%}: 6,5 – 8,2), respectivamente.

Discussão

Em nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo de prevalência de HO em uma grande amostra da população brasileira. Destaca-se que o valor de 2,0% encontrado foi similar em homens e mulheres e apresentou nítido crescimento com a idade, notadamente a partir dos 55 anos. Na subamostra gerada com menor influência de fatores confundidores, a prevalência caiu para 1,5%. Essa queda decorreu principalmente das diferenças nas faixas superiores a 55 anos.

A comparabilidade de dados entre estudos sobre HO é difícil, dada a diversidade de características das populações, sobretudo no que diz respeito à faixa etária, e à heterogeneidade dos métodos utilizados na execução da manobra postural. Em populações não específicas, similares à geral, são encontradas prevalências que oscilam entre 2,73%⁵ a 58,6%.¹⁷ A mais baixa (2,73%) foi descrita nos participantes do Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, cuja média de idade era de 53 anos, ou seja, similar à da linha de base do ELSA-Brasil. No ARIC a PA foi medida na posição supina e depois em pé a cada 30 segundos por 2 minutos, utilizando-se a média dessas medidas (exceto a primeira) para definir HO. Destaca-se que os participantes eram normotensos. Já para Cooke et al. (58,6%),¹⁷ a média de idade era de 73 anos e a PA foi medida de modo contínuo (batimento a batimento), durante 3 minutos em mesa de *tilt* com inclinação de 70°. A HO foi definida pela queda pressórica a qualquer momento durante o monitoramento, independente da duração. Assim, as diferenças de prevalência decorrem da diversidade de populações e de metodologia, tendo como traço comum apenas os pontos de corte da queda pressórica. Em nossa própria amostra considerando a queda pressórica de 2 ou de 3 minutos, ou a queda em qualquer medida, a prevalência cresce de 2,9% e 4,3%, respectivamente, sendo a última mais que o dobro da prevalência somente no terceiro minuto (2,0%) que tem sido o momento mais referido em estudos descritos na literatura.

Há grande variação em relação ao tempo da medida. Há estudos medindo a PA após 3 minutos da ortostase;¹⁸ após 1 e 3 minutos, considerando a queda em uma das duas medidas a partir da medida da posição supina;¹⁹ ou da medida com o participante sentado;²⁰ medindo após 1 minuto;³ ou após 1, 2 e 3 minutos²¹ ou 1, 2 e 5 minutos,²² considerando a queda em qualquer medida; medindo de forma contínua, considerando a queda entre 60 e 110 segundos;²³ existindo ainda outras variações.^{11,24}

A diretriz atual recomenda a definição pela queda pressórica dentro de 3 minutos⁶ após a ortostase. Não há consenso, entretanto, sobre qual o melhor momento dentro deste período.

Artigo Original

Tabela 2 - Variação das pressões sistólica e diastólica (mmHg) aos 3 minutos, na população total do estudo e na subamostra da população do estudo, por sexo e faixa etária, ELSA-Brasil (2008 – 2010)

Faixa etária por sexo		Δ PAS (mmHg)				Δ PAD (mmHg)			
		Média (μ)	Desvio padrão (σ)	μ-2σ	μ-3σ	Média (μ)	Desvio padrão (σ)	μ-2σ	μ-3σ
População do estudo (n = 14.833)									
Total	Total	3,62	9,72	-15,81	-25,53	7,05	6,56	-6,07	-12,64
	Masculino	3,80	9,51	-15,21	-24,72	7,33	6,63	-5,93	-12,56
	Feminino	3,47	9,89	-16,31	-26,20	6,81	6,50	-6,18	-12,67
35 a 44 anos	Total	4,05	8,34	-12,63	-20,97	8,67	6,34	-4,00	-10,34
	Masculino	3,99	8,44	-12,89	-21,33	9,22	6,13	-3,05	-9,18
	Feminino	4,10	8,25	-12,40	-20,65	8,19	6,48	-4,76	-11,24
45 a 54 anos	Total	3,59	9,06	-14,53	-23,59	7,29	6,51	-5,74	-12,26
	Masculino	4,04	8,74	-13,44	-22,18	7,81	6,69	-5,57	-12,26
	Feminino	3,21	9,30	-15,39	-24,69	6,85	6,33	-5,82	-12,15
55 a 64 anos	Total	3,23	10,70	-18,16	-28,86	6,15	6,44	-6,74	-13,18
	Masculino	3,27	10,56	-17,85	-28,40	6,22	6,38	-6,55	-12,94
	Feminino	3,20	10,81	-18,41	-29,22	6,09	6,49	-6,89	-13,38
65 a 74 anos	Total	3,91	11,81	-19,70	-31,51	5,13	6,64	-8,15	-14,79
	Masculino	3,86	11,21	-18,57	-29,78	4,55	6,57	-8,58	-15,15
	Feminino	3,96	12,38	-20,79	-33,17	5,70	6,67	-7,63	-14,30
Subamostra da população do estudo* (n=8.011)									
Total	Total	3,77	8,93	-14,09	-23,03	7,48	6,43	-5,39	-14,96
	Masculino	3,76	8,83	-13,90	-22,73	7,89	6,40	-4,90	-15,79
	Feminino	3,78	9,01	-14,23	-23,24	7,19	6,44	-5,70	-14,38
35 a 44 anos	Total	4,17	8,35	-12,53	-20,88	8,70	6,30	-3,91	-17,39
	Masculino	3,99	8,53	-13,08	-21,61	9,25	6,16	-3,07	-18,49
	Feminino	4,32	8,21	-12,10	-20,31	8,27	6,38	-4,49	-16,54
45 a 54 anos	Total	3,59	8,67	-13,76	-22,43	7,31	6,35	-5,39	-14,62
	Masculino	3,92	8,33	-12,74	-21,07	7,83	6,28	-4,74	-15,66
	Feminino	3,36	8,89	-14,43	-23,32	6,95	6,37	-5,79	-13,90
55 a 64 anos	Total	3,50	9,80	-16,11	-25,91	6,37	6,38	-6,38	-12,74
	Masculino	3,00	9,75	-16,49	-26,23	6,41	6,41	-6,40	-12,82
	Feminino	3,79	9,83	-15,87	-25,70	6,34	6,36	-6,38	-12,69
65 a 74 anos	Total	3,89	10,80	-17,71	-28,52	5,64	6,88	-8,13	-11,27
	Masculino	3,65	10,92	-18,19	-29,11	4,80	6,62	-8,43	-9,61
	Feminino	4,08	10,73	-17,39	-28,12	6,29	7,04	-7,79	-12,57

Δ: diferença das pressões antes e após ortostase; μ: média; σ: desvio padrão; *: População do estudo após a exclusão de hipertensos, usuários de anti-hipertensivos, diabéticos, auto-relato de insuficiência cardíaca, doença coronária grave, infarto e acidente vascular cerebral.

A fim de determinar o tempo mais apropriado, um estudo²⁵ avaliou 407 idosos (média de idade de 78,7 ± 7,8 nos com HO e 74,1 ± 8,6 nos sem HO aos 3 minutos) após 1, 3 e 5 minutos da ortostase. A prevalência encontrada foi de 21,86%, 21,37% e 19,90%, respectivamente, e os parâmetros

associados à HO foram os mesmos nos três momentos. É destacado que 29 idosos apresentaram HO somente no primeiro minuto, 18 somente no terceiro e 12 somente no quinto. Os autores sugerem a adoção de 1 minuto para utilização na prática clínica por necessitar de menor tempo (o

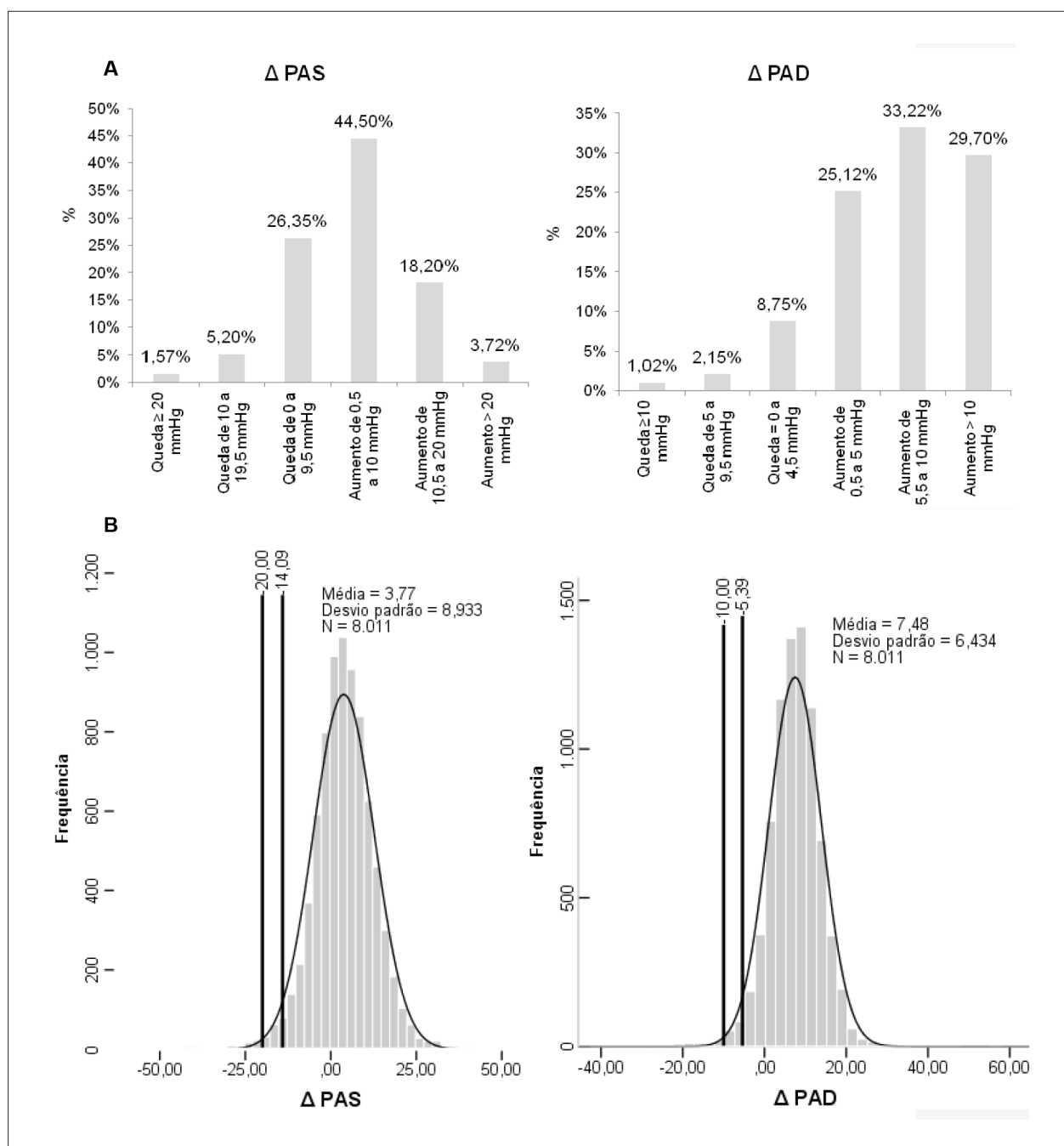


Figura 2 – A) Alteração das pressões sistólica e diastólica após 3 minutos de ortostase por faixa de diferença em toda a população do estudo, ELSA-Brasil (2008 – 2010). **B)** Histograma dos deltas das pressões arteriais sistólica e diastólica aos 3 minutos após a ortostase, na subamostra da população do estudo, ELSA-Brasil (2008 – 2010).

que é importante principalmente em idosos) e por identificar a maioria dos casos. Destaca-se que se a definição de HO fosse feita com base na queda pressórica a qualquer tempo, a prevalência seria maior.

Outros estudos^{26,27} sugerem avaliações mais prolongadas, de até 10 minutos, uma vez que muitos participantes desenvolveram HO tardiamente. Em nosso estudo, com média de idade mais baixa ($52,1 \pm 9,1$ anos), alguns participantes também desenvolveram queda pressórica mais tardia, visto

que a prevalência aos 3 minutos foi maior que aos 2, e que a de 5 minutos foi maior que ambas.

É preciso ter cautela na interpretação dos dados provenientes de monitorização contínua da PA após adoção de ortostase. Nesses casos, um declínio pressórico fisiológico pode ser esperado após adoção da ortostase, principalmente nos idosos, pela redução súbita do retorno venoso e do débito sistólico, até que os mecanismos de compensação estabilizem a PA. Finucane et al.,¹⁰ notou estabilização dentro de 30 segundos

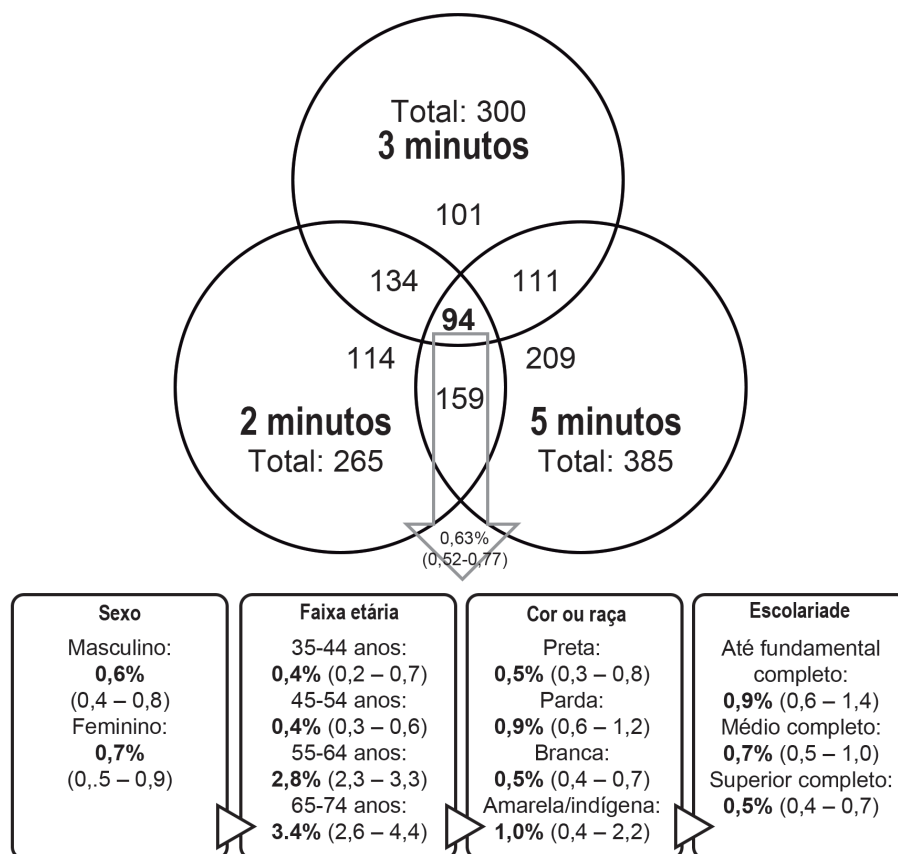


Figura 3 - Diagrama de Venn sobre a hipotensão ortostática aos 2, 3 e 5 minutos, incluindo a descrição da prevalência total e segundo dados sociodemográficos dos indivíduos com hipotensão ortostática nos três momentos, ELSA-Brasil (2008 – 2010).

em indivíduos entre 50 a 59 anos, e com mais de 30 segundos nos indivíduos mais velhos. Tendo em vista essa queda inicial, considerar a queda independente do momento que ela ocorre como HO pode ser inapropriado. Os trabalhos que assim procedem têm encontrado prevalências muito altas, como 58,6%, encontrada por Cooke et al.,¹⁷ Tais valores devem conter grande quantidade de falsos positivos. Cooke et al.,¹⁷ mencionam que, caso fosse considerada a queda sustentada da PA com duração mínima de 60 segundos, a prevalência cairia para 23,3% e para apenas 9%, caso fosse considerada a manutenção por 180 segundos.

Após essas considerações sobre a heterogeneidade das populações e métodos, a comparação entre os trabalhos deve ser cautelosa. Estudos em populações com faixa etária semelhante à do ELSA apresentam prevalências entre 2,73%⁵ a 7,4%²⁸, com destaque para os artigos referentes às coortes ARIC^{4,5,28} e Malmo Preventive Project (MPP).^{1,2} As variações decorrem de exclusões nas amostras em função dos desfechos de cada artigo. A maioria dos artigos do ARIC apresenta prevalência de cerca de 5%. Em todos eles a média de idade foi de cerca de 53 anos. Os artigos do MPP apresentam prevalência de cerca de 6% e amostras bem semelhantes, com média de idade de 48 anos.

Destaca-se que estudos de prevalência em indivíduos com menos de 45 anos são escassos. Encontramos apenas um²⁰ com indivíduos de 18 a 100 anos (média de 49 anos). Entretanto, a prevalência por faixa etária não foi mencionada.

O aumento da prevalência de HO com o envelhecimento estaria ligado a uma série de causas. Pode-se citar as alterações na função barorreflexa, respostas vasoconstritoras inadequadas, redução da complacência cardíaca e vascular, diminuição do volume sanguíneo e menor eficiência dos músculos esqueléticos de atuar como bomba facilitadora do retorno venoso.²⁹ Além disso, em idades mais avançadas é maior a prevalência de hipertensão arterial, condição associada à HO. Isso, entretanto, parece não ter ocorrido em nosso estudo haja vista que o aumento pressórico na população total do ELSA foi similar àquele observado na subamostra, tanto em relação à pressão sistólica como diastólica (Tabela 2).

Em nossa população, além da faixa etária, uma menor escolaridade também indicou tendência de aumento de HO, traço este observado tanto na amostra global como na subamostra, com uma atenuação neste último grupo. Ressalta-se que as diferenças de idade são um fator adjacente a estes achados, já que os grupos com menor escolaridade apresentaram

média de idade maior (56,5 anos na categoria de menor escolaridade e de 51,9 na de maior, na população total; na subamostra essas médias foram de 53,4 anos e de 49,3 anos, respectivamente).

Com relação à presença de sintomas, observamos que a prevalência de HO é significativamente maior quando algum sintoma característico de queda no fluxo sanguíneo cerebral é relatado, principalmente quando a queda ocorre em ambas as pressões. No Cardiovascular Health Study,¹⁸ 20% dos indivíduos com HO apresentaram sintomas e no Rotterdam Study³⁰ este indicador foi de 13,9%. Esses valores são próximos aos detectados no ELSA-Brasil, confirmando que a HO é assintomática na maioria dos indivíduos. A presença de sintomas é relevante para iniciar novas avaliações diagnósticas e tomar decisões terapêuticas. No entanto, não há diretrizes sobre a tomada de decisões clínicas nos portadores de HO, mas sem sintomas.³¹

A distribuição dos deltas das pressões resultaram em escores-Z de -2 a -14,09 mmHg para a PAS e de -5,39 mmHg na PAD na subamostra de pacientes sem a presença de hipertensão (medicados ou não), diabetes, histórico de insuficiência cardíaca, doença coronária grave, infarto ou AVC. Rose et al.,⁵ em amostra de 6.951 participantes, após a exclusão dos hipertensos, encontraram valor semelhante no percentil 5 da queda da PAS (-15,25 mmHg) mesmo utilizando um método diferente. Ressalta-se que os documentos que definiram a HO^{6,7} relatam o ponto de corte de -20 mmHg na PAS e -10 mmHg na PAD. Considerando que a variação pressórica apresenta distribuição gaussiana, os pontos de corte atualmente recomendados para definir presença de HO estariam além daqueles previstos por um critério estatístico padrão, isto é, considerar variação excessiva os indivíduos que se situam nos 5% inferiores de distribuição da curva. A definição de ponto de corte além deste limite aumenta a probabilidade de falsos negativos, ou seja, indivíduos portadores de HO que não receberiam este diagnóstico e a orientação adequada em função do estabelecimento de pontos de corte com base empírica e não com achados experimentais.

Com relação à prevalência de HO, considerando o critério de uma queda ≥ 30 mmHg em hipertensos, nota-se pequena diminuição da prevalência (de 2% para 1,5%), obviamente pelo deslocamento para a esquerda do ponto de corte. A sugestão de 30 mmHg é justificada na diretriz⁶ devido à maior PA inicial dos hipertensos. Entretanto, nos hipertensos do ELSA, menos da metade apresentava PA não controlada, ficando a dúvida em como proceder nessa situação, já que a mesma não é abordada na definição. Não encontramos alusão sobre a prevalência em hipertensos utilizando esse critério em outros estudos.

Sobre a prevalência nas demais medidas, destaca-se que houve aumento com o passar do tempo, e que muitos indivíduos apresentaram HO somente em uma das três medidas pressóricas. A prevalência simultânea nos três momentos foi de apenas 0,6%, tendo também relação com o envelhecimento, e 4,3% em qualquer um dos momentos. Uma análise associativa com os principais fatores relacionados à HO encontrados na literatura pode indicar qual(s) o(s) momento(s) mais adequado(s) para avaliação da HO nessa população.

Sobre a presença de sintomas e a prevalência de HO nos três momentos, os indivíduos que tiveram HO aos 3 minutos foram os que mais relataram sintomas. Vale lembrar que não

há informação sobre o momento exato do relato, podendo o sintoma ter sido relatado/ocorrido logo após a ortostase ou mais próximo à medida pressórica de 5 minutos. A presença de sintomas, principalmente tontura e síncope, pode ter grande impacto na saúde dos indivíduos, já que pode afetar sua mobilidade e segurança.

A extensão dos achados da nossa amostra para a população geral deve ser feita com cautela por tratar-se de uma coorte profissional. Entretanto, a amostra é grande para permitir análises de subgrupos e grande parte do espectro de variação de idade, raça/cor e escolaridade existente na população brasileira está representada em ambos os sexos. Portanto, na ausência de dados populacionais, os dados do ELSA constituem atualmente a melhor referência para a presença de HO na população brasileira.

Conclusão

A prevalência de HO em uma amostra de trabalhadores públicos brasileiros foi de cerca de 2% ao se levar em consideração as medidas pressóricas obtidas 3 minutos após adoção da ortostase. A prevalência é igual em ambos os sexos e a idade é o fator que mais influi na prevalência. A medida pressórica aos 3 minutos após adoção de ortostase é a que melhor se correlaciona com a presença de sintomas. Os atuais pontos de corte (-20 mmHg na PAS e -10 mmHg na PAD) podem subestimar a real ocorrência de HO na população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Velten APC, Bensenor I, Lotufo P, Mill JG; Obtenção de dados e obtenção de financiamento: Bensenor I, Lotufo P, Mill JG; Análise e interpretação dos dados: Velten APC, Bensenor I, Mill JG; Análise estatística: Velten APC; Redação do manuscrito: Velten APC, Mill JG.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde e Ministérios da Ciência e Tecnologia.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ana Paula Costa Velten pela Universidade Federal do Espírito Santo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número de protocolo CAAE 0016.1.198.000-06. 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. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals. *Eur Heart J*. 2010;31(1):85–91.
2. Fedorowski A, Engström G, Hedblad B, Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö Preventive Project. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1209–15.
3. Fedorowski A, Hedblad B, Engström G, Gustav Smith J, Melander O. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. *J Intern Med*. 2010;268(4):383–9.
4. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, Jones D. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1996. *Stroke*. 2000;31(10):2307–13.
5. Rose KM, Holme I, Light KC, Sharrett AR, Tyroler HA, Heiss G. Association between the blood pressure response to a change in posture and the 6-year incidence of hypertension: prospective findings from the ARIC study. *J Hum Hypertens*. 2002;16(11):771–7.
6. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69–72.
7. Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. 1996;6(2):125–6.
8. Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med*. 2013;273(4):322–35.
9. Veronese N, Bolzetta F, De Rui M, Zambon S, Corti MC, Musacchio E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and orthostatic hypotension in old people: The Pro.V.A. study. *Hypertension*. 2014;64(3):481–6.
10. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation*. 2014;130(20):1780–9.
11. Shin C, Abbott RD, Lee H, Kim J, Kimm K. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(10):717–23.
12. Aquino EM, Araujo MJ, Almeida MC, Conceição P, Andrade CR, Cade NV, et al. Participants recruitment in ELSA Brasil (Brazilian Longitudinal Study For Adult Health). *Rev Saude Publica*. 2013;47(Suppl 2):10–8.
13. 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.
14. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo P, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(Suppl 2):54–62.
15. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP 5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit*. 1996;1(1):55–61.
16. Aquino EM, Vasconcellos-Silva PR, Coeli CM, Araújo MJ, Santos SM, Figueiredo RC, et al. Ethical issues in longitudinal studies: the case of ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(Suppl 2):19–26.
17. Cooke J, Carew S, Quinn C, O'Connor M, Curtin J, O'Connor C, et al. The prevalence and pathological correlates of orthostatic hypotension and its subtypes when measured using beat-to-beat technology in a sample of older adults living in the community. *Age Ageing*. 2013;42(6):709–14.
18. Alagiakrishnan K, Patel K, Desai R V, Ahmed MB, Fonarow GC, Forman DE, et al. Orthostatic hypotension and incident heart failure in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69A(2):223–30.
19. Curreri C, Giantin V, Veronese N, Trevisan C, Sartori L, Musacchio E, et al. Orthostatic changes in blood pressure and cognitive status in the elderly: the Progetto Veneto Anziani Study. *Hypertension*. 2016;68(2):427–35.
20. Vara-González L, Muñoz-Cacho P, Sanz de Castro S. Postural changes in blood pressure in the general population of Cantabria (northern Spain). *Blood Press Monit*. 2008;13(5):263–7.
21. Verwoert GC, Mattace-Raso FUS, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1816–20.
22. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Knetsch AM, van den Meiracker AH, Schalekamp MAA, et al. Arterial stiffness as the candidate underlying mechanism for postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2006;24(2):339–44.
23. Finucane C, O'Connell MD, Donoghue O, Richardson K, Savva GM, Kenny RA. Impaired orthostatic blood pressure recovery is associated with unexplained and injurious falls. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(3):474–82.
24. O'Connell MD, Savva GM, Fan CW, Kenny RA. Orthostatic hypotension, orthostatic intolerance and frailty: the Irish Longitudinal Study on Ageing-TILDA. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(3):507–13.
25. Soysal P, Aydin AE, Koc Okudur S, Isik AT. When should orthostatic blood pressure changes be evaluated in elderly: 1st, 3rd or 5th minute? *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Jul-Aug;65:199–203.
26. Campos AC, De Almeida NA, Ramos AL, Vasconcelos DF, Freitas MP, Toledo MA. Orthostatic hypotension at different times after standing erect in elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(3):589–90.
27. Pavy-Le Traon A, Piedvache A, Perez-Lloret S, Calandra-Buonaura G, Cochen-De Cock V, Colosimo C, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a european multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):554–61.
28. Bell EJ, Agarwal SK, Cushman M, Heckbert SR, Lutsey PL, Folsom AR. Orthostatic hypotension and risk of venous thromboembolism in 2 Cohort Studies. *Am J Hypertens*. 2016;29(5):634–40.
29. Kanjwal K, George A, Figueredo VM, Grubb BP. Orthostatic hypotension. *J Cardiovasc Med*. 2015;16(2):75–81.
30. Wolters FJ, Mattace-Raso FUS, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Heart Brain Connection Collaborative Research Group. Orthostatic hypotension and the long-term risk of dementia: a Population-Based Study. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002143.
31. Miller ER 3rd, Appel LJ. High prevalence but uncertain clinical significance of orthostatic hypotension without symptoms. *Circulation*. 2014;130(20):1772–4.



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

A Hipotensão Ortostática Infrequente no Brasil: Estamos Subestimando o Problema?

The Uncommon Orthostatic Hypotension in Brazil: Are We Underestimating the Problem?

Humberto Graner Moreira¹ 

Liga de Hipertensão Arterial (LHA) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás,¹ Goiânia, GO – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A Prevalência da Hipotensão Ortostática e a Distribuição da Variação Pressórica no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto

A homeostase da pressão arterial (PA) depende de mecanismos fisiológicos complexos que envolvem interações contínuas dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino. Esses mecanismos também devem garantir a manutenção do débito cardíaco adequado, mesmo em situações de rápidas variações circulatórias. Uma dessas situações está relacionada às mudanças dinâmicas da postura, de deitado para em pé, quando a rápida redução do retorno venoso pode afetar a pré-carga, o volume sistólico e a pressão arterial média. A hipotensão ortostática (HO) é uma manifestação de disfunção autonômica e ocorre quando os mecanismos adaptativos cardiovasculares falham em compensar essas alterações ao assumir a posição em pé.¹

O diagnóstico de HO requer a demonstração de diminuição significativa e persistente da PA durante a ortostase, seja pelo teste de se levantar ativamente à beira leito ou pelo teste de inclinação (tilt-test). Diretrizes nacionais e internacionais endossam a definição de HO como uma queda ≥ 20 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) ou uma queda ≥ 10 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) dentro de 3 minutos após a posição ortostática, independentemente da presença de sintomas.²⁻⁴ Essa definição foi estabelecida pela primeira vez por um consenso em 1996 e foi baseada em vários pequenos estudos fisiológicos, além de considerações pragmáticas.⁵ Com essa definição, evidências crescentes têm demonstrado que a HO prediz mortalidade por todas as causas^{6,7} e incidência de doenças cardiovasculares,^{7,8} sendo ainda mais relevante do que o descenso noturno reverso, observada na monitorização ambulatorial da PA, para prever eventos cardiovasculares.⁹ Uma meta-análise recente envolvendo 121.913 indivíduos e um acompanhamento médio de 6 anos relatou que a HO estava associada a riscos 50, 41 e 64% maiores de morte por todas as causas, doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral, respectivamente.⁸

Palavras-chave

Hipotensão Ortostática/complicações; Epidemiologia; Doenças Cardiovasculares; Acidente Vascular Cerebral; Infarto do Miocárdio; Hipertensão; Saúde do Adulto.

Correspondência: Humberto Graner Moreira •

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – 1ª Aveninada s/n – Setor Leste Universitário. CEP 74605-050, Goiânia, GO – Brasil
E-mail: humbertograner@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200352>

Para determinar a prevalência de HO em uma população brasileira, Velten e colegas apresentam nesta edição dos Arquivos uma análise detalhada do comportamento da pressão arterial após manobras posturais em 14.833 indivíduos do estudo ELSA-Brasil.¹⁰ A coorte ELSA-Brasil incluiu 15.105 funcionários públicos de 35 a 74 anos de 5 universidades e 1 instituto de pesquisa localizados em diferentes regiões do Brasil. O estudo foi realizado de 2008 a 2010 e desenvolvido para abordar a incidência de doenças cardiovasculares e os principais fatores de risco associados entre funcionários ativos ou aposentados dessas instituições.¹¹ A prevalência relatada de HO nessa população foi de 2,0% e aumentou com a idade, chegando a 3,3% em indivíduos entre 65 e 74 anos. Entre aqueles com triagem positiva para HO, a presença de sintomas foi observada em 19,7%, contra apenas 1,4% entre aqueles sem HO. Os sintomas foram relatados em até 43% dos indivíduos que apresentaram queda concomitante na PAS e PAD.

Para além de um inquérito epidemiológico, em um país onde muitos desses dados são escassos ou ausentes, este estudo levanta algumas questões que merecem ser abordadas. Primeiro, a prevalência de HO nesta coorte foi baixa. Infelizmente, não existem outros estudos na literatura que tenham investigado a prevalência de HO no Brasil, e esse também é outro mérito dos autores. Pesquisas epidemiológicas internacionais demonstram que a prevalência de HO varia de 5 a 20%, mas pode chegar a 30% em indivíduos com mais de 70 anos de idade.^{1,12} Neste trabalho de Velten et al.,¹⁰ mesmo em indivíduos com mais de 64 anos, a prevalência ainda era muito menor do que os relatos anteriores. As razões para essa discrepância não foram claras. Uma parcela significativa dos idosos acima de 74 anos foi excluída e poderia aumentar esse número, mas as características basais do estudo ELSA-Brasil ainda apontam para uma população com alta frequência de fatores de risco: 63,1% tinham excesso de peso, 61,5% apresentavam colesterol alto, 35,8% apresentavam PA elevada, e 20,3% tinham tolerância à glicose comprometida.¹¹ Se a baixa prevalência apenas reflete uma população específica, retomaremos esse tópico mais adiante neste artigo.

Segundo, como parte da avaliação do protocolo, a manobra de mudança postural incluiu medidas da PA aos 2, 3 e 5 minutos após o repouso. Os autores apontam que a prevalência de HO pode mais que dobrar, para até 4,3%, quando se considera a redução da PA em pelo menos uma das três medidas. No entanto, ao comparar apenas as medidas de 3 e 5 minutos, a prevalência de HO aumenta de 2,0 para 2,6%. Embora esses indivíduos tendam a ser mais sintomáticos aos 5 minutos, o aumento da sensibilidade para a triagem de

HO é pequeno, e certamente não justifica estender as medidas além de 3 minutos durante uma avaliação no consultório.

Mas talvez um dos aspectos mais interessantes deste trabalho tenha sido o cálculo dos escores Z para variações da PA, observando valores inferiores aos estabelecidos pelas diretrizes para um subconjunto específico da população. A distribuição da variação da PA resultou em escores Z -2 de -14,09 mmHg para PAS e -5,39 mmHg para PAD na subamostra de pacientes sem hipertensão, diabetes, história de insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio prévio ou acidente vascular cerebral. Isso significa que, nesta coorte de adultos brasileiros, os atuais limiares nacionais e internacionais podem subestimar a presença de HO. Essa diferença pode, inclusive, explicar a menor prevalência nessa coorte brasileira. Como existem reflexos autonômicos envolvidos na resposta fisiológica da PA em pé,¹ é razoável admitir que poderíamos ter variações diferentes para diferentes populações. Em outras palavras, um número não pode servir para todos. O estudo de Velten et al.¹⁰ fornece dados para uma discussão mais ampla sobre esse assunto. Obviamente, mais dados serão necessários em populações diversas, uma vez que o estudo ELSA-Brasil avaliou apenas uma amostra específica de funcionários de seis instituições brasileiras.

Independentemente se entraremos em discussões sobre os limiares de HO no país — se uma queda de 20 ou 14 mmHg na PAS —, isso não muda o fato de que o problema pode continuar sendo negligenciado na prática clínica. Existe uma

recomendação formal para medir a PA no 1º e 3º minutos após ficar em pé, partindo de uma posição sentada, em todos os pacientes na primeira avaliação no consultório para identificar a HO.²⁻⁴ As medidas da PA em repouso e em pé também devem ser consideradas em visitas subsequentes em pacientes idosos, diabéticos e pessoas com outras condições em que a HO pode ocorrer com frequência. No entanto, mesmo sabendo das suas possíveis implicações na incidência de eventos cardiovasculares, a HO é frequentemente subdiagnosticada e pode ser um problema negligenciado na prática clínica.

Aproximadamente dois terços dos pacientes com HO não serão detectados se as medidas sequenciais da PA na posição vertical não forem realizadas na prática.¹³ Mesmo em um estudo clínico desenvolvido para avaliar a eficácia da monitorização ambulatorial da PA na detecção da HO, apenas 76% dos 505 pacientes foram triados durante visitas regulares ao consultório.¹⁴ A falta de tempo durante as consultas pode ser um dos principais fatores. Além disso, agora pode-se argumentar que a prevalência de HO em indivíduos de meia-idade é realmente baixa, questionando se devemos realizar uma triagem sistemática conforme recomendado. No entanto, não há dúvidas sobre as implicações prognósticas da HO, principalmente em idosos. Talvez essa discussão sobre hipotensão postural mereça a devida atenção para melhorar nossa sensibilidade, identificando quem realmente precisa ser avaliado e quais seriam as variações esperadas da PA para cada grupo de indivíduos.

Referências

1. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848-60.
2. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(Supl.3):1-83.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosel E, Azizi H, Burnier H, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
5. Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. 1996; 6(2):125-6.
6. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1816-20.
7. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, Jones D. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke*. 2000;31(10):2307-13.
8. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015;36(25):1609-17.
9. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010;56(1):56-61.
10. Velten APC, Bensenor I, Lotufo P, Mill JG. Prevalence of Orthostatic Hypotension and the Distribution of Pressure Variation in the Longitudinal Study of Adult Health. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(6):1040-1048.
11. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto M, et al. Cohort profile: longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):68-75.
12. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2008;18(Suppl 1):8-13.
13. Carlson JE. Assessment of orthostatic blood pressure: measurement technique and clinical applications. *South Med J*. 1999;92(2):167-73.
14. Cremer A, Rousseau AL, Boulestreau R, Kuntz S, Tzourio C, Gosse P, et al. Screening for orthostatic hypotension using home blood pressure measurements. *J Hypertens*. 2019 May;37(5):923-27.



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

Doença de Coronavírus-19 e o Miocárdio

Coronavirus Disease 2019 and the Myocardium

José Albuquerque de Figueiredo Neto,¹ Fabiana G. Marcondes-Braga,² Lidia Zytinski Moura,³ André Melo e Silva de Figueiredo,¹ Viviane Melo e Silva de Figueiredo,¹ Ricardo Mourilhe-Rocha,⁴ Evandro Tinoco Mesquita⁵

Universidade Federal do Maranhão,¹ São Luís, MA - Brasil

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

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,³ Curitiba, PR - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro e Hospital Pró-cárdio.⁴

Educador C.T.E.B./UHC.⁵

Resumo

A infecção pelo coronavírus denominada COVID-19 promoveu crescente interesse de cardiologistas, emergencistas, intensivistas e pesquisadores, pelo estudo do acometimento miocárdico partindo de diferentes formas clínicas decorrentes de desmodulação imunoinflamatória e neuro-humoral.

O acometimento miocárdico pode ser mínimo e apenas identificado a partir de alterações eletrocardiográficas, principalmente por aumento de troponinas cardíacas, ou no outro lado do espectro pelas formas de miocardite fulminante e síndrome de takotsubo.

A descrição de provável miocardite aguda tem sido comumente apoiada pela observação da troponina elevada em associação com disfunção. A clássica definição de miocardite, respaldada pela biópsia endomiocárdica de infiltrado inflamatório é rara, e foi observada em um único relato de caso até o momento, não se identificando o vírus no interior dos cardiomiócitos.

Assim, o fenômeno que se tem documentado é de injúria miocárdica aguda, sendo obrigatório afastar doença coronária obstrutiva a partir da elevação de marcadores de necrose miocárdica, associada ou não à disfunção ventricular, provavelmente associada à tempestade de citocinas e outros fatores que podem sinergicamente promover lesão miocárdica, tais como hiperativação simpática, hipoxemia, hipotensão arterial e fenômenos trombóticos microvasculares.

Fenômenos inflamatórios sistêmicos e miocárdicos após infecção viral estão bem documentados, podendo evoluir para remodelamento cardíaco e disfunção miocárdica. Portanto, será importante a cardiovigilância desses indivíduos para monitorar o desenvolvimento do fenótipo de miocardiopatia dilatada.

Palavras-chave

Miocárdio/lesões; Troponina; Doenças Inflamatórias; Miocardite; Síndrome de Takotsubo; Biomarcadores; Coronavírus; COVID-19; Pandemia; Cardiomiopatia Dilatada; Microangiopatias Trombóticas.

Correspondência: José Albuquerque de Figueiredo Neto •

Avenida dos Holandeses, 1B, ap. 1202, Ponta D'Areia, São Luís - MA - Brasil

E-mail: jafneto@terra.com.br

Artigo recebido em 23/04/2020, revisado em 04/05/2020, aceito em 06/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200373>

A presente revisão apresenta os principais achados etiofisiopatológicos, descrição da taxonomia desses tipos de acometimento cardíaco e sua correlação com as principais formas clínicas do componente miocárdico presente nos pacientes na fase aguda de COVID-19.

Introdução

A lesão miocárdica, evidenciada por biomarcadores cardíacos elevados, foi reconhecida entre os primeiros casos de COVID-19, na China. O relatório do Conselho Nacional de Saúde da China relatou que quase 12% dos pacientes sem doença cardiovascular (DCV) conhecida apresentaram níveis elevados de troponina ou parada cardíaca durante a hospitalização.¹

Estes achados estimularam a pesquisa e o interesse por parte de cardiologistas, intensivistas e pesquisadores clínicos, pelo reconhecimento precoce destas anormalidades, bem como a busca dos mecanismos fisiopatológicos e o seu real impacto prognóstico.

Ao lado disso, foi identificado que indivíduos portadores de DCVs prévias, apresentavam maior risco para o desenvolvimento das formas graves e maior mortalidade.

Desta forma, entender o espectro do acometimento miocárdico, primário ou secundário, bem como os mecanismos etiofisiopatológicos envolvidos, são de fundamental importância para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, que possam prevenir e atenuar a agressão miocárdica presente na fase aguda.

SARS-CoV-2 e o mecanismo de agressão celular direta

A infecção por SARS-CoV-2 é causada pela ligação da proteína *spike* da superfície viral ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) humana após a ativação da proteína *spike* pela protease serina 2 transmembrana (TMPRSS2).

A ECA-2 é expressa no pulmão, principalmente nas células alveolares do tipo II, e parece ser o portal de entrada predominante.²⁻⁴ Ao se ligar à ECA-2, SARS-CoV-2 gera *downregulation* desta enzima e determina aumento dos níveis de angiotensina II, o que pode levar aos efeitos deletérios da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tais como vaso constricção, alteração de permeabilidade vascular, remodelamento miocárdico e injúria pulmonar aguda; isto

Artigo de Revisão

pode justificar, em parte, os sintomas pulmonares frequentes na síndrome⁵ (Figura 1).⁶

A ECA-2 também é altamente expressa no coração, neutralizando os efeitos da angiotensina II em estados com ativação excessiva do sistema renina-angiotensina, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca (IC) e aterosclerose, por converter angiotensina II em angiotensina I-VII, que tem efeito cardioprotetor.

Além do coração e do pulmão, a ECA-2 é expressa no epitélio intestinal, endotélio vascular e rins, fornecendo um mecanismo para a disfunção de múltiplos órgãos que pode ser observada na infecção por SARS-CoV-2.

COVID-19 e Lesão Miocárdica

A presença de troponina elevada na admissão hospitalar esteve associada com maior mortalidade em dois estudos envolvendo pacientes internados com COVID-19.⁷⁻⁸

Um destes estudos, desenvolvido em um hospital da Universidade de Wuhan, avaliou uma coorte de 416 pacientes hospitalizados por COVID-19 em que a média de idade foi 64 anos, 50% do sexo feminino e a DCV mais frequente foi HAS (30,5%). Dentre os pacientes incluídos, 82 (19,7%) tiveram injúria miocárdica, definida através da troponina I de alta sensibilidade acima do percentil 99. Pacientes hipertensos tiveram mais injúria miocárdica que aqueles sem hipertensão (59% x 23%); assim como pacientes com doença arterial coronária (DAC) (29,3% x 6,0%); doença cerebrovascular (15,9% x 2,7%) e IC (14,6% x 1,5%) ($p < 0,001$ para todas

as variáveis). Os autores observaram maior frequência de síndrome da angústia respiratória aguda (58,5% x 14,7%, $p < 0,001$) assim como maior mortalidade entre os pacientes com injúria miocárdica (51% x 4,5%, $p < 0,001$).⁷

O outro estudo trata-se de uma coorte retrospectiva unicêntrica que avaliou 187 pacientes com COVID-19. A média de idade foi de 58 anos; 35% apresentavam alguma DCV (HAS, DAC ou cardiomiopatia) e 43 pacientes evoluíram a óbito (23%). Os autores observaram troponina T elevada em 27,8% dos casos. A taxa de mortalidade foi em torno de 7% para pacientes sem DCV e troponina T negativa, porém este valor foi 10 vezes maior quando a presença de DCV associou-se à presença de injúria cardíaca.⁷ Vale destacar que os pacientes com DCV que apresentavam troponina T negativa durante a infecção não tiveram mortalidade tão expressiva (13,3%) quanto aqueles que apresentaram elevação de troponina.⁸

Pacientes com troponina elevada eram mais idosos; tinham mais comorbidades e níveis mais elevados de leucócitos, NT-pró-BNP, proteína C-reativa e procalcitonina, mas com contagem mais baixa de linfócitos.

Um estudo demonstrou que, no quarto dia após o início dos sintomas, os níveis médios de troponina foram de 8,8 pg/mL em não sobreviventes vs. 2,5 pg/mL em sobreviventes. Durante o acompanhamento, a mediana de troponina entre os sobreviventes não mudou significativamente (2,5 – 4,4 pg/mL), enquanto subiu para 24,7 pg/mL no sétimo dia, 55,7 pg/mL no décimo terceiro dia, 134,5 pg/mL no décimo nono dia e 290,6 pg/mL no vigésimo segundo dia entre os não

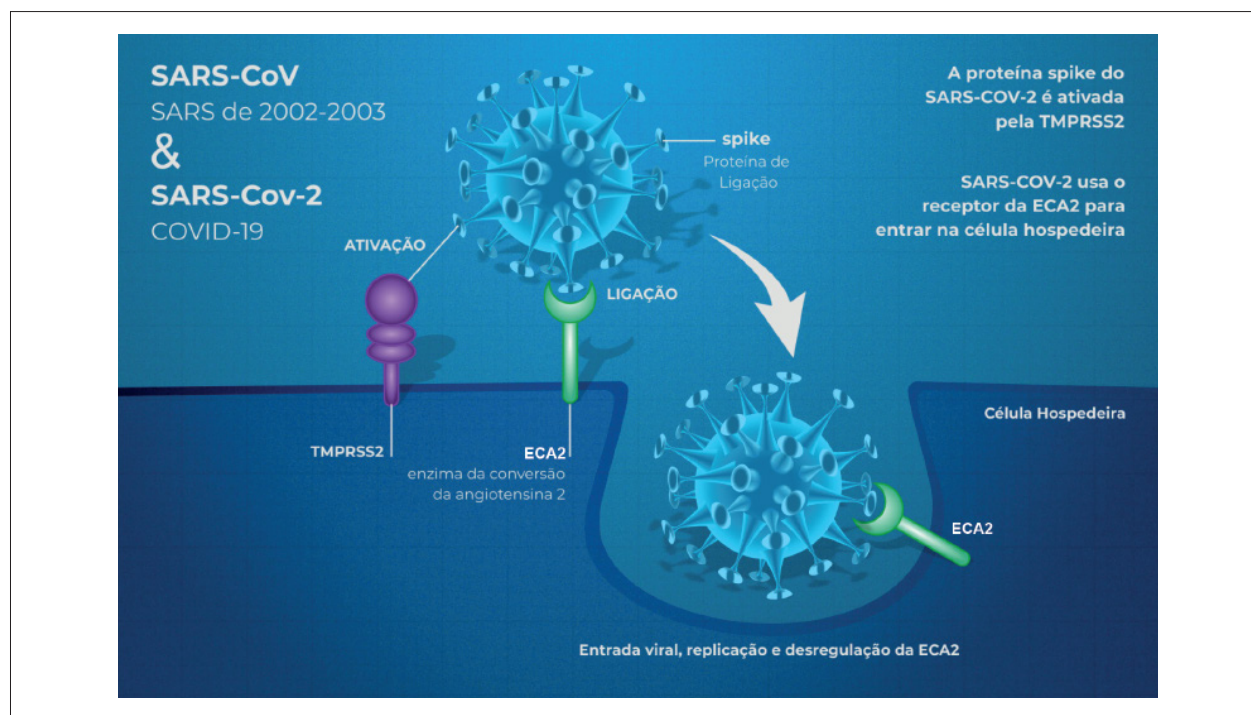


Figura 1 – O SARS-CoV-2 liga-se por meio da proteína spike da superfície viral ao receptor da ECA-2 humana após a ativação da proteína spike pela TMPRSS2. SARS-CoV: coronavírus da síndrome respiratória aguda grave; SARS-CoV-2: coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; COVID-19: doença do coronavírus 2019; ECA-2: enzima conversora de angiotensina-2; TMPRSS2: serina protease transmembrana-2. Fonte: Costa IBSS, Brittar CS, Rizk SI, et al., 2020.

sobreviventes. O tempo médio até a morte desde o início dos sintomas foi de 18,5 dias (IQR 15 – 20 dias).⁹

O aumento da troponina foi acompanhado pela elevação de outros biomarcadores inflamatórios (dímero D, ferritina, interleucina-6 [IL-6], desidrogenase lactato), aumentando a possibilidade de que isso reflita mais a tempestade de citocinas ou a linfocitose hematofagocítica secundária do que lesão miocárdica isolada.

Mecanismos da lesão miocárdica e COVID-19

Os mecanismos da lesão miocárdica não estão bem estabelecidos, mas provavelmente envolvem aumento do estresse cardíaco devido à insuficiência respiratória e hipoxemia, síndrome coronariana aguda (SCA), lesão indireta da resposta inflamatória sistêmica, infecção miocárdica direta por SARS-CoV-2, entre outros fatores (Figura 2).¹⁰

Lesão miocárdica secundária ao desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio

Situações de grave estresse fisiológico como sepse e insuficiência respiratória presentes em pacientes com COVID-19 estão associadas a elevações de biomarcadores de lesão miocárdica, determinando pior prognóstico em alguns pacientes.¹¹

O mecanismo mais provável é um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, sem ruptura da placa aterosclerótica e consistente com o diagnóstico de infarto do miocárdio tipo 2.^{12,13}

Estes pacientes têm taxas de mortalidade mais altas, quando comparados com os que apresentam infarto do

miocárdio tipo 1, provavelmente decorrente de um maior número de comorbidades.¹⁴

Devido à idade e ao perfil de comorbidades dos pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, pode-se supor que essa população tenha um maior risco de DAC não obstrutiva subjacente e que a ocorrência de infarto do miocárdio tipo 2 contribui para a elevação da troponina e para piores desfechos.⁷

Lesão microvascular

O provável mecanismo da lesão miocárdica decorre da formação de microtrombos na vasculatura do miocárdio, na presença de um estado de hipercoagulabilidade como na coagulação intravascular disseminada (CIVD). Alterações nos sistemas de coagulação e fibrinolítico estão presentes de maneira importante em pacientes com COVID-19, observando-se CIVD na maioria dos pacientes que faleceram.¹⁵

Os mecanismos da CIVD no contexto de sepse e síndrome do desconforto respiratório agudo presente nestes pacientes são complexos, mas acredita-se que esteja relacionado a uma exaustão dos sistemas de coagulação e fibrinolítico determinando sangramento e trombose no mesmo paciente.¹⁶

O aumento das citocinas inflamatórias, como IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), bem como a lesão endotelial, aumentam a expressão do fator tecidual, determinado um estado pró-trombótico.¹⁷

Por outro lado, a desregulação da antitrombina III, do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e da proteína C em situações de inflamação e sepse significativas promove um estado de anticoagulação.¹⁸

Além disso, a ativação plaquetária também ocorre no

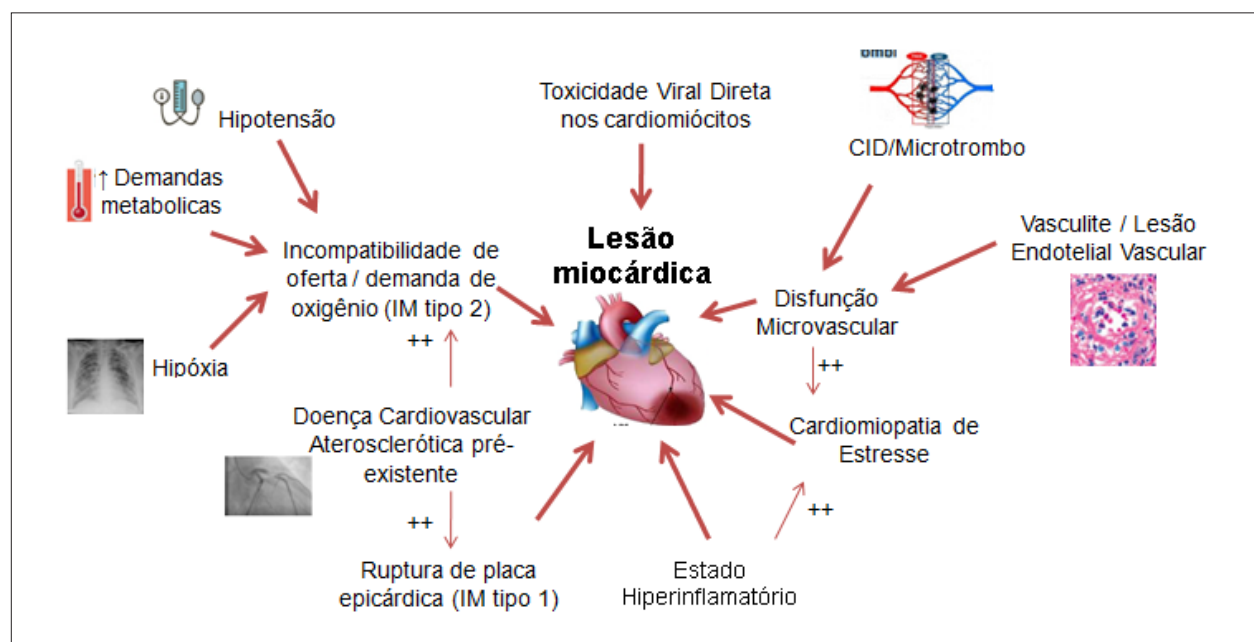


Figura 2 - Mecanismos potenciais de lesão miocárdica na COVID-19. IM: infarto do miocárdio; CID: coagulação intravascular disseminada. Fonte: Figura adaptada de Atri D, Siddiqui HK, Lang J, et al. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. JACC Basic Transl Sci. 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.04.002. [Epub ahead of print]

Artigo de Revisão

contexto de sepse e inflamação, alterando o delicado equilíbrio do sistema de coagulação.¹⁹

Desta forma, a presença de inflamação e da ativação imune presentes na infecção grave por COVID-19 podem determinar CIVD, disfunção microvascular e lesão miocárdica.

Resposta inflamatória sistêmica

Um dos prováveis mecanismos relacionados à lesão cardíaca em pacientes com COVID-19 grave envolve a intensa resposta inflamatória sistêmica. Relatos iniciais demonstraram que níveis extremamente elevados de biomarcadores inflamatórios e citocinas, incluindo IL-6, proteína C-reativa, TNF- α , interleucina-2R (IL-2R) e ferritina estiveram associados a manifestações mais graves de COVID-19 e a piores desfechos.²⁰

Vários estudos já demonstraram que a cardiomiopatia na sepse é parcialmente mediada por citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-6, IL-1 β , INF- γ e IL-2.^{21,22}

Cardiomiócitos de ratos cultivados demonstraram contratilidade reduzida quando expostos a IL-6. O mecanismo pode ser através da modulação da atividade do canal de cálcio com disfunção miocárdica resultante.²³

Além disso, acredita-se que o óxido nítrico seja um mediador da depressão do miocárdio em estados de intensa inflamação, como a sepse.²⁴

Mais recentemente, a observação do papel da disfunção mitocondrial nos estados sépticos levantou questões sobre o papel dessa entidade na cardiomiopatia associada à sepse.²⁵

Pacientes com as formas mais graves de COVID-19 apresentam disfunção multiorgânica com tempestade de citocinas e desregulação imunológica, sendo estes prováveis mecanismos envolvidos na lesão miocárdica observada nestes pacientes.²⁶

Cardiomiopatia por estresse

O papel da cardiomiopatia por estresse (takotsubo) na lesão cardíaca relacionada à COVID-19 ainda não é bem conhecido, com poucos relatos até o momento.²⁷⁻²⁹

No entanto, acredita-se que vários dos mecanismos propostos para lesão cardíaca relacionada à COVID-19, detalhados nesta revisão, estejam implicados na fisiopatologia da cardiomiopatia por estresse, particularmente os de disfunção microvascular, tempestade de citocinas e aumento simpático.³⁰

O intenso estresse emocional e as infecções respiratórias causadas pela COVID-19 podem representar potenciais gatilhos nesse contexto. É possível que cardiomiopatia por estresse também possa desempenhar um papel significativo na pandemia da COVID-19.

Síndrome coronariana aguda não obstrutiva

Pacientes com COVID-19 podem apresentar sinais e sintomas clássicos para SCA, tais como dor torácica, alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica ou infarto agudo do miocárdio, tornando difícil este diagnóstico diferencial.³¹

Os dados publicados até agora não explicitam a incidência

de SCA por ruptura da placa epicárdica, como mecanismo para a lesão cardíaca observada na COVID-19.

Contudo, já existe um conhecimento adquirido, que demonstra a associação entre infecção e um risco elevado de SCA. Estudos epidemiológicos demonstraram que a hospitalização por pneumonia está associada a um maior risco de eventos ateroscleróticos.³²

Estudos avaliando a infecção por influenza demonstraram associação temporal entre complicações cardiovasculares e SCA, e a vacinação anual contra influenza esteve associada à redução de 36% de eventos cardiovasculares adversos maiores, em metanálise de ensaios clínicos que avaliaram essa questão.^{33,34}

Desta forma, a infecção viral está associada a um risco aumentado de eventos coronarianos e a prevenção está associada com uma redução desse risco. Portanto, é plausível que a SCA também seja uma causa importante de lesão cardíaca aguda em pacientes com COVID-19. Existem vários possíveis mecanismos fisiopatológicos, pelos quais a infecção viral sistêmica (por influenza ou SARS-CoV-2, por exemplo) pode levar a um maior risco de desestabilização da placa e SCA. Entre eles, o papel da inflamação no desenvolvimento e progressão da aterosclerose está bem estabelecido.³⁵⁻³⁸

A resposta imune à infecção viral aguda e o aumento concomitante de citocinas e mediadores inflamatórios presentes na COVID-19 podem levar à inflamação arterial localizada, que pode ser mais pronunciada nas placas coronárias.³⁹

A entrada de produtos virais na circulação sistêmica, também conhecidos como padrões moleculares associados a patógenos (PMAP), pode causar a ativação inata do receptor imune, levando à ativação de células imunes residentes em ateroma preexistente, podendo determinar ruptura da placa; além do fato de que os PMAP virais podem ativar o inflamassoma, promovendo a conversão de pró-citocinas nas citocinas biologicamente ativas.^{40,41}

Por fim, a disfunção endotelial decorrente da infecção e inflamação pode determinar vasoconstrição, com diminuição do fluxo coronariano.⁴²

Todas estas alterações fisiopatológicas presentes na COVID-19 podem determinar a desestabilização de placa aterosclerótica pré-existente deflagrando um evento coronariano agudo.

Lesão miocárdica viral direta

Relatos de casos de miocardite na COVID-19 fornecem evidências de inflamação cardíaca, mas não determinam o mecanismo.

Um dos mecanismos propostos para a lesão miocárdica observada na COVID-19 seria a infecção viral direta do coração, com miocardite resultante.

De fato, o miocárdio humano expressa o receptor utilizado pela COVID-19 para infectar as células hospedeiras, a ECA-2. Assim, sem dúvida, em alguns casos, uma miocardite viral devido a esse agente pode ocorrer.

No entanto, o aumento da troponina parece quase

onipresente em pacientes que necessitam de tratamento intensivo, uma indicação de envolvimento cardíaco, que em muitos casos é um marcador de mau prognóstico, como em muitas outras circunstâncias.⁴¹

Um modelo murino de infecção pulmonar, demonstrada com SARS-CoV-1 também precipitou infecção miocárdica dependente de ECA-2⁴²⁻⁴³. Entre os seres humanos, durante o surto de SARS de Toronto, o RNA do vírus SARS-CoV-1 foi detectado em 35% dos corações autopsiados.¹ Isso aumenta a possibilidade de danos diretos de cardiomiócitos pelo vírus.⁴⁴

À luz do receptor de entrada da célula hospedeira compartilhado entre SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, uma entrada miocárdica viral direta e a lesão resultante são plausíveis também com SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 pode compartilhar o mesmo mecanismo com o SARS-CoV-1, porque os dois vírus são altamente homólogos no genoma.^{45,46}

Temos até o momento apenas um relato de miocardite viral por SARS-CoV-2 comprovada por biópsia com inclusões virais ou DNA viral detectado no tecido do miocárdio.⁴⁶ Porém não havia a presença de partículas virais no cardiomiócito, apenas no interior dos macrófagos no interstício cardíaco.

Outro mecanismo hipotético de lesão viral direta ao miocárdio é através de uma vasculite mediada por infecção. O receptor ECA-2 é altamente expresso em artérias e veias endoteliais.⁴⁷

Existem dados patológicos do SARS-CoV-1, mostrando evidências de vasculite com infiltração de monócitos e linfócitos e lesão de células endoteliais no coração.⁴⁸

A entrada viral direta nas células endoteliais do miocárdio pode desencadear uma vasculite, ou a presença do vírus pode levar a uma resposta imunológica indireta e consequente reação de hipersensibilidade.^{49,50} Esse insulto estaria associado à lesão miocárdica e talvez até à disfunção miocárdica evidente na COVID-19.

Embora a ECA-2 seja apenas levemente expressa no cardiomiócito, ela é altamente expressa nos pericitos. A COVID-19 pode atacar pericitos essenciais para a estabilidade endotelial, causando disfunção endotelial, que leva a distúrbios microcirculatórios. Isso explica por que, embora a ECA-2 seja apenas ligeiramente expresso nos cardiomiócitos, COVID-19 pode causar lesão cardíaca.⁵¹

As autópsias mostram infiltrados inflamatórios compostos por macrófagos e, em menor grau, por células T e CD4+.^{52,53}

Esses infiltrados mononucleares estão associados a regiões de necrose de cardiomiócitos que, pelos critérios de Dallas, definem miocardite.⁵⁴

As análises de PCR em tempo real de tecido cardíaco post mortem da epidemia de SARS detectaram o genoma viral em 35% dos pacientes que morreram de SARS. É importante notar que esses corações também apresentaram níveis diminuídos de ECA-2 e aumento da hipertrofia.⁴⁴

Observados estes dados em conjunto, ainda não está claro quanto da lesão cardíaca é atribuível à infecção viral direta versus toxicidade indireta pela infecção sistêmica. Além disso, não estão definidas quais populações celulares no miocárdio são mais vulneráveis a infecções e/ou inflamação sistêmica. Os níveis de expressão da ECA-2 podem ser importantes, mas novamente as implicações de tais diferenças são discutíveis.

Inciardi et al.,⁵⁵ descrevem uma paciente com COVID-19, que se apresentou com fadiga, aumento da troponina, elevação de peptídeo natriurético tipo B (BNP), alterações eletrocardiográficas, alterações de contração segmentar, derrame pericárdico e disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma com angiotomografia das artérias coronárias normal aproximadamente uma semana após ter apresentado quadro de febre e tosse seca; a ressonância magnética demonstrou acentuado edema intersticial miocárdico biventricular e o padrão de realce tardio do gadolínio sugerindo o diagnóstico de miocardite. A paciente necessitou suporte inotrópico e apresentou melhora clínica e laboratorial a partir de uma semana de tratamento.

Hu et al.,⁵⁶ descreveram um paciente com quadro de dor torácica e dispneia durante três dias, elevação da troponina e BNP; alterações eletrocardiográficas; alterações de contração segmentar; derrame pericárdico e disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma com angiotomografia das artérias coronárias normal. À admissão, apresentava-se hipotenso com quadro sugestivo de miocardite fulminante. Foi tratado com suporte hemodinâmico (drogas vasopressoras e inotrópicas) e metilprednisolona associada à imunoglobulina humana. Após três semanas de tratamento evoluiu com recuperação completa da função ventricular e normalização dos marcadores de lesão miocárdica.

Em suma, nos parece clara a associação entre a presença de injúria miocárdica, identificado através da elevação de troponina, e pior prognóstico em pacientes com COVID-19. Em relação ao diagnóstico de miocardite, definido pela elevação de marcadores, associada a quadro clínico sugestivo, com alterações compatíveis em exames de cardiologia, foram descritos alguns relatos de casos em pacientes com COVID-19, porém sem dados de biópsia comprovando a causa da miocardite.

Desta forma, considerando que SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 infectam as células através da ECA-2, proteína de membrana presente em células miocárdicas, é possível que esse mecanismo seja responsável também por miocardite em pacientes com diagnóstico de COVID-19. No entanto, maiores evidências são necessárias para comprovar tal associação.

Conclusão

O envolvimento miocárdico e pericárdico (derrames/pericardite) é comum nas fases graves da doença causada pela COVID-19. O acometimento agudo do miocárdio tem sido descrito como uma injúria cardíaca aguda, induzida por uma possível “tempestade de citocinas inflamatórias”, podendo ou não ocasionar necrose do cardiomiócito.

Raros casos de infiltrado inflamatório leve e a presença do vírus nas células inflamatórias do interstício cardíaco e nas células endoteliais da microcirculação coronária foram precisamente descritos, confirmando a real presença histológica de miocardite viral, porém até o momento não se descreveu o coronavírus no interior do cardiomiócito. O estado de resposta adrenérgica e inflamação miocárdica pode explicar a ocorrência do padrão fenotípico de síndrome de takotsubo.

Artigo de Revisão

Em resumo, o elevado grau de suspeita clínica com dor torácica, alteração hemodinâmica e/ou alterações do ST e/ou arritmias no ECG, associadas a anormalidades morfofuncionais nos métodos de cardioimagem e elevação da troponina cardíaca, representam os pilares do raciocínio clínico para a presença da agressão miocárdica aguda na atual pandemia por coronavírus.

Adicionalmente, torna-se necessário a cardiovigilância destes pacientes, posto que, à luz dos conhecimentos atuais, não sabemos se eles poderão ou não evoluir com disfunção miocárdica tardia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Figueiredo Neto JA, Marcondes F, Moura L, Rocha RM,

Mesquita ET; Obtenção de dados: Figueiredo Neto JA, Marcondes F, Moura L, Figueiredo AMS, Figueiredo VMS, Rocha RM, Mesquita ET.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020 Mar 26; 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020 [Epub ahead of print].
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.
3. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv*. 2020 Jan 26.
4. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasoepitaxin to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(6):291-4.
5. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
6. Costa IBSS, Bittar, CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAO, Machado TIV, et al. The heart and COVID-19: what cardiologists need to know.. *Arq Bras Cardiol*. 2020 May 11. [Epub ahead of print].
7. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. [Published online 2020 March 25] doi: 10.1001/jamacardio.2020 Mar 25. [Epub ahead of print].
8. Guo T, Fan Y, Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. [Epub ahead of print].
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
10. Atri D, Siddiqui HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Apr 10. [Epub ahead of print].
11. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS et al. Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions. *Am J Med*. 2016;129(5):506-14.e1.
12. Libby P, Loscalzo J, Ridker P, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2071-81.
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
14. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation*. 2018;137(12):1236-45.
15. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
16. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):227-36.
17. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004;109(22):2698-704.
18. Green J, Doughty L, Kaplan SS, Sasser H, Carcillo JA. The tissue factor and plasminogen activator inhibitor type-1 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Thromb Haemost*. 2002;87(2):218-23.
19. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2011;9(6):1097-107.
20. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. [Epub ahead of print].
21. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med*. 1996;183(3):949-58.
22. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, Eichacker PQ, Hoffman WD, Kuo GC, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med*. 1989;169(3):823-32.
23. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet*. 2004;363(9404):203-9.
24. Hobai IA, Edgecomb J, LaBarge K, Colucci WS. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy. *Shock*. 2015;43(1):3-15.
25. Balligand JL, Ungureanu D, Kelly RA, Kobzik L, Pimental D, Michel T, et al. Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage conditioned medium. *J Clin Invest*. 1993;91(5):2314-9.

26. Stanzani G, Duchon MR, Singer M. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(4):759-73.
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall S, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
28. Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, Ghadri JR, Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1866.
29. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse TakoTsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-2.
30. Chazal HM, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, et al. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1955-71.
31. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 — a case series. *N Engl J Med*. 2020 Apr 17. [Epub ahead of print].
32. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CCH, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;313(3):264-74.
33. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310(16):1711-20.
34. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):274-81.
35. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2071-81.
36. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2045-51.
37. Violi F, Cangemi R, Calvieri C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1391-400.
38. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):240-73.
39. Van de Veerdonk FL, Netea MG, Dinarello CA, Joosten LAB. Inflammasome activation and IL-1beta and IL-18 processing during infection. *Trends Immunol*. 2011;32(3):110-6.
40. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet*. 1997;349(9062):1391-2.
41. Libby P. The Heart in COVID19: primary target or secondary bystander? *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(5):537-42.
42. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203(2):622-30.
43. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
44. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25.
45. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457-60.
46. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020 Apr 10. [Epub ahead of print].
47. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome(SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003;200(3):282-9.
48. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
49. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2 Suppl 41):S71-81.
50. Guillevin L. Virus-induced systemic vasculitides: new therapeutic approaches. *Clin Dev Immunol*. 2004;11(3-4):227-31.
51. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097-1100.
52. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2.
53. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three covid-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-7.
54. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res*. 2016;118(3):496-514.
55. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27.
56. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020 Mar 16. [Epub ahead of print].



Atividade Física e Redução do Comportamento Sedentário durante a Pandemia do Coronavírus

Physical Activity And Reducing Sedentary Behavior During The Coronavirus Pandemic

Francisco José Gondim Pitanga,¹ Carmem Cristina Beck,² Cristiano Penas Seara Pitanga³

Universidade Federal da Bahia (UFBA),¹ Salvador, BA – Brasil

Instituto Federal de Santa Catarina,² Palhoça, SC – Brasil

Universidade Católica do Salvador,³ Salvador, BA – Brasil

Introdução

A pandemia do novo coronavírus, recentemente declarada pela Organização Mundial da Saúde,¹ levou diversas secretarias municipais e estaduais de saúde a publicar documentos propondo o fechamento dos diversos espaços destinados à prática da atividade física. Além disso, o Ministério da Saúde² elaborou um manual com diversas ações para evitar a disseminação da doença, além de tomar decisões sugerindo o isolamento social recomendando que as pessoas permanecessem em casa. Todas essas medidas fizeram com que a população brasileira passasse a ter dificuldades para a prática de atividade física.

Por outro lado, a literatura é consistente quanto ao fornecimento de evidências sobre os diversos benefícios proporcionados pela atividade física à saúde,³ principalmente ao sistema cardiovascular/metabólico⁴ e imunológico.⁵ Mais recentemente, a literatura passa a apresentar evidências de que não é apenas a prática regular da atividade física que tem relação com a saúde, mas também a redução do comportamento sedentário, ou seja, o tempo que permanecemos sentados, deitados ou reclinados durante o dia, excetuando-se as horas de sono.⁶

Desta forma, parece ser muito importante a necessidade da continuidade da prática de atividade física mesmo durante a pandemia do novo coronavírus, porém medidas devem ser observadas para que essa prática possa ser considerada segura. Ressalta-se que mesmo na cidade de Wuhan, China, epicentro inicial da doença, as pessoas foram recomendadas a dar continuidade à prática de atividade física mesmo dentro de casa.⁷ Além disso, torna-se importante que a população seja esclarecida sobre a necessidade da redução do comportamento sedentário durante o período de isolamento social.

Palavras-chave

Pandemia; Coronavírus; Exercício; Atividade Física; Atividades de Lazer; Tempo de Tela; Dinâmica Populacional; Fenômenos Fisiológicos Cardiovasculares

Correspondência: Francisco José Gondim Pitanga •

Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Av. Reitor Miguel Calmom, s/n.

CEP 40110-060, Salvador, BA – Brasil

E-mail: pitanga@lognet.com.br

Artigo recebido em 24/03/2020, revisado em 08/04/2020, aceito em 08/04/2020

Assim, os objetivos deste ponto de vista são ressaltar a importância e propor sugestões para continuidade da prática de atividade física e redução do comportamento sedentário durante a pandemia do novo coronavírus no Brasil.

Importância da prática de atividade física e benefícios para a saúde

Atividade física e saúde cardiovascular e metabólica

Os benefícios da atividade física regular sobre a saúde cardiovascular/metabólica são amplamente divulgados na literatura há bastante tempo. A atividade física apresenta associação inversa com níveis pressóricos, diabetes, alterações lipídicas e risco de doença arterial coronariana e outros eventos cardiovasculares.^{4,8}

Com relação à duração e intensidade da atividade física necessária para que os benefícios possam ocorrer, recente publicação sugeriu que atividades na intensidade moderada/vigorosa com duração de 180 a 300 minutos por semana para homens e na intensidade moderada/vigorosa com duração de 150 a 300 minutos por semana para mulheres seriam as mais adequadas para promover os benefícios para a saúde cardiovascular e metabólica.⁹ Estas recomendações estão alinhadas com os principais guias sobre atividade física, publicados por organizações internacionais.

Atividade física e sistema imunológico

O sistema imunológico é um importante mecanismo de defesa do nosso corpo capaz de reconhecer e eliminar uma série de micro-organismos invasores. A primeira linha de defesa é composta por leucócitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos), células natural *killer*, proteínas de fase aguda e enzimas. A segunda linha de defesa é composta por linfócitos T e B e por imunoglobulinas.⁵

A prática da atividade física modula a quantidade destas substâncias no nosso organismo tanto para mais, quanto para menos e a sua magnitude depende da intensidade e duração da atividade.

Com relação aos leucócitos, por exemplo, durante a prática da atividade física existe um aumento na sua concentração, que é reduzida imediatamente após a prática dos exercícios físicos, principalmente após exercícios de longa duração e intensidade elevada que podem provocar

imunossupressão em virtude da teoria da “janela aberta” quando verifica-se depressão no sistema imunológico após exercício extenuante, deixando o organismo mais suscetível a vírus e bactérias por um período de 3 a 72 horas. Ressalta-se que nas atividades de intensidade leve a moderada e com duração não prolongada o período de duração da imunossupressão é bem mais curto.⁵

Importância da redução do comportamento sedentário e saúde cardiometabólica

O comportamento sedentário é definido como atividades caracterizadas por baixo gasto energético, não excedendo 1,5 equivalentes metabólicos que incluem comportamentos específicos de sentar, reclinar ou deitar, para ler, estudar, assistir televisão, usar o computador, entre outras, excetuando-se as horas sono.⁶

Recente publicação demonstrou que a redução do comportamento sedentário estava associada com efeitos benéficos para diversas variáveis que representam a saúde cardiometabólica em adultos.¹⁰ Neste mesmo estudo os autores demonstraram, também, que quando a redução do comportamento sedentário estava associada a prática regular de atividade física os benefícios eram maximizados.

Sugestões para continuidade da prática de atividade física durante a pandemia do novo coronavírus

Locais para a prática da atividade física

Considerando que o Brasil é um país de dimensões continentais é importante o acompanhamento das decisões publicadas pelas secretarias estaduais/municipais de saúde e pelo Ministério da Saúde quanto as restrições e acesso às academias, clubes, clínicas e outros espaços públicos destinados a prática de atividades físicas/exercícios físicos.

No caso destes espaços estarem fechados para os usuários, a atividade física deverá ser mantida, quando possível, em ambientes abertos. Neste caso as pessoas devem priorizar as atividades feitas individualmente, sempre evitando aglomerações ou até mesmo pequenos grupos. Se todas as possibilidades citadas anteriormente estiverem com restrições a atividade física deve ter continuidade em casa, preferencialmente com auxílio de procedimentos tecnológicos, tais como vídeos com séries de exercícios, aplicativos e orientação profissional on-line.

Tipos de atividade física/exercício físico

Quando a prática da atividade física puder ser realizada ao ar livre sugere-se atividades aeróbicas, especialmente realizadas individualmente, evitando-se aglomerações. Deve-se evitar, neste momento, a prática de esportes coletivos, mesmo que realizada em pequenos grupos.

No caso da atividade física ter que ser realizada em casa sugere-se exercícios de fortalecimento muscular (agachamentos, flexões, abdominais, entre outros),

alongamentos, exercícios de equilíbrio e subida/descida de escadas, de preferência com auxílio de procedimentos tecnológicos, tais como vídeos com séries de exercícios, aplicativos e orientação profissional on-line. Ressalta-se, ainda, a importância do aumento da atividade física doméstica, ou seja, faxinas de modo geral, lavar louças, lavar e passar roupas, entre outras.

Intensidade da atividade física

Durante a pandemia do coronavírus no Brasil recomenda-se que a intensidade dos exercícios físicos seja de leve a moderada, já que intensidades muito altas podem causar imunossupressão mais acentuada com necessidade de mais tempo para recuperação.

Duração da atividade física

Durante a pandemia de coronavírus no Brasil recomenda-se que a duração de cada sessão de exercícios seja de aproximadamente 30 a 60 minutos por dia. Sugere-se que o tempo total não seja muito prolongado em função da depressão causada no sistema imunológico com período de recuperação mais prolongado.

Sugestões para redução do comportamento sedentário durante a pandemia do novo coronavírus

Considerando que além da prática regular de atividade física é muito importante a redução do comportamento sedentário, sugere-se:

1. Reduzir os comportamentos sedentários para o máximo de 6 a 8 horas acumuladas durante o dia
2. Reduzir para o máximo de 2 a 4 horas sentado em frente a tela durante o dia.
3. Procurar fazer a maior quantidade de interrupções/pausas no tempo sentado, ou seja, a cada hora sentado, ficar em pé por pelo menos 5 minutos.

Considerações finais

As evidências com base nos estudos consultados confirmam a importância da continuidade da prática de atividade física, durante a pandemia do novo coronavírus, na intensidade/duração leve a moderada, preferencialmente em ambiente abertos, ou mesmo dentro de casa. Além disto, é muito importante que se enfatize também a redução do comportamento sedentário, ou seja o tempo que ficamos sentados, deitados ou reclinados em frente a televisão, computador e semelhantes, excetuando-se as horas de sono.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pitanga FJG; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pitanga FJG, Beck CC, Pitanga CPS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV): Situation Report-19. [Cited in 2020 Mar 23]. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200208-sitrep-19-ncov.pdf?sfvrsn=6e091ce6_2
2. Brasil.Ministério da Saúde do Brasil. O que você precisa saber o Corona Vírus. [Citado em 16/03/2020] Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>
3. Blair SN, Kohl HW, Gordon NF, Paffenbarger RS Jr. How much physical activity is good for health? *Ann Rev Publ Health*. 1992; 13: 99-126.
4. Lin X, Alvim SM, Simoes EJ, Bensenor I, Barreto S, Schmidt M, et al. Leisure time physical activity and cardio-metabolic health: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(6):003337.
5. Krinski K, ElSagedy H, Colombo H, Buzzachara C, Soares I, CamposW, et al. Efeitos do exercício físico no sistema imunológico. *Rev Bras Med*. Jul 2010;67(7).
6. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders T, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN)—terminology consensus project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys*. 2017;14(1):75.
7. Chen P, Mao L, Nassis GP, Harmer P, Ainsworth BE, Li F. Wuhan coronavirus (2019-nCoV): The need to maintain regular physical activity while taking precautions. *J Sport Health Sci*. 2020;9(2):103–4.
8. Pitanga FJG, Matos SMA, Almeida MDC, Barreto SM, Aquino EML. Leisure-Time Physical Activity, but not Commuting Physical Activity, is Associated with Cardiovascular Risk among ELSA-Brasil Participants. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(1):36-43.
9. Pitanga FJG, Pitanga CPS Beck CC. Physical Activity for the Prevention of Cardiometabolic Diseases: how much is Required? *Curr Res Diabetes & Obes J*. 2019; 9(4):
10. Pitanga FJG, Matos SMA, Almeida MDCC, Patrão AL, Molina MDCB, Aquino EM. Association between leisure-time physical activity and sedentary behavior with cardiometabolic health in the ELSA-Brasil participants. *SAGE Open Med*. 2019;7:1-9.



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

Controle do Intervalo QT para Prevenção de Torsades de Pointes Durante uso de Hidroxicloroquina e/ou Azitromicina em Pacientes com COVID 19

QT Interval Control to Prevent Torsades de Pointes during Use of Hydroxychloroquine and/or Azithromycin in Patients with COVID-19

Tan Chen Wu,¹^{ID} Luciana Sacilotto,¹^{ID} Francisco Carlos da Costa Darrieux,¹ Cristiano Faria Pisani,¹^{ID} Sissy Lara de Melo,¹^{ID} Denise Tessariol Hachul,¹ Mauricio Scanavacca¹^{ID}

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

Introdução

Em dezembro de 2019, foram relatados os primeiros casos da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19), originários de Wuhan, China.¹ Desde a declaração de pandemia em março de 2020 por Organização Mundial da Saúde (OMS), com disseminação intercontinental, vivenciamos intensa busca por um tratamento seguro e eficaz.

Estudos *in vitro* demonstraram algum efeito da cloroquina contra o novo coronavírus,³ intermediada pela glicosilação dos receptores celulares de SARS-CoV e pelo aumento do pH endossômico, bloqueando a invasão celular pelo vírus.⁴ Além dessa atividade antiviral, a cloroquina, tradicionalmente um imunomodulador, emergiu como promissora no tratamento da pneumonia que se instala em torno de uma semana após o início dos sintomas.⁵

A hidroxicloroquina (HCQ), derivada da cloroquina, tem efeitos terapêuticos semelhantes e menos efeitos adversos, sendo amplamente utilizada em doenças autoimunes. Os primeiros ensaios clínicos com a HCQ, no tratamento do COVID-19, reforçaram um aparente benefício e encorajaram a sua aprovação para estudos clínicos por órgãos regulatórios nacionais e internacionais.⁶⁻⁸

O macrolídeo azitromicina (AZ), ainda por mecanismo incerto, demonstrou ser efetivo quando iniciado precocemente em pacientes com infecções respiratórias graves.⁹ Embora estas medicações tenham um adequado perfil de segurança em diversas situações clínicas, ambos bloqueiam o canal

de potássio hERG, podendo prolongar a repolarização ventricular e causar *torsades de pointes* (TdP);¹⁰⁻¹¹

O subgrupo da população com maior risco de eventos potencialmente fatais são os pacientes com múltiplas comorbidades ou em cuidados intensivos, que estarão expostos a interações medicamentosas e/ou a distúrbios eletrolíticos, além dos portadores da síndrome do QT longo congênito, que podem necessitar do tratamento (1:2000 indivíduos).¹² A avaliação do risco antes e o monitoramento do intervalo QTc durante são fundamentais para prevenção de eventos arritmicos.

Giudicessi et al.,¹³ divulgaram uma diretriz institucional da *Mayo Clinic*, para a segurança dos pacientes em uso de HCQ e/ou AZ.¹³ O *American College of Cardiology* apresentou uma sugestão para controle do intervalo QT e prevenção de arritmias ventriculares em pacientes que participam do protocolo HCQ/AZ para tratamento do COVID-19.¹⁴ O Núcleo de Arritmias do Instituto do Coração formulou um protocolo institucional a fim de contribuir para o uso consciente dessas medicações durante o surto de infecção por COVID-19.

Definição

O intervalo QT é a medida da duração do início do complexo QRS até o final da onda T e é modulado pela frequência cardíaca (Figura 1). Quando prolongado, está associado a maior risco de ocorrência de arritmias ventriculares polimórficas e TdP (Figura 2).¹⁵ A medida do intervalo QT deve ser corrigida pela frequência cardíaca (QTc) e, na população adulta, é considerada normal quando ≤ 440 ms em homens e ≤ 460 ms em mulheres.¹⁶

Como Medir o Intervalo QTc

O intervalo QT pode ser medido pelo método de tangente (Figura 3) ou visual (quando o final da onda T for de fácil definição), preferencialmente em derivações DII ou V5.¹⁷

A correção pela frequência cardíaca pode ser feita pela fórmula de Bazett, considerando-se o RR precedente ao intervalo QT medido ($QTc = \text{intervalo QT} / \sqrt{\text{Raiz quadrada do intervalo RR}}$). Essa fórmula está disponível em calculadoras de sites (QTc calculadora) ou em Apps (por exemplo: EP Mobile ou MedCalX).

Palavras-chave

Coronavírus/complicações, COVID-19, Pandemia, Torsades Pointes, Taquicardia Ventricular, Hidroxicloroquina/uso terapêutico, Azitromicina/uso terapêutico; Arritmias.

Correspondência: Tan Chen Wu •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração – Arritmia - Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: tan_chen@bol.com.br, tanchen.cardio@gmail.com
Artigo recebido em 27/04/2020, revisado em 29/04/2020, aceito em 29/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200389>

Ponto de Vista

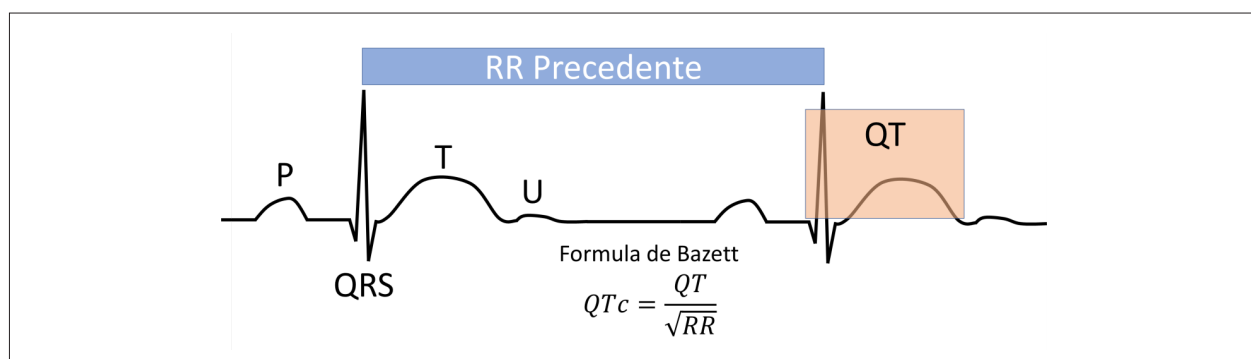


Figura 1 – Intervalo QT. Fonte: Acervo InCor HCFMUSP

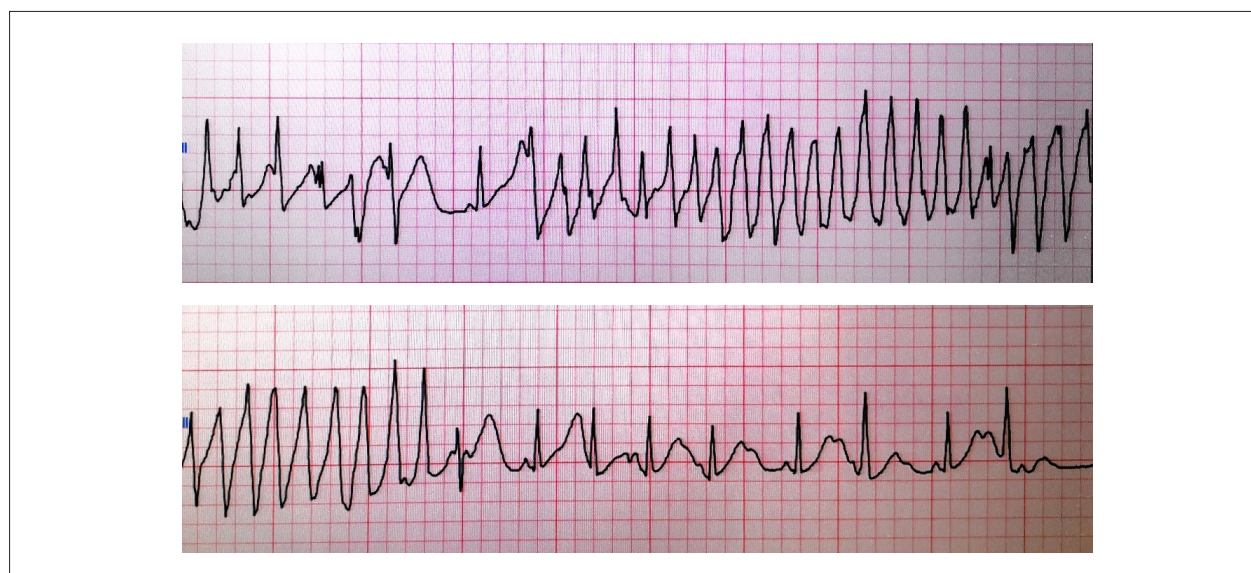


Figura 2 – QT longo com torsades de pointes, Fonte: Acervo InCor HCFMUSP

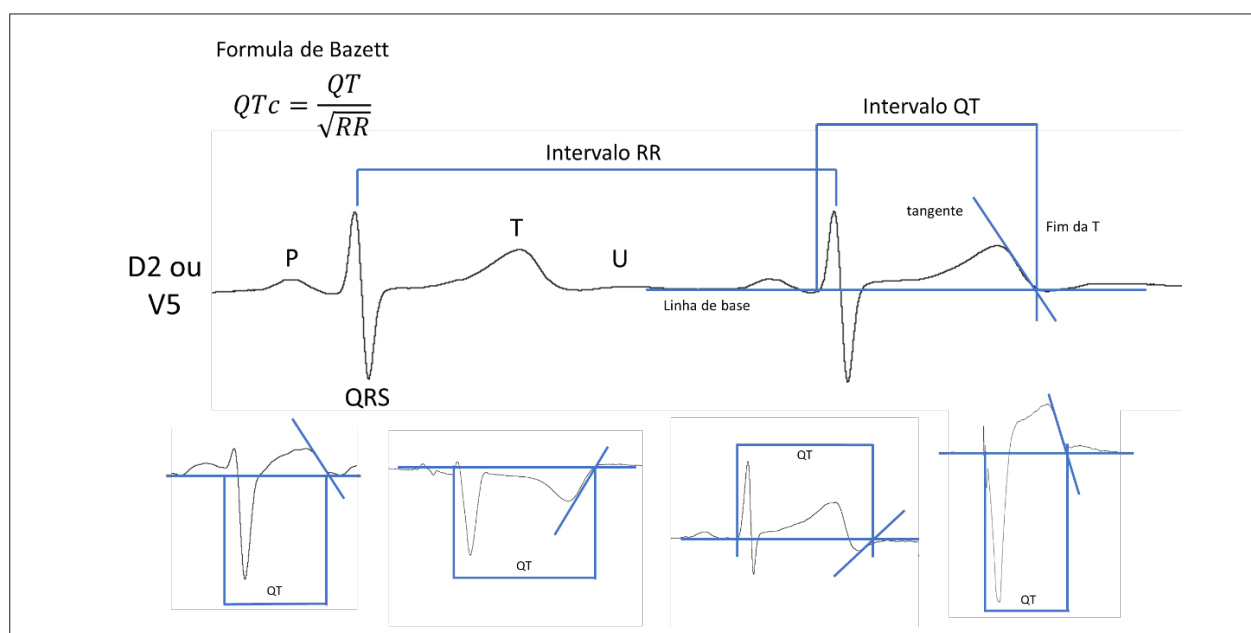


Figura 3 – Exemplos de determinação do intervalo QT pelo método de tangente. Fonte: Acervo InCor HCFMUSP,

Monitoramento do intervalo QTc durante o tratamento com HCQ/AZ

Após avaliação do ECG inicial, os pacientes podem ser estratificados conforme o risco de desenvolver TdP, em menor risco (grupo verde), risco intermediário (grupo azul), risco intermediário a elevado (grupo laranja) e alto risco (grupo vermelho).

A monitorização após início do tratamento pode ser feita pelo ECG convencional de 12 derivações, ECG apenas com derivações periféricas, pela telemetria ou por outros dispositivos remotos, para nessa situação peculiar de pandemia, minimizar a exposição de profissionais de saúde e de equipamentos ao vírus. Sugerimos que a frequência de monitorização eletrocardiográfica e o método (ECG, telemetria ou dispositivos) sejam determinados pelo risco do paciente, baseado em um QTc inicial (admissional). A figura 4 esquematiza o modelo de controle proposto.

Quanto à avaliação de risco inicial do paciente para o tratamento pela medida do QT basal em ECG de 12 derivações:

QTc 450 ms	Liberado para uso
450ms < QTc ≤ 470 ms	Cautela ou apenas uso em regime hospitalar
470ms < QTc < 500 ms	Evitar ou somente uso hospitalar com telemetria
QTc 500 ms	Evitar, considerando o risco/benefício

Em casos de dúvidas ou medições limítrofes para maior risco ao longo do tratamento, pode-se optar pelo uso isolado da HCQ ou da AZ ou também pelo uso escalonado da HCQ, seguido da AZ, sob monitorização. Sugere-se decisão compartilhada com a equipe de cardiologia ou arritmia do hospital.

Quando repetir o ECG durante o tratamento hospitalar de acordo com o QTc prévio

QTc 450 ms	No 2º dia
450 ms < QTc ≤ 470 ms	No 2º dia
470 ms < QTc < 500 ms	No 2º dia e no 4º dia
QTc 500 ms	Em 4 a 8 horas após a primeira dose e diariamente

Intensificar o controle nas seguintes condições:

- Se houver fatores de risco associados (Tabela 1).
- Na presença de complicações cardiovasculares como miocardite e isquemia miocárdica.

Obs.: Sugestão de modelo para Lista de checagem pré-tratamento e controle apresentadas nas Figuras 5 e 6.

Sinais de alerta

- Aumento do QTc > 60 ms e/ou mais de 10% em relação ao ECG basal.
- QTc acima de 520 ms - avaliar suspensão do tratamento depois de serem suspensos outros fármacos (dispensáveis e com efeito sinérgico sobre o QTc) ou distúrbio eletrolítico.
- Necessidade de adicionar medicações que prolongam o intervalo QT, conforme evolução clínica do paciente.
- Presença de arritmia ventricular e/ou bradicardia associada -> escolher os fármacos que podem ser suspensos conforme o balanço risco vs. benefício. Nessas situações, há necessidade de manter o paciente sob telemetria contínua.

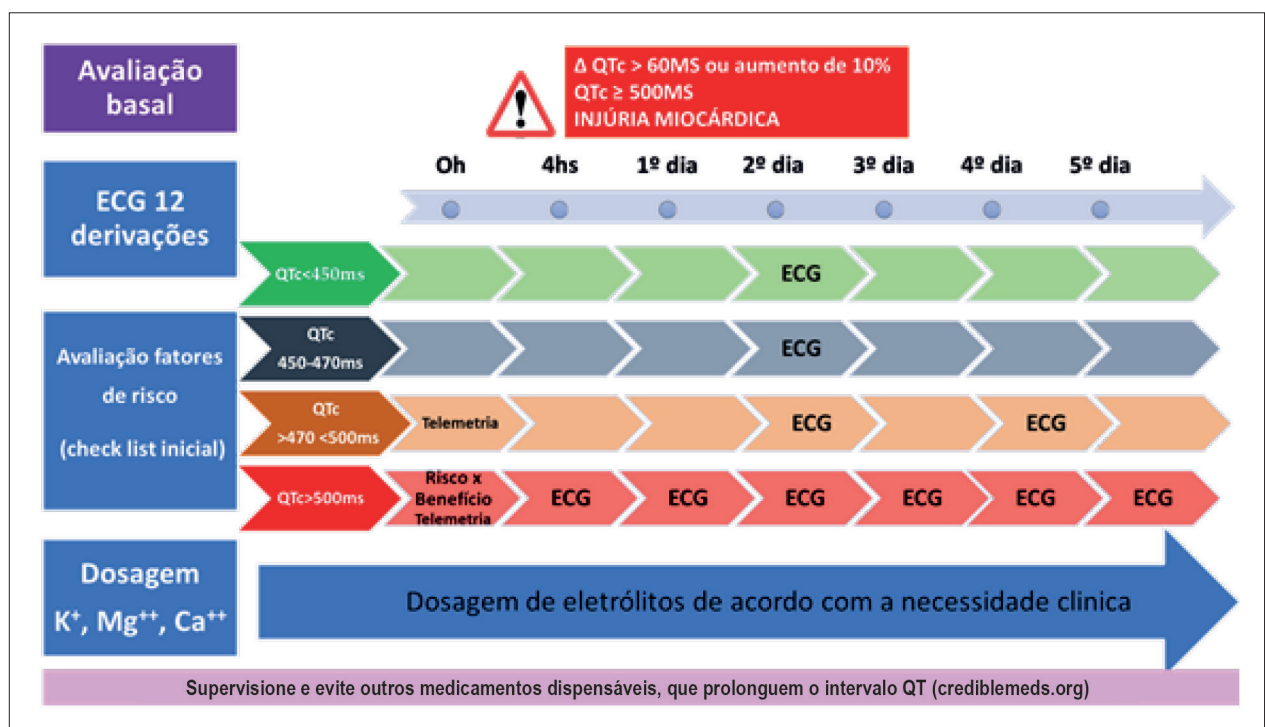


Figura 4 – Esquema sugerido de controle do tratamento HCQ e/ou AZ

Ponto de Vista

Tabela 1 – Fatores de risco para prolongamento de QT e TdP. (18)

- Idade > 65 anos
- Mulheres
- Distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia)
- Uso concomitante de mais medicações que prolongam QT (crediblemeds.org)
- Insuficiência coronariana aguda
- Insuficiência cardíaca crônica ou FEVE < 40%
- Bradicardia, bloqueio de ramo
- Cardiomiopatia hipertrófica
- Síndrome do QT longo congênito ou outra susceptibilidade genética
- Diabetes mellitus
- Insuficiência renal crônica dialítica
- Anorexia ou inanição
- Hipoglicemia
- Feocromocitoma
- Pós-parada cardiorrespiratória recente
- Pós-hemorragia subaracnóidea, acidente vascular cerebral ou traumatismo crânio encefálico (1º semana).

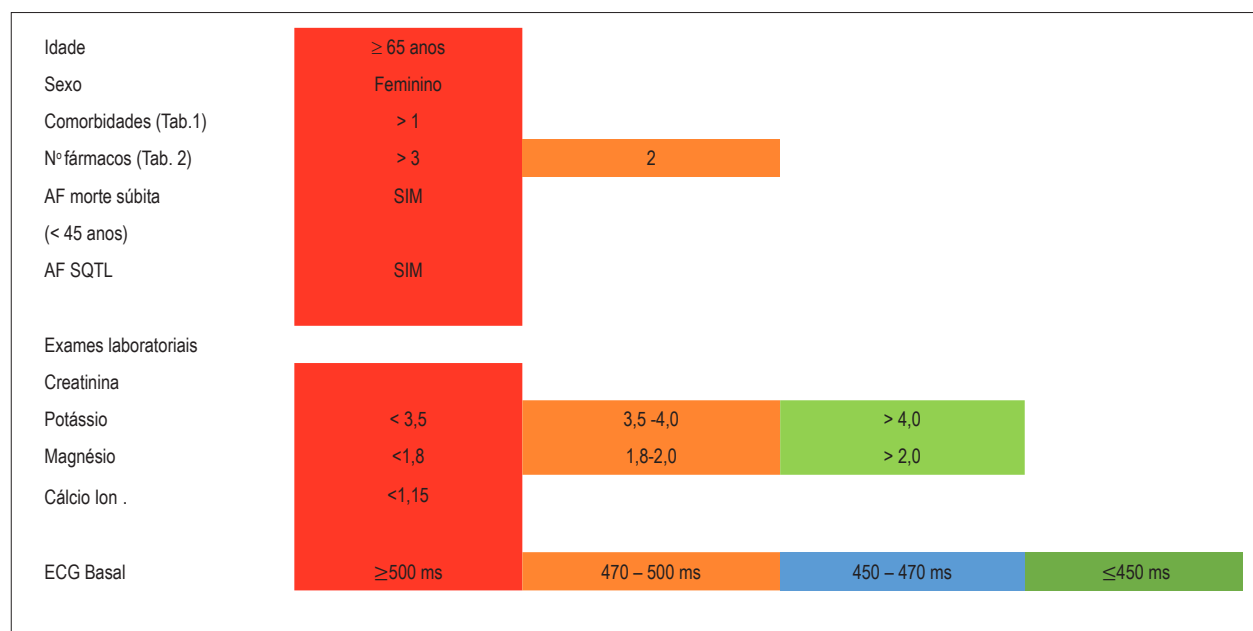


Figura 5 – Lista de checagem PRÉ-tratamento. AF= antecedente familiar; SQT = síndrome do QT longo congênito
Em vermelho: atenção às condições de risco; em laranja: moderado risco; em verde: baixo risco ou alvo desejável

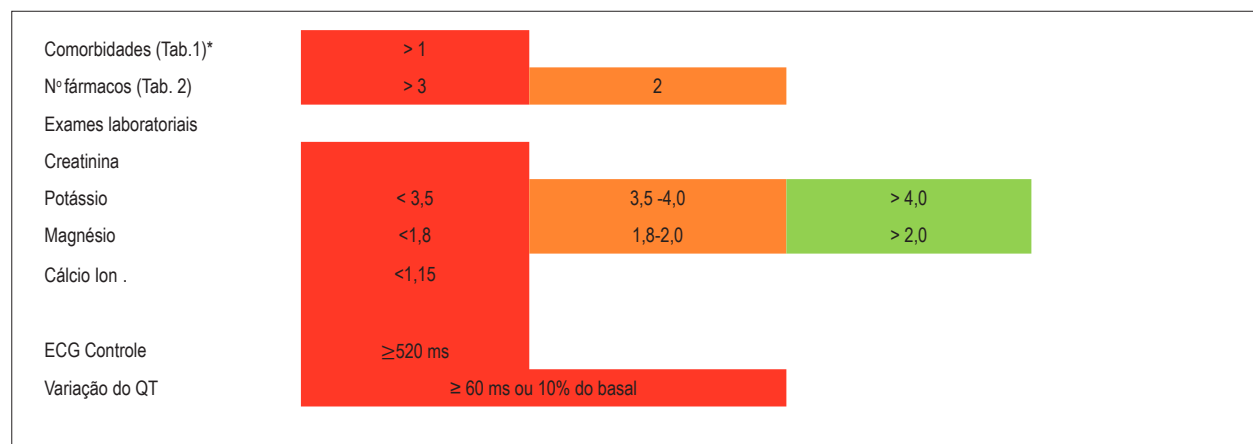


Figura 6 – Lista de checagem CONTROLE:

* Condições clínicas e metabólicas durante a evolução clínica: injúrias miocárdicas entre outras.

Cuidados adicionais para prevenção de TdP

Quanto ao controle de eletrólitos na admissão:

A dosagem de cálcio, potássio e magnésio, fundamentais na estabilidade da repolarização ventricular, deve ser realizada para todos os pacientes elegíveis para o tratamento com HCQ/AZ.

- Manter $K^+ > 4,0$
- Manter $Mg^{++} > 2,0$
- Evitar hipocalcemia

Obs.: mesmo em pacientes com nível sanguíneo normal, recomenda-se manter suplementação empírica de magnésio via oral, exceto naqueles com insuficiência renal (CICr < 30 ml/min).

Quanto ao controle de eletrólitos na evolução:

A rotina de monitorização de eletrólitos deve ser realizada a critério clínico, sempre que houver necessidade de ajustes para manter os níveis ideais ou desejáveis durante o tratamento, principalmente nos pacientes com intervalo QTc inicial > 470 ms.

Quanto ao uso de medicações concomitantes:

Deve-se evitar a prescrição de outros medicamentos, não essenciais, que prolonguem o intervalo QT. Inúmeras drogas, utilizadas habitualmente em pacientes internados, podem bloquear o canal hERG, prolongar o tempo de repolarização ventricular e facilitar a ocorrência de TdP¹⁸. A supervisão de farmacêuticos é desejável sempre que possível, para garantir a segurança do paciente.

Na Tabela 2 elencamos as medicações de risco baixo (verde), risco possível (laranja) e alto risco (vermelho) de prolongamento do intervalo QT e ocorrência de TdP. Assim, sempre que possível, deve-se preferir as medicações adicionais de baixo risco, pois tanto a HCQ como a AZ já são listadas como de alto risco para ocorrência de TdP.

Alguns medicamentos podem aumentar o risco por outros mecanismos ou de maneira indireta, como no caso da hipocalcemia induzida por diuréticos. A lista completa de interações medicamentosas deve ser checada diariamente pelo site crediblemeds.org.¹⁹

Em caso de ocorrência de arritmia ventricular ou TdP (Tabela 3)^{20,21}:

- Lidocaína é o antiarrítmico de escolha:
- Sulfato de magnésio
- Isoproterenol em TdP mediado por bradicardia
- Marcapasso provisório para pacientes bradycárdicos, com TdP recorrente. A frequência cardíaca inicial deve ser programada para 90 bpm e os ajustes feitos de acordo com a resposta clínica do paciente.
- Suspensão imediata do uso de todas as medicações com potencial para prolongamento do intervalo QT.

Conclusão

O risco de arritmias fatais, facilitado pelo uso da HCQ e/ou AZ, em pacientes com infecção por COVID-19, ou em

Tabela 2 – Lista de medicações a serem evitadas (em vermelho e laranja)

	Alto risco	Moderado risco	Baixo risco ou NC
Antiarrítmicos	Amiodarona Sotalol	Propafenona	Lidocaína Propranolol Sulfato Mg Isoproterenol
Antipsicóticos	Haloperidol Clorpromazina Levomepromazine	Risperidona Quetiapina Prometazina Olanzapina	Benzodiazepínico
Sedativos	Propofol	Dexmedetomidina	Midazolam Fentanil
Antieméticos e pró-cinéticos	Ondansetrona Domperidona Bromoprida Cisaprida	Cimetidina Granisetrona Metoclopramida	Dimenidrato
Antibióticos	Quinolonas	Piperacilina-tazobactam Sulfametoxazole-trimetopim	Teicoplanina Vancomicina
Antifúngicos	Fluconazol	Anfotericina Itraconazol Voriconazol	
Inibidores de bomba de prótons		Pantoprazol Omeprazol Esomeprazol Lanzoprazol	
Antialérgicos		Prometazina Hidroxizina Difenidramina	Fexofenadina Loratadina
Pandemia	Cloroquina Azitromicina		Oseltamivir
Broncodilatadores		Salbutamol Fenoterol Formoterol Terbutalina	
Anticolinesterásicos	Donepezila	Galantamina	
Antidepressivos	Citalopram Escitalopram	Fluoxetina Paroxetina Mirtazapina Tricíclicos Sertralina Venlafaxina	
Outros	Cilostazol Metadona Tramadol	Loperamida	Fenitoína
Cuidados especiais			
Diuréticos	Cuidados com espoliação de eletrólitos		

NC – Não classificada, ou seja, sem evidência de prolongar o intervalo QT com base nos estudos publicados.

outras situações diárias fora da pandemia com medicações que tenham potencial para prolongamento do intervalo QT, pode ser minimizado com a aplicação de protocolos de conduta que auxiliem o profissional de saúde na decisão pela prescrição e manutenção do tratamento.

Tabela 3 – Manejo Farmacológico da arritmia ventricular e/ou TdP

Lidocaína

Dose de ataque – 1,0 a 1,5mg/kg IV com doses repetidas em *bolus* de 0,5-0,75 mg/kg em *bolus* até 3 mg/kg.
Manutenção – 20 mcg/kg/min IV.

Sulfato de magnésio

2 a 4 g IV

Isoprotenerol

Dose de ataque: 1 a 2 mcg IV.
Manutenção: 0,15 mcg/min e titular até 0,3 mcg/min de acordo com a resposta ou necessidade clínica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Wu TC; Redação do manuscrito: Wu TC, Sacilotto L, Darrieux FCC, Pisani CF, Hachul DT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Wu

TC, Sacilotto L, Darrieux FCC, Pisani CF, Melo SL, Hachul DT, Scanavacca M.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 02;382(8):727-33.
2. worldometers. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [Cited in 2020, April 03] Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
3. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 03;30(3):269-71.
4. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005 Aug;2:69.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11):1061-9.
6. U.S. Food and Drug Administration. (FDA) Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19) [Cited in 2020 March 28]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-march-30-2020>.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa. Covid-19: liberada pesquisa com hidroxicloroquina. [Citado em 27 março 2020] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar;105949.
9. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Nov;314(19):2034-44.
10. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie.* 2010 Sep;65(9):631-40.
11. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(2):173-5.
12. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Jul;6(4):479-87.
13. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* xxx 2020: 1-9. [In Press]
14. Malviya A. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. *Indian Heart J.* 2020 Apr 27 [Epub ahead of print]
15. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May;348(19):1866-74.
16. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med.* 2009 Sep;43(9):657-62.
17. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev.* 2014 Aug;10(3):287-94.
18. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019;8(2):122-30.
19. CredibleMeds. Quick search for drugs on the QTdrugs lists- [Cited in 2020 Apr 20]. [Available from: [crediblemeds.org](https://www.crediblemeds.org/)].
20. Panchal AR, Berg KM, Kudenchuk PJ, Del Rios M, Hirsch KG, Link MS, et al. 2018 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support Use of Antiarrhythmic Drugs During and Immediately After Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2018 12;138(23):e740-e9.
21. Sorajja D, Munger TM, Shen Win-Kuang S. Optimal antiarrhythmic drug therapy for electrical storm. *J Biomed Res.* 2015;29(1):20-34.



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

Síndromes Coronarianas Agudas no Contexto Atual da Pandemia COVID-19

Acute Coronary Syndromes in the Current Context of the Covid-19 Pandemic

Raphael Boesche Guimarães,¹ Breno Falcão,^{2,3} Ricardo Alves Costa,^{4,5} Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes,⁶ Roberto Vieira Botelho,⁷ Ricardo Petraco,⁸ Rogério Sarmento-Leite^{1,9,10}

Instituto de Cardiologia,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Messejana,² Fortaleza, CE - Brasil

Hospital Universitário Walter Cantídeo,³ Fortaleza, CE - Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Sírio-Libanês,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley,⁶ João Pessoa, PB - Brasil

Instituto do Coração do Triângulo,⁷ Uberlândia, MG - Brasil

Imperial College London,⁸ Londres, Inglaterra

Hospital Moinhos de Vento Porto Alegre,⁹ RS - Brasil

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre,¹⁰ Porto Alegre, RS - Brasil

Introdução

A COVID-19, descrita inicialmente no final de 2019 na China, pode, nas formas graves, cursar como pneumonia atípica e síndrome do desconforto respiratório grave.¹ Classificada em fevereiro de 2020 como pandemia² pela Organização Mundial da Saúde (OMS), tem determinado importantes repercussões clínicas, sociais, políticas e econômicas, deixando marcas, consequências e aprendizados. A sociedade como um todo teve que se adaptar à uma nova realidade. Hospitais precisaram reescrever suas rotinas e procedimentos operacionais. A criação de cuidados especiais para evitar a disseminação interna dos vetores de contaminação tornou-se imperativa. Unidades dedicadas à COVID foram montadas, e ações protocolares de biossegurança foram instaladas. Recursos humanos, materiais e financeiros foram alocados no intuito de proporcionar a melhor qualidade assistencial possível, sem prejuízo à segurança das equipes.

O isolamento social, principal forma de conter a disseminação da doença, permitiu, em algumas localidades, o “achatamento da curva”, evitando o esgotamento total do sistema de saúde. No entanto, ainda é uma incógnita a extensão de duração da doença, risco de contágio e manutenção de todos os cuidados.

Os sintomas clássicos da COVID-19 são bem conhecidos,^{3,4} e a maioria dos infectados tem apresentações clínicas brandas.

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda/complicações; Coronavírus; COVID-19; Pandemia; Infarto Agudo do Miocárdio/prevenção e controle; Telemedicina/tendências; Quarentena.

Correspondência: Rogério Sarmento-Leite •

Instituto de Cardiologia - Avenida Princesa Isabel, 395. 90620-000,

Porto Alegre, RS - Brasil

rs.sarmento@gmail.com

Artigo recebido em 21/04/2020, revisado em 24/04/2020,

aceito em 29/04/2020

Todavia, em virtude das recomendações das autoridades de saúde para procurar atendimento hospitalar somente em casos graves, literalmente, do medo da população de se expor ao vírus, o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico de várias outras condições clínicas a que usualmente os seres humanos estão expostos também têm sido duramente impactados. Isso aumenta o sinal de alerta para questões inerentes ao manejo da síndrome coronariana aguda (SCA), que pode encontrar obstáculos no atual cenário mundial.⁵

Não obstante a isso, indivíduos acima de 60 anos de idade ou que tenham doenças respiratórias, cardiovasculares prévias ou diabetes estão mais propensos a desenvolver as formas graves da COVID-19, podendo ter o seu sistema cardiovascular comprometido e sofrer manifestações de miocardite ou infartos do tipo II e fenômenos tromboembólicos.^{6,7}

Experiências Internacionais

Experiências internacionais de países que nos antecederam na aparição de casos apontaram associações importantes entre a COVID-19 e a doença cardiovascular.

Portadores de doença cardiovascular ou cerebrovascular acometidos por COVID-19 representam cerca de 40% dos casos graves e têm pior prognóstico.⁸ Em pacientes com COVID-19, contrastando com uma taxa de fatalidade por caso geral de 2,3%, a taxa de fatalidade por caso entre os portadores de doença cardiovascular preexistente foi de 10,5% e, entre os diabéticos, de 7,3%.⁹ Manifestações cardiológicas atribuídas à COVID-19 também foram reportadas. Arritmias ocorreram em 16,7% e lesão miocárdica aguda em 7% dos casos,¹⁰ com elevações de troponina registradas, particularmente nos casos mais graves.¹¹

Além dessas associações diretas, “efeitos colaterais” da pandemia de COVID-19 no atendimento de SCA geraram preocupação. Registrou-se queda brusca na procura por atendimento ao pronto-socorro cardiológico pelos pacientes com SCA, possivelmente relacionada com o medo de contrair a infecção no ambiente hospitalar, que pode redundar em

subdiagnóstico e tratamento inadequado, com risco de sequelas e mortes evitáveis.^{12,13} Além disso, atrasos para angioplastia primária foram registrados tanto pré-hospitalares, por relutância na procura ou por dificuldades de acesso, fazendo com que o paciente seja admitido em uma condição mais grave, como intra-hospitalares, atribuídos a modificações nos fluxos decorrentes das barreiras de biossegurança necessárias contra o coronavírus.¹⁴

Alertas à população sobre a importância de valorizar sintomas sugestivos de SCA e de procurar ajuda rapidamente são fundamentais e vêm sendo gerados por associações importantes em outros países.¹⁵ A telemedicina é uma ferramenta facilitadora nesse contexto, tem o potencial de permitir ao médico reconhecer remotamente sintomas suspeitos de SCA e orientar o paciente a procurar imediatamente por atendimento. Além disso, permite diagnóstico pré-hospitalar de infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST, possibilitando acionamento rápido dos laboratórios de hemodinâmica e seleção da melhor estratégia de reperfusão miocárdica, fibrinolítica ou angioplastia primária, de maneira personalizada. Pode-se evitar a passagem pelo pronto-socorro, conduzindo o paciente diretamente à sala de cateterismo, de forma a minimizar o risco de infecção nosocomial e encurtar o tempo para recanalização, reduzindo tempo de internação e sequelas.^{16,17}

Assim, o preparo das equipes com treinamento médico continuado, protocolos assistenciais, alertas de novas políticas públicas populacionais e o uso da telemedicina como ferramenta auxiliar têm demonstrado ser fundamentais.

Manejo da Síndrome Coronariana Aguda (Protocolos de Atendimento)

A pandemia da COVID-19 fez emergir novos questionamentos, desafios e paradigmas na abordagem da SCA¹⁸ – uma emergência médica que deve ser diagnosticada e tratada precocemente conforme protocolos validados extensamente na literatura.¹⁹ É fato incontestável que o tratamento da SCA, sobretudo do infarto agudo do miocárdio, tem evoluído e demonstrado reduções significativas nas taxas de mortalidade, especialmente se implementado nas primeiras horas do evento cardiovascular.²⁰ A trombólise, a angioplastia e os *stents* coronários promoveram uma verdadeira revolução. Com ações precoces, verifica-se menor número de arritmias ventriculares, redução do tamanho do dano miocárdico, menores incidências de reinfarto e maior preservação da função ventricular.²¹ Tais efeitos se sustentam a longo prazo e impactam na qualidade e expectativa de vida. Infelizmente, a pandemia da COVID-19 tem impactado negativamente no diagnóstico precoce e no adequado tratamento da SCA atualmente. São muitos os relatos apontando para uma significativa redução nos atendimentos por essa apresentação nos setores de emergências. Dados reportados de todo o mundo e da cidade de Nova York, Estados Unidos, apontam para redução de até 70% no volume de atendimentos por SCA e aumento em até 800% nas mortes súbitas.^{22,23}

Recomendações de diversas Sociedades Médicas^{19,20} destacam as implicações clínicas cardiovasculares

do coronavírus e atenção para os riscos individuais e populacionais.^{20,21} Além das estratégias de saúde pública para prevenção da disseminação da infecção, vacinação anti-influenza e antipneumocócica, há alerta para a muito provável subnotificação e a falta de assistência para os casos de infarto agudo do miocárdio durante a pandemia da COVID-19.^{21,22} Nesse contexto, a criação de rotas e fluxos voltados para dar atenção a esses pacientes precisa de ampla estruturação e divulgação. As Figuras 1 e 2 apresentam sugestões de protocolos assistenciais que precisam ser validados e ajustados às diferentes realidades locais. Para tanto, equipamentos de proteção individual (óculos antirreflexos, gorros e aventais impermeáveis) para paramentação completa devem estar disponíveis para toda a equipe assistencial e seguir rígidas rotinas institucionais no seu uso.

Somado a isso, a criação de redes de infarto, apoiadas por telemedicina, pode diminuir a mortalidade e o tempo de hospitalização. O programa Mission Lifeline STEMI Systems Accelerator²³ observou o impacto da implementação de redes de infarto em 167 hospitais, que atenderam a 23.498 pacientes com infarto com supradesnívelamento do segmento ST. Documentou-se melhora de 3 processos-chave para o cuidado: ativação pré-hospitalar da hemodinâmica (62% para 91%; $p < 0,001$); protocolo de chamada única para transferência de unidade externa (45% a 70%; $p < 0,001$); encaminhamento direto para a hemodinâmica (evitando-se atrasos no pronto-socorro) (48% a 59%; $p = 0,002$); além de significativa redução do tempo entre o primeiro contato médico até o balão (88 minutos $\times$ 98 minutos; $p < 0,001$). O programa LATIN²⁴⁻²⁸ conectou 13 hospitais terciários a 86 unidades de pronto atendimento (UPA) no Brasil. Mais de 6.000 pacientes com dor torácica foram atendidos através de telemedicina. O tempo médio para o diagnóstico de infarto foi de 5 minutos. A angioplastia primária foi empregada em 49% desses pacientes, atingindo-se mortalidade hospitalar média de 5%. Nessas redes, casos atendidos precocemente seguem rotas que evitam o pronto atendimento e conduzem o paciente diretamente à sala de hemodinâmica, encurtando os retardos evitáveis, e podem até prescindir de UTI, aliviando a sobrecarga ao sistema de saúde.

Perspectivas Futuras

A inerente e iminente recessão econômica dificulta a manutenção da população em quarentena. Fato que, teoricamente, poderá implicar na maior disseminação da doença ou surgimento de uma segunda onda com chances reais de superlotação e esgotamento no sistema de saúde. Nesse sentido, compilar ambiente seguro e protocolos adequados de tratamento dos pacientes com SCA é fundamental no enfrentamento da pandemia, tanto no âmbito da saúde pública como suplementar. Revisão contínua das medidas institucionais de gerenciamento protocolar são fundamentais no manejo dos pacientes com COVID-19 que apresentam SCA e para aqueles com doença arterial coronariana aguda sem infecção coexistente. A equipe médica deverá estar sempre alinhada e trabalhando de forma multidisciplinar, atenta aos potenciais efeitos colaterais cardiológicos das diferentes medicações e terapêuticas

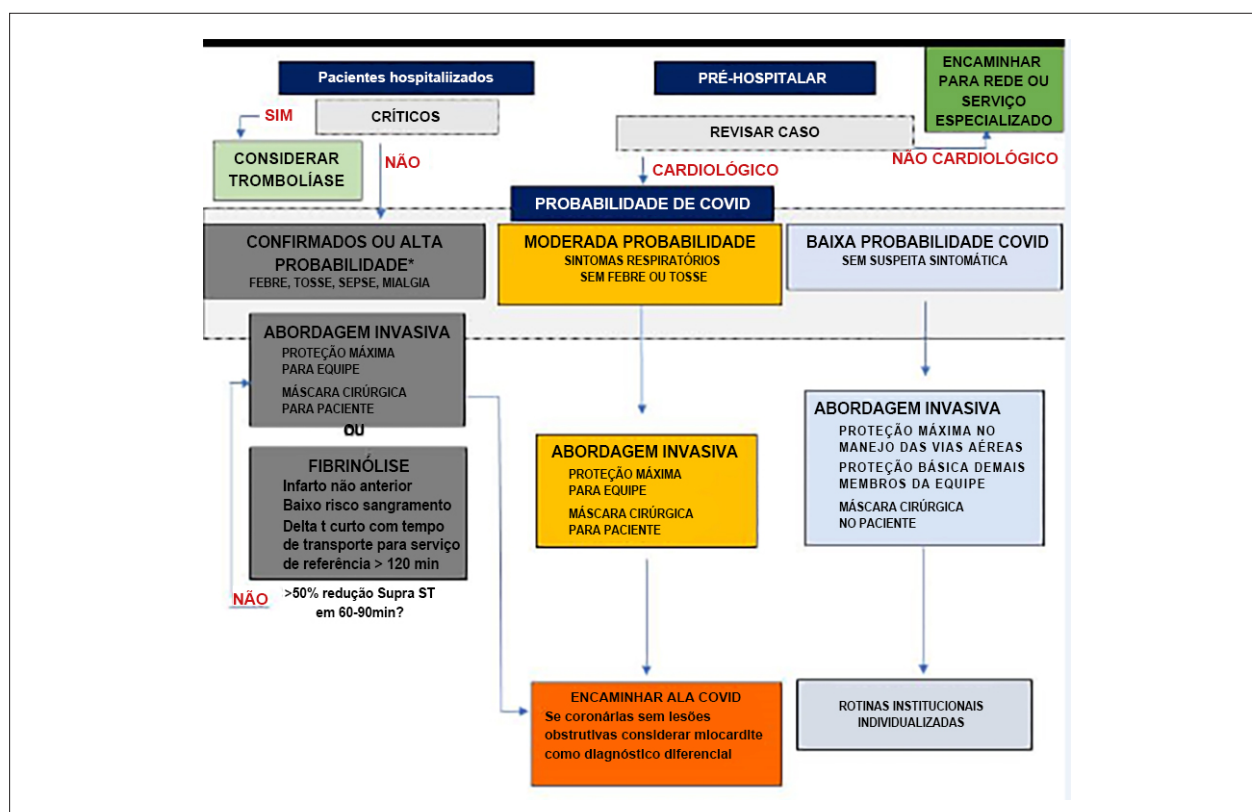


Figura 1 – Infarto agudo com supra ST na era COVID.

utilizadas no enfrentamento da COVID-19. Será imperativo o treinamento da equipe de atendimento com relação a: triagem, biossegurança, escalas de trabalho, equipamentos de proteção individual, técnicas corretas de paramentação, observância absoluta nos processos de desparamentação, cuidados com pacientes, isolamento, medidas de higienização, adequação diagnóstica e terapêutica, de modo a exposição da equipe de saúde. Aliado a todo esse preparo, é urgente alertar a população de que “o infarto e as doenças do coração não respeitam quarentena”. Campanhas dedicadas, como a *Coração Alerta* (<https://coracaoalerta.com.br>), patrocinada pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI), ações governamentais, sociais e comunitárias e espaços para este fim na mídia leiga e literatura médica podem, como nunca, salvar vidas.

Um novo modo de viver e de fazer assistência se apresentou e segue em nosso horizonte. O real desfecho de tudo o que estamos vivenciando ainda não é sabido, mas é certo que esta complicada situação irá passar, e as patologias cardiovasculares (em especial as SCA) não podem ser colocadas em segundo plano – o melhor manejo disponível sempre deverá estar disponível e ser oferecido. Com ciência, sabedoria e bom senso, sairemos desta grave situação, mais fortes e com muitos ensinamentos, o que nos ajudará ainda mais a qualificar a atividade assistencial em prol de nosso bem maior: a vida.

Contribuição dos Autores

Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Guimarães RB, Falcão B, Costa RA, Lopes MACQ, Botelho RV, Petraco R, Sarmento-Leite R.

Potencial Conflito de Interesses

Roberto Vieira Botelho: acionista de empresas de telemedicina. ITMS Telemedicine Network e Conexa Saúde.

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.

Ponto de Vista

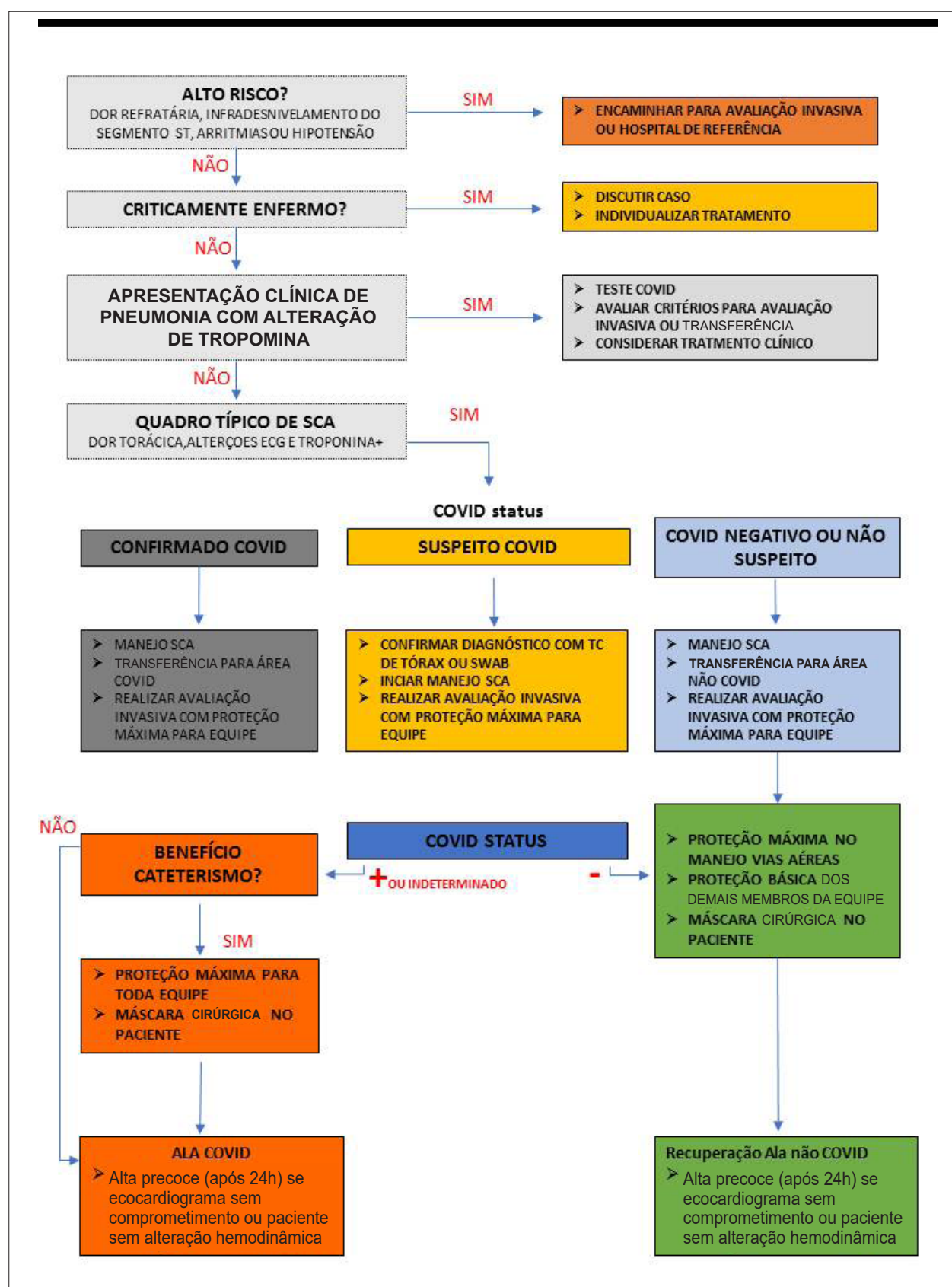


Figura 2 – Angina instável/síndrome coronariana sem supra ST na era COVID.

Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Xingwang Li, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727-33.
2. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: a review of current literature [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *J Clin Virol*. 2020; 127:104357.
3. Fang J, Deng L, Zhang L. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;35(5):1545-9.
4. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections — more than just the common cold. *JAMA*. 2020. Jan 23; doi:10.1001/jama.2020.0757.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323(13):1239.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507-13.
7. Liu PP, Blet A, Smyth D. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020 Apr 15; doi:1161/CIRCULATIONAHA.120.04715-49.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Li UL, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382(18):1708-20.
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24; doi:10.1001/jama/2020.2648 [Epub ahead print]
10. Wang D, Hu B, Hu C Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 07;doi:10.1001/jama.2020.1585 [Epub ahead print]
11. Huang C, Wang Y, Li X Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
12. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ, et al. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J*. 2020 May 14; 41(19):1852-3.
13. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. 2020 Apr 9. *J Am Coll Cardiol*. Pii:S0735-1097(20_34912-5
14. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020; 13(4):e006631.
15. American College Cardiology. American Heart Association. The new pandemic threat: people may die because they're not calling 911. <https://newsroom.heart.org/news/the-new-pandemic-threat-people-may-die-because-theyre-not-calling-911>. 2020 Apr 22.
16. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1679-81.
17. Waisman T, Botelho RV, Fernandez F, Mehta S, Oliveros E, Kostela JC. Telemedicine: the future of global STEMI Care. *Interv Cardiol Clin*. 2012; 1(4):623-9.
18. Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 e o coração: COVID-19 e o coração. *ABC Cardiol Arq Bras Cardiol*. 2020 Mar 20;pii:S0066-782X2020005005205
19. Yanamala CM, Bundhun PK, Ahmed A. Comparing mortality between fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of 27 randomized-controlled trials including 11 429 patients. *Coronary Artery Disease [Internet]*. 2017;28(4):315-25.
20. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on acute coronary syndrome: a review. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(6):718-30.
21. Writing Committee Members, Dehmer GJ, Badhwar V et al. 2020 AHA/ACC Key data elements and definitions for coronary revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical data standards (writing committee to develop clinical data standards for coronary revascularization). *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 28; 75(16):1975-2088.
22. Angioplasty.Org – Cardiac arrest deaths at home in New York City have increased by a startling 800% . [Cited in 2020 Apr 30]. Available from: www.ptca.org/news/2020/
23. Dehmer GJ, Badhwar V, Bermudez EA, Cleveland JC Jr, Cohen MG, D'Agostino RS. 2020 AHA/ACC Key data elements and definitions for coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(16):1975-2088.
24. Falcão B, Botelho R, Sarmento-Leite R, Marchese A, Tarantino AF, Rigattieri S, et al. Update on SBHCL positioning about COVID-19 pandemic. *J Transcat Intervent*. 2020; 28:1-5.
25. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAL. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2372-5.
26. Tarantini G, Fraccaro C, Chieffo A, Italian Society of Interventional Cardiology (GISE) position paper for Cath lab-specific preparedness recommendations for healthcare providers in case of suspected, probable or confirmed cases of COVID-19. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Mar 29; doi:1002/ccd.28888
27. Fordyce CB, Al-Khalidi HR, Jollis JG, Roettig ML, Gu J, Bagai A. Association of rapid care process implementation on reperfusion times across multiple ST-segment-elevation myocardial infarction networks. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10(1):e004061.
28. Botelho RV, Mehta S. Editorial. Deconstructing STEMI Chaos. *J Interv Cardiol*. 2018;31(4):455-7.



COVID-19 e Eventos Coronários Agudos – Danos Colaterais. Um Relato de Caso

COVID-19 and Acute Coronary Events – Collateral Damage. A Case Report.

Luiz Eduardo Fonteles Ritt,^{1,2} Mateus S. Viana,^{1,2} Gustavo Freitas Feitosa,¹ Adriano Martins de Oliveira,¹ Fabio Solano Souza,¹ Eduardo Sahade Darzé^{1,2}

Hospital Cardio Pulmonar,¹ Salvador, BA - Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,² Salvador, BA - Brasil

“O medo que tens, Sancho, faz com que nem vejas nem ouças direito — disse dom Quixote —, porque um dos efeitos do medo é perturbar os sentidos e fazer com que as coisas não pareçam o que são.”

Miguel de Cervantes em Dom Quixote

Paciente do sexo masculino, 49 anos, hipertenso há 8 anos, dislipidêmico, com histórico familiar de doença arterial coronariana (pai cursou com infarto aos 60 anos), vinha em uso de olmesartana 40 mg e rosuvastatina 10 mg ao dia até 10 dias antes da admissão hospitalar, quando suspendeu a olmesartana pelo receio de que esta droga facilitasse a infecção por SARS-CoV-2.

Na manhã de 02/04/2020 cursou com desconforto torácico retroesternal intenso e sensação de dispneia, desencadeados ao esforço menor e que cessaram com o repouso e recorreram em menor intensidade ao longo do dia. Preocupado com a possibilidade de infecção por SARS-CoV-2, isolou-se, monitorou curva térmica e usou paracetamol por conta própria. Não registrou febre. No dia seguinte, houve recorrência da dor torácica, agora com irradiação para ombros, associada à sudorese e dispneia. Devido à sudorese, ficou ainda mais preocupado com a possibilidade de SARS-CoV-2 e telefonou para um infectologista que o orientou, caso os sintomas persistissem ou recorressem, a procurar um atendimento de emergência. Ao longo do dia permaneceu isolado e realizando curva térmica. Referiu que “apenas a possibilidade de Coronavírus passava pela cabeça”.

Na manhã de 04/04 cursou com piora da dor, sudorese mais intensa e resolveu procurar emergência. Foi triado como possibilidade de síndrome coronariana aguda (SCA), mas não aceitou fazer os exames por não querer ficar no setor onde haviam outros pacientes, saindo à revelia. No caminho de volta

à residência, os sintomas intensificaram, sudorese mais profusa e dispneia, mudando o curso do domicílio para nosso hospital, onde apresentou-se com taquicardia sinusal (FC 108 bpm), PA sistólica de 176 mmHg, saturação de O₂ 98% e temperatura de 36,4°C. Eletrocardiograma revelou supradesnível de segmento ST em V5, V6, D1, AVL (Figura 1), configurando infarto agudo do miocárdio com supradesnível de ST (IAMCSST). O paciente foi submetido à cineangiocoronariografia e angioplastia primária de artéria descendente anterior em terço médio com um tempo porta-balão de 57 minutos (Figura 2). Ecocardiograma mostrou disfunção sistólica de grau leve, devido à acinesia de toda a região apical e do segmento médio da parede anterior, com fração de ejeção de 45% através do Método de Simpson. Pico de troponina I de alta sensibilidade foi de 21.424 ng/L. O paciente evoluiu sem complicações e obteve alta após 3 dias de internação hospitalar. A Figura 3 mostra a sequência temporal dos fatos até o diagnóstico do IAMCSST.

Discussão

Com a pandemia de SARS-CoV-2, períodos de quarentena têm sido declarados em diversas cidades do Brasil e do mundo, e indivíduos têm sido orientados a manter o distanciamento social para conter a rápida disseminação do vírus. O medo extremado de adquirir a infecção pode fazer com que sintomas típicos de uma SCA sejam negligenciados ou atribuídos erroneamente a outras causas menos prováveis, retardando seu tratamento e impondo riscos evitáveis à vida dos pacientes. Relatamos um caso típico de SCA em um paciente com fatores de risco para doença aterosclerótica, que, dirigido pelo pânico da COVID-19, foi incapaz de reconhecer a natureza dos sintomas, adiando sua ida à emergência até o momento em que a dor torácica se tornou intolerável. Adicionalmente, também por receio da infecção pelo SARS-CoV-2, o paciente suspendeu o uso do bloqueador do receptor da angiotensina (BRA). Apesar de um tempo porta-balão de 57 min, em decorrência do prolongado tempo de isquemia, o paciente evoluiu com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, ainda que assintomática.

Atraso no reconhecimento e atendimento do infarto agudo do miocárdio

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é a emergência médica que mais mata no mundo, possui uma incidência de 43 – 144 por 100.000 pessoas/ano e uma mortalidade hospitalar de 4 – 12%.¹ A angioplastia primária, especialmente quando instituído nas primeiras 12 horas de início dos sintomas, é considerado o padrão-ouro de tratamento.^{1,2} O tempo porta-balão é indicador

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio com Supradesnível de ST, Coronavírus, Pandemia, Pânico, Medo, Cineangiografia, Ecocardiografia/métodos; Fatores de Risco

Correspondência: Luiz Eduardo Fonteles Ritt •

Hospital Cardio Pulmonar - Centro de Estudos Clínicos – Av. Anita Garibaldi, 2199. CEP 40170-130, Ondina, Salvador, BA – Brasil
E-mail: luizritt@hotmail.com, lefr@cardiol.br

Artigo recebido em 14/04/2020, revisado em 15/04/2020, aceito em 29/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200329>

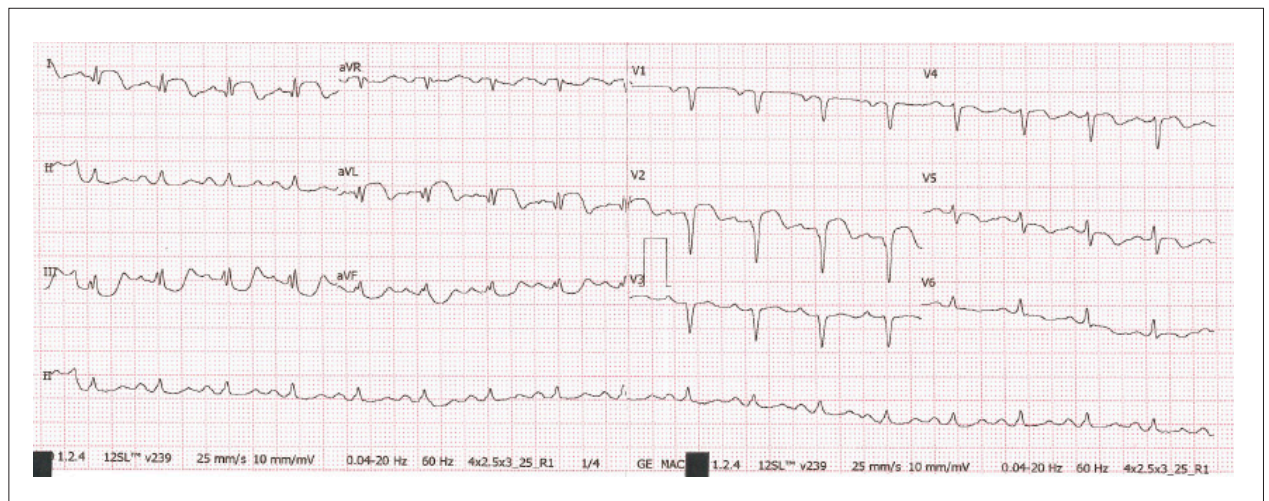


Figura 1 – Eletrocardiograma da admissão

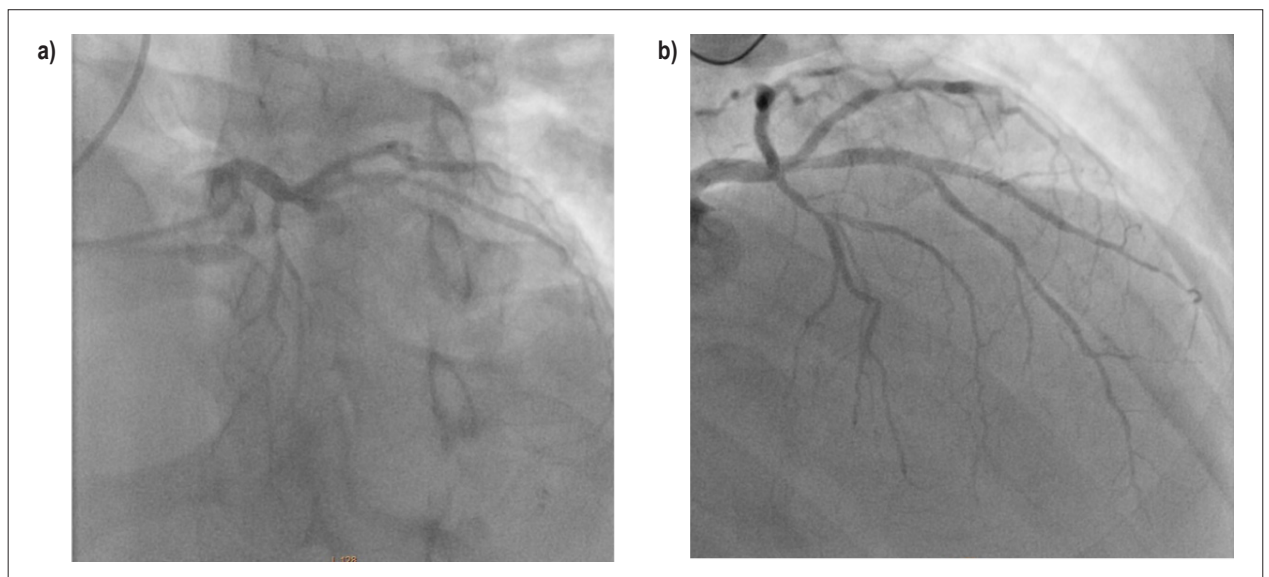


Figura 2 – Cineangiogramas representando: a) artéria coronária descendente anterior ocluída e b) após angioplastia primária.

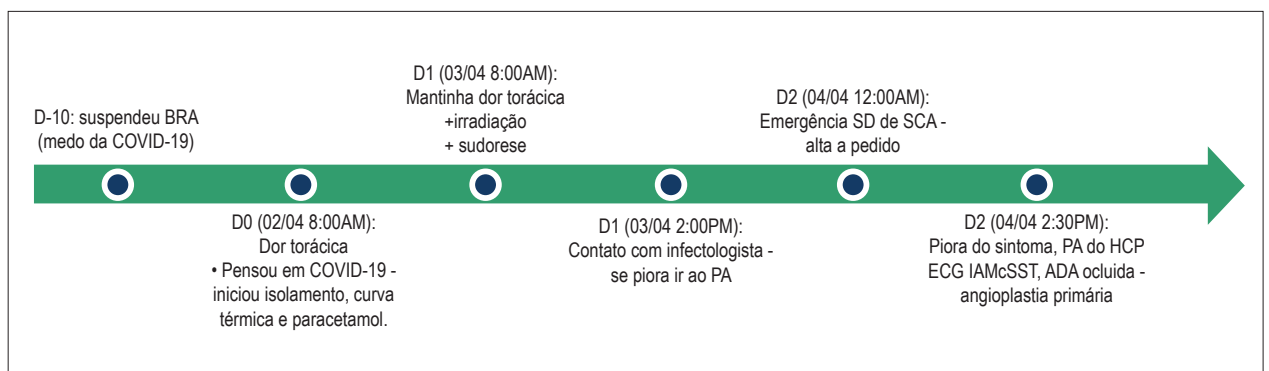


Figura 3 – Linha do tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico do infarto do miocárdio. BRA, bloqueador renina angiotensina; PA, pronto atendimento; SD, suspeita diagnóstica; SCA, síndrome coronariana aguda; HCP, Hospital Córdio Pulmonar; ECG, eletrocardiograma; IAMcSST, infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST; ADA, artéria descendente anterior.

Relato de Caso

de qualidade de tratamento no contexto do IAM. Não menos importante é um curto tempo entre o início dos sintomas e chegada ao hospital. Diferente dos tempos de atendimento após a chegada no hospital que podem ser otimizados por fluxos e protocolos internos, o tempo até a chegada ao hospital é quase exclusivamente dependente da percepção do paciente e valorização de suas queixas.

A pandemia de SARS-CoV-2 trouxe outras perspectivas de abordagem desta patologia, considerando o potencial risco de contaminação em ambiente de hemodinâmica, cujos procedimentos podem necessitar de uma maior invasividade, com uma inadequação do ambiente para o controle do espalhamento viral e segurança dos profissionais de saúde.³ Publicação recente do epicentro desta pandemia pondera, inclusive, a possibilidade de terapia trombolítica para os casos confirmados com sintomas respiratórios da doença.⁴

O caso em questão ilustra um outro cenário da pandemia de SARS-CoV-2 tão preocupante quanto a própria pandemia per se. Estudos previamente publicados em outras epidemias virais sugerem um aumento da ocorrência de infarto do miocárdio, com maior propensão à inflamação e instabilidade de placa⁵ e este também aparenta ser o racional para a infecção por SARS-CoV-2.⁶ Entretanto, relatos em diferentes centros mundiais apontam para uma redução na frequência de admissões por infarto, com estudo observacional apontando para uma queda de 40% no atendimento do infarto com supradesnível do segmento ST, com um discreto aumento na taxa de trombólise.⁷ Esta queda paradoxal pode estar associada a uma redução da procura destes pacientes a unidades de pronto-atendimento, frente ao temor gerado pela pandemia, eventuais dúvidas quanto aos sintomas associados a SCA e infecção por SARS-CoV-2 e problemas logísticos de atendimento gerados pelo colapso do sistema de saúde. No nosso serviço, por exemplo, 21 pacientes foram atendidos na emergência no protocolo gerenciado de dor torácica entre 20/03/2020 e 08/04/2020, compatível com uma redução relativa de 74% em relação ao mesmo período de 2019 e de 72% em relação ao mesmo período de 2018.

Uma série de casos oriunda de um único centro de atendimento de infarto agudo em Hong Kong demonstrou significativo atraso no atendimento destes pacientes em comparação com uma série histórica do ano anterior, com o aumento da mediana de tempo de todos os indicadores de qualidade assistencial analisados e em especial no tempo de início dos sintomas ao primeiro contato médico (318 minutos, IIQ 75 – 458 vs. 82,5 minutos, IIQ 32,5 – 195).⁸

Suspensão do uso de ieca/bloqueador da angiotensina e risco de eventos

O paciente em questão havia suspenso por conta própria o uso do BRA. Apesar de não podermos definir um nexo causal entre a suspensão e a ocorrência do IAM, sabe-se que a descontinuação de medicações anti-hipertensivas pode contribuir para a maior ocorrência SCA.⁹

A enzima conversora de angiotensina do tipo 2 (ECA-2) parece estar imbricada no mecanismo de internalização do SARS-CoV-2 a nível tecidual. Esta informação gerou especulações de que usuários de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou de BRA pudessem ter maior chance de infectar-se

devido a *upregulation* da ECA-2. Não existem dados clínicos publicados que comprovem esta relação fora a observação mecanicista, a não ser o racional teórico.¹⁰ Modelos experimentais em animais mostram efeitos inconsistentes de IECA e BRA sobre níveis de ECA-2 ou sua atividade tissular.¹¹ Ademais, estudos transversais nos campos de insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, estenose aórtica e doença coronariana¹² resultaram em atividade plasmática de ECA-2 semelhante, independente do uso ou não de IECA e BRA. Além disso, o nível plasmático de ECA-2 pode não ser marcador confiável da forma ligada à membrana e faltam evidências de que modificação dos níveis de ECA-2 ou atividade nos tecidos favoreçam a penetração do SARS-CoV-2.

Neste cenário, as principais sociedades de cardiologia no mundo realizaram informativos e foram unânimes em orientar manutenção do uso dessas medicações, pois o risco de elevação rebote da pressão arterial ou de descompensação de quadros de insuficiência cardíaca poderiam acarretar potencial danoso maior.¹³ Vale ressaltar que alguns estudos preliminares até sugerem que estas medicações possam ter efeito protetor reduzindo a inflamação pulmonar.¹⁴

Conclusão

No momento em que todos estão preocupados com os riscos potenciais da pandemia de COVID-19 precisamos estar atentos e alertar a população para que não deixe de valorizar sintomas sugestivos de eventos cardiovasculares e dos riscos relacionados à procura tardia de um atendimento de emergência. Os danos diretos do COVID-19 estão no topo da lista de discussões na mídia e nas revistas científicas, mas os potenciais danos cardiovasculares colaterais relacionados ao atendimento tardio de um paciente com evento vascular agudo não devem ser minimizados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ritt LEF, Viana MS, Darzé ES; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Ritt LEF, Viana MS, Feitosa GF, Oliveira AM, Souza FS, Darzé ES; Análise estatística: Ritt LEF, Viana MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ritt LEF, Viana MS, Feitosa GF, Souza FS, Darzé ES.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes M, Ducci CB, Alida HB, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
2. Avezum Junior Á, Feldman A, Carvalho ACDC, Sousa ACC, Mansur AP, Bozza AEZ, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1-105.
3. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Zoccai GB, et al. et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;2019.
4. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med*. 2020;75(18):2352-371.
5. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):274-81.
6. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020;323(11):1061-9.
7. Rodríguez-leor O, López-palop R, Serrador A, Martín-Moreiras J, Rumoroso JR, Perez de Prado A. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. *REC Interv Cardiol*. 2020;82-9.
8. Tam C-CF, Cheung K-S, Lam S, Wang A, Yung A, Sza M, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(4):e006631,2020 04.
9. Alharbi FF, Souverein PC, De Groot MC, Maitland-Van Der Zee AH, De Boer A, Klungel OH. Risk of acute myocardial infarction after discontinuation of antihypertensive agents: A case-control study. *J Hum Hypertens*. 2017;31(8):537-44.
10. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21.
11. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosniban AKB, Tallant A, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10.
12. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One*. 2018;13(6):1-11.
13. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol*. 2020;19(8):1965-74.
14. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.



Alterações Eletrocardiográficas Induzidas pela Hipotermia

Hypothermia-Induced Electrocardiographic Changes

Ana Marques,¹ Daniel Caldeira,² Alexandra Biosa,¹ Isabel João,¹ Hélder Pereira¹

Hospital Garcia de Orta EPE,¹ Almada - Portugal

Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa - CCUL, Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa - Portugal

Uma paciente idosa foi levada ao pronto-socorro devido à perda de consciência. Apresentava antecedentes pessoais de hipercolesterolemia e hipertensão essencial. A paciente não era tratada com nenhum medicamento cronotrópico negativo. Na hospitalização, a pressão arterial da paciente era de 90/60 mmHg, ela apresentava bradicardia (42 bat./minuto) e hipotermia (33°C). O eletrocardiograma (ECG) mostrou bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de 1º grau, prolongamento do intervalo QT corrigido e ondas de Osborn ao final dos complexos QRS (Figura 1 A, pontas de seta). Dessa forma, essas deflexões positivas de entalhe foram melhor

observadas nas derivações precordiais laterais e desapareceram após o aquecimento da paciente a 36°C (Figura 1 B). A bradicardia, o bloqueio atrioventricular e prolongamento do QT também foram resolvidos (Figura 1 B). Durante a internação, a tomografia computadorizada da cabeça, o Holter de 24 horas e a análise laboratorial não revelaram alterações significativas. O ecocardiograma transtorácico revelou apenas alterações degenerativas das válvulas aórtica e mitral. Este caso é ilustrativo de alterações eletrocardiográficas induzidas por hipotermia, especificamente, prolongamento dos intervalos PR, RR e QT e, principalmente, a presença de ondas de Osborn.^{1,2}

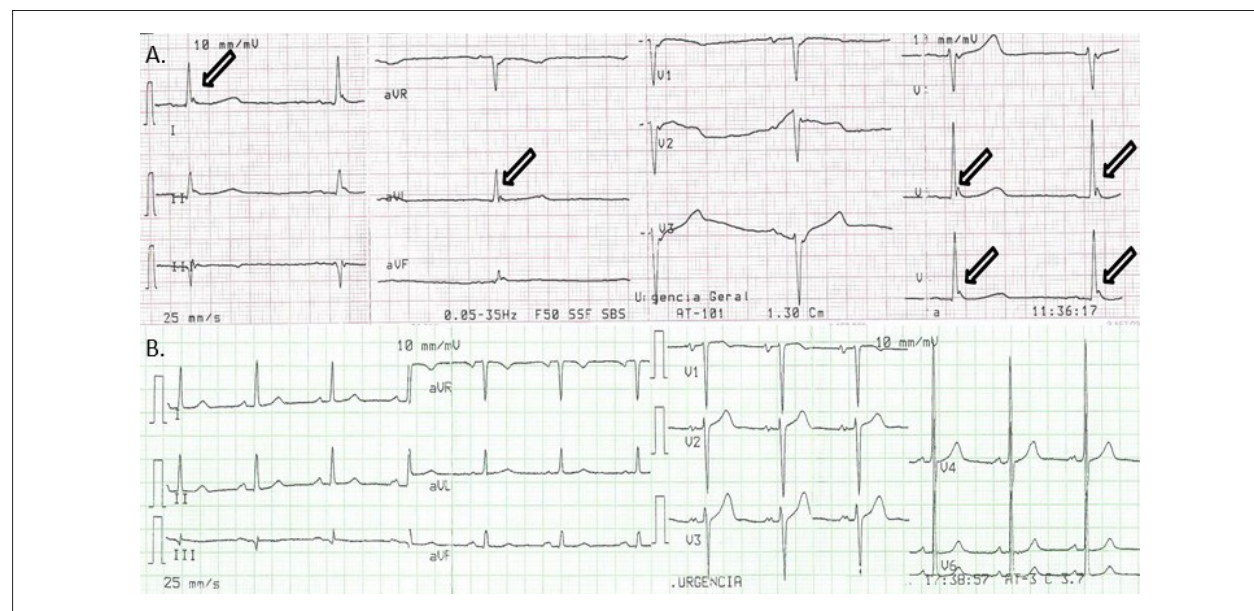


Figura 1 - Painel A) Eletrocardiograma (ECG) mostrando alterações de ECG induzidas por hipotermia: bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de 1º grau, prolongamento do intervalo QT corrigido e ondas de Osborn no final dos complexos QRS (pontas de seta). Painel B) Após o aquecimento da paciente, o eletrocardiograma (ECG) mostra resolução das alterações eletrocardiográficas induzidas por hipotermia.

Palavras-chave

Bradicardia; Bloqueio Atrioventricular; Eletrocardiografia/métodos; Hipotermia; Ondas Osborn.

Correspondência: Ana Marques •

Hospital Garcia de Orta EPE – Av. Torrado da Silva, 2801-951, Almada – Portugal

E-mail: ana.smc.25@gmail.com

Artigo recebido em 11/02/2020, revisado em 22/03/2020, aceito em 22/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200081>

Referências

1. Alhaddad IA, Khalil M, Brown EJ Jr. Osborn waves of hypothermia. *Circulation*. 2000;101(25):E233-E244.
2. Doshi HH, Giudici MC. The EKG in hypothermia and hyperthermia. *J Electrocardiol* 2015; 48(2):203–8.



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

Posicionamento para Ressuscitação Cardiopulmonar de Pacientes com Diagnóstico ou Suspeita de COVID-19 – 2020

Position Statement: Cardiopulmonary Resuscitation of Patients with Confirmed or Suspected COVID-19 – 2020

Realização: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE), Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), Associação Médica Brasileira (AMB)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Autores do Posicionamento: Hélio Penna Guimarães,¹ Sérgio Timerman,² Roseny dos Reis Rodrigues,¹ Thiago Domingos Corrêa,¹ Daniel Ujakow Correa Schubert,³ Ana Paula Freitas,⁴ Álvaro Rea Neto,⁵ Thatiane Facholi Polastri,² Matheus Fachini Vane,^{6,7} Thomaz Bittencourt Couto,⁸ Antonio Carlos Aguiar Brandão,^{1,9} Natali Schiavo Giannetti,¹ Thiago Timerman,¹⁰ Ludhmila Abrahão Hajjar,^{1,11,12} Fernando Bacal,¹ Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes¹³

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

Hospital Estadual Getúlio Vargas,³ Rio de Janeiro RJ – Brasil

Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre,⁴ RS – Brasil

Universidade Federal do Paraná,⁵ Curitiba, PR – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos – HUMANITAS,⁷ São José dos Campos, SP – Brasil

Universidade do Vale do Sapucaí,⁸ Pouso Alegre, MG – Brasil

Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sancta Maggiore,¹⁰ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo,¹² São Paulo, SP – Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley,¹³ João Pessoa, PB – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Guimarães HP, Timerman S, Rodrigues RR, Corrêa TD, Schubert DUC, Freitas AP, et al. Posicionamento para Ressuscitação Cardiopulmonar de Pacientes com Diagnóstico ou Suspeita de COVID-19 – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(6):1078-1087

Nota: estes Posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.
E-mail: diretrizes@cardiol.br

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento para Ressuscitação Cardiopulmonar de Pacientes com Diagnóstico ou Suspeita de COVID-19 – 2020

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador do Posicionamento:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Álvaro Rea Neto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ana Paula Freitas	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Antonio Carlos Aguiar Brandão	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Daniel Ujakow Correa Schubert	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernando Bacal	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Hélio Penna Guimarães	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ludhmila Abrahão Hajjar	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Matheus Fachini Vane	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Natali Schiavo Giannetti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Roseny dos Reis Rodrigues	Não	CSL Behring, Baxter, União Química, Octapharma	Halexistar	Não	Não	Octapharma	Não
Sérgio Timerman	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Thatiane Facholi Polastri	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Thiago Domingos Correa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Thiago Timerman	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Thomaz Bittencourt Couto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Sumário

Resumo.....	1080
1. Introdução.....	1080
2. Prevenção da Parada Cardiorrespiratória.....	1080
3. Tomada de Decisão.....	1080
4. Orientações sobre Precauções.....	1081
5. Atendimento Inicial.....	1081
6. Manejo das Vias Aéreas.....	1081
7. Compressões Torácicas.....	1083
8. Ressuscitação em Posição Pronada/Prona.....	1083
9. Pós-parada Cardiorrespiratória.....	1084
10. Orientações Para Ambiente Pré-hospitalar.....	1084
11. Treinamento e Debriefing.....	1085
Referências.....	1086

Resumo

A atenção ao paciente vítima de parada cardiorrespiratória no contexto da pandemia da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) possui particularidades que devem ser ressaltadas. As seguintes recomendações da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), representantes oficiais de especialidades afiliadas à Associação Médica Brasileira (AMB), têm por objetivo orientar as diversas equipes assistentes, em uma situação de poucas evidências sólidas, maximizando a proteção das equipes e dos pacientes.

É fundamental a paramentação completa com Equipamentos de Proteção Individual para aerossóis durante o atendimento de parada cardiorrespiratória. Também se faz imperativo que se considerem e tratem as potenciais causas nesses pacientes, principalmente hipóxia e arritmias de correntes de QT longo ou miocardite. A instalação de via aérea invasiva avançada deve ser obtida precocemente, e o uso de filtros HEPA na interface com a bolsa-válvula é obrigatório. Situações de ocorrência de parada cardiorrespiratória durante a ventilação mecânica e em posição pronada demandam peculiaridades de ajustes do ventilador e posicionamento de compressões torácicas distintas do padrão de ressuscitação cardiopulmonar. Dadas essas particularidades logísticas, o atendimento segue de acordo com os protocolos e diretrizes nacionais e internacionais do *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) de 2015, das diretrizes da *American Heart Association* (AHA) de 2019 e da Atualização da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2019.-

1. Introdução

A Ressuscitação Cardiopulmonar (RCP) é um procedimento máximo de emergência e passível de ocorrência em pacientes

portadores de Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19). Demanda, assim, atenção especial, particularmente quanto ao risco maior de aerossóis durante as manobras de compressão torácica e ventilação, oferecendo risco relevante de contaminação para a equipe.

Considerando esse cenário, em que evidências sólidas estão pouco documentadas ou acessíveis, a Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE), a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), representantes oficiais de especialidades afiliadas à Associação Médica Brasileira (AMB), apresentam, a seguir, as práticas destinadas especificamente ao atendimento de pacientes com diagnóstico ou suspeita de COVID-19. Em todos os outros casos, mantêm-se as diretrizes de 2015 da *International Alliance of Resuscitation Committees* (ILCOR), as diretrizes de 2019 da *American Heart Association* (AHA)¹ e a Atualização da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2019.²

2. Prevenção da Parada Cardiorrespiratória

- Todos os pacientes suspeitos ou portadores de COVID-19, que estejam sob maior risco de deterioração aguda ou Parada Cardiorrespiratória (PCR), devem ser adequadamente sinalizados aos Times de Resposta Rápida (TRR) ou equipes que procederão ao atendimento.³⁻⁵ O uso de escores de gravidade e sistemas de rastreamento e o disparo de códigos amarelos permitem a detecção precoce de pacientes graves e podem otimizar o atendimento de eventuais PCRs;^{2,5}

- A avaliação de potencial dificuldade para laringoscopia/intubação deve ser realizada na admissão do paciente no hospital e/ou em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e estar registrada em prontuário. Escores como MACOCHA ou mnemônicos como LEMON (de *Look-Evaluate-Mallampati-Obstruction-Neck*) podem auxiliar na determinação de via aérea difícil, no prévio acionamento de suporte e na solicitação de equipamentos de via aérea difícil;^{6,7}

- Considerando as recentes terapias em fase de avaliação com cloroquina ou hidroxicloroquina e seu potencial risco para alargar o intervalo QT em até 17% dos casos, é fundamental considerar o risco de arritmias ventriculares polimórficas graves, especialmente *torsades de pointes*, e consequente ocorrência de PCR em ritmos chocáveis;^{4,8-10}

- Os pacientes de maior risco para taquicardias polimórficas nesse contexto são os idosos; do sexo feminino; com miocardite relacionada à COVID, insuficiência cardíaca, disfunção hepática ou renal, distúrbios eletrolíticos (particularmente redução de potássio e magnésio) e bradicardia. É fundamental identificar os pacientes que já tenham intervalo QT corrigido (QTc) prolongado (superior a 500 ms) com monitoração diária do Eletrocardiograma (ECG) durante o uso dos fármacos.^{4,8-10}

3. Tomada de Decisão

- Os processos da tomada de decisão para iniciar a RCP, ou não, devem continuar sendo individualizados nos serviços de atendimento pré-hospitalar, departamentos de emergência e UTI.

Deve-se sempre levar em consideração os benefícios ao paciente, a segurança e exposição da equipe e o potencial de futilidade das manobras. A RCP deve ser sempre realizada, a menos que diretivas previamente definidas indiquem o contrário;^{1,2}

- As decisões/diretivas de “Não Ressuscitação Cardiopulmonar” (NRCP) devem estar adequadamente documentadas e ser comunicadas à equipe. Os cuidados paliativos e de terminalidade devem seguir a política local e institucional.^{1,2}

4. Orientações sobre Precauções

- A precaução por padrão + aerossol é a indicada para todos os membros da equipe de ressuscitação, a fim de garantir a adequada proteção individual. A pronta disponibilidade de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), como kits de paramentação no carro de emergência, promove menor retardo no início das compressões torácicas e continuidade do atendimento.^{3,4,11-14} Devem constar no kit de EPI máscara N95, *face shield*, avental impermeável, gorro, luvas descartáveis de cano alto e óculos de proteção;

- Ainda que possa ocorrer atraso no início das compressões torácicas, a segurança da equipe é prioritária, e o uso de EPIs adequados é indispensável para os que atendem à PCR. Em particular, não se deve iniciar a RCP em um paciente suspeito ou confirmado de COVID-19 até que a equipe esteja totalmente paramentada;^{3,4,11-14}

- Restrinja o número de funcionários no local do atendimento (se for um quarto individual comum);^{2,4,15,16}

- A higiene das mãos tem papel importante na redução da transmissão da COVID-19. Higienize as mãos adequadamente com água e sabão, em caso de sujidade, ou álcool em gel;^{3,15}

- É importante que todas as orientações do Ministério da Saúde e dos governos locais sejam adequadamente respeitadas.

5. Atendimento Inicial

- O reconhecimento da PCR segue a conduta preconizada pelo ILCOR/AHA e pela SBC, sendo iniciada por avaliação da responsividade, respiração (somente avaliação dos movimentos respiratórios) e presença de pulso central;^{1,2}

- A RCP deve ser iniciada por compressões torácicas contínuas em adultos. Se o paciente ainda não estiver com uma via aérea invasiva/avançada instalada (tubo orotraqueal ou dispositivo extraglottico), deve manter-se a máscara de oxigênio, com baixo fluxo ou uma toalha sobre a boca e nariz do mesmo, até que a via aérea invasiva seja obtida,⁸ já que movimentos de compressão torácica podem desencadear eliminação de aerossóis; devendo ser iniciados com atenção a esse cuidado descrito;

- Em crianças, fazer preferencialmente RCP com compressões e ventilações com bolsa-válvula-máscara (BVM) acoplada ao filtro *High Efficiency Particulate Arrestance* (HEPA), até obtenção da via aérea definitiva, uma vez que a parada pediátrica ocorre, na maioria das vezes, secundária a causas respiratórias, e a RCP somente com compressão é sabidamente menos eficaz nessa população.³ Caso o

equipamento não esteja disponível, uma alternativa razoável é a RCP somente com compressão, mantendo o paciente com máscara ou toalha sobre a boca;¹⁷

- Mesmo com a orientação de alguns serviços para que os cuidados de atendimento pré-hospitalar à PCR, na ausência de um profissional médico, sejam realizados com RCP somente com as mãos (*hands-only*), o cuidado descrito relativo à vedação da cavidade oral do paciente para proteção de aerossolização permanece recomendado;^{4,8,9,14}

- A monitorização para determinação do ritmo/modalidade de parada (chocável ou não chocável) deve ser realizada o mais rápido possível, para não atrasar a desfibrilação de um ritmo chocável e o estabelecimento do algoritmo adequado;^{1,2}

- A desfibrilação em ritmos chocáveis não deve ser adiada para acesso às vias aéreas ou outros procedimentos;^{1,2}

- Se o paciente estiver com máscara facial de oxigenação antes da ocorrência da PCR, mantenha a mesma até a intubação, porém sem alto fluxo de oxigênio (6 a 10 L/minuto no máximo), pois, do contrário, sobe o risco de geração de aerossol;

- Se o paciente não estiver com dispositivo de via aérea, o profissional deve colocar um pano/toalha sobre a boca e o nariz da vítima e, então, realizar compressões contínuas;

- Identifique e trate quaisquer causas reversíveis antes de considerar interromper a RCP, com especial consideração para hipóxia, acidemia e trombose coronária, causas citadas como frequentes nas publicações atuais sobre COVID-19.³ Adicionalmente, taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsade de pointes* (associada ao alargamento de QT desencadeado por fármacos em tratamento) e tamponamento cardíaco (associada à miocardite), bem como eventual pneumotórax associado à ventilação mecânica, estão descritos como causas de PCR.

6. Manejo das Vias Aéreas

- Deve-se evitar a ventilação com BVM ou bolsa-tubo endotraqueal, pelo elevado risco de gerar aerossóis e contaminação da equipe.^{3,15,18,19} No caso de absoluta necessidade de ventilação com BVM, a técnica de selamento da máscara deve sempre envolver dois profissionais, e deve-se utilizar uma cânula orofaríngea (Guedel). Nesse caso, realizam-se 30 compressões e duas ventilações, em adultos, e 15 compressões e duas ventilações, em crianças, até que a via aérea invasiva seja estabelecida, quando se recomenda uma ventilação a cada 6 segundos para adultos e crianças. Preconiza-se a instalação de filtros HEPA entre a máscara e a bolsa (Figuras 1 a 3);

- Considerando ser a hipóxia uma das principais causas de PCR nesses pacientes, o acesso invasivo da via aérea deve ser priorizado, para isolamento, por menor probabilidade de geração de aerossóis e consequente menor contaminação da equipe, bem como melhor padrão de ventilação/oxigenação.^{15,16,19-21} Durante a instrumentalização da via aérea, a compressão torácica deve ser interrompida para proteção da equipe. Sugere-se que sua instrumentalização ocorra nos períodos de checagem de pulso, para diminuir o intervalo sem compressões, e recomenda-se que o médico mais experiente realize a intubação orotraqueal;

Posicionamento



Figura 1 – Dispositivo bolsa-válvula-máscara com filtro HEPA. Fonte: Arquivo pessoal dos autores.



Figura 3 – Paciente com dispositivo extraglottico, oclusão da cavidade oral com máscara e filtro HEPA. Fonte: Arquivo pessoal dos autores.



Figura 2 – Paciente intubado, com bolsa-válvula-máscara e filtro HEPA, além de oclusão da cavidade oral com máscara. Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

- A intubação com uso de videolaringoscopia com lâmina de maior angulação deve ser a primeira escolha para o acesso rápido, seguro e definitivo às vias aéreas, sendo prioridade desde a primeira tentativa, realizada sempre pelo médico mais experiente. No caso de falha, a ajuda/apoio de um segundo médico deve imediatamente ser solicitada, que, em segunda tentativa, deve novamente priorizar o uso da videolaringoscopia;^{16,20,21}

- Para crianças, recomenda-se videolaringoscopia com lâmina adequada ao tamanho do paciente, sem necessidade de maior angulação;²⁰

- Na impossibilidade ou falha na intubação, devem-se utilizar dispositivos extraglotticos (tubo laríngeo ou máscara

laríngea), que permitam a ventilação mecânica em circuito fechado, além do uso de capnografia, até que haja a adequada possibilidade de acesso definitivo à via aérea (intubação traqueal ou cricostomia).^{20,22} Em crianças, utilizar preferencialmente máscara laríngea adequada ao peso como dispositivo extraglottico.²³ No Brasil, a instalação de dispositivos extraglotticos faz parte do escopo profissional de médicos e enfermeiros, podendo ser alternativa para o acesso às vias aéreas em unidades de suporte intermediário pré-hospitalar e nos atendimentos realizados por enfermeiros.^{1,2} No entanto, recomenda-se a utilização do tubo endotraqueal sempre que possível, com o objetivo de reduzir a formação de aerossol;

- Quanto aos dispositivos extraglotticos, dentre os disponíveis, deve-se priorizar, sempre que possível, os com maior vedação e que apresentam a possibilidade de sequencial introdução do tubo orotraqueal através dele (*fast track*);

- Mesmo intubado ou com dispositivo extraglottico, são importantes a oclusão e a vedação da boca do paciente, o que pode ser realizado com toalhas, gazes ou máscaras cirúrgicas, para reduzir a aerossolização.

- Quando a PCR ocorrer em pacientes sob ventilação mecânica, deve-se manter o paciente conectado ao ventilador em circuito de ventilação fechado e ajustar os parâmetros da seguinte forma (Quadro 1):

- Modo a volume, assistido-controlado, ajustado a 6 mL/kg do peso predito do paciente;
- Fração inspirada de oxigênio a 100%;
- Frequência respiratória em torno de dez ventilações por minuto e tempo inspiratório de 1 segundo;
- Disparo (*trigger*) a fluxo: desligar a sensibilidade; caso impossível, mudar o modo a pressão da sensibilidade e ajustá-la para a forma menos sensível possível (varia de acordo com ventilador de -15 a -20). A sensibilidade deve ser ajustada para o modo menos sensível ao disparo;
- Pressão positiva no final da expiração (PEEP) de zero;
- Sobre os alarmes, ajustar para alarmes de volume corrente máximo e mínimo permitidos pelo equipamento,

Quadro 1 – Passos para setar o ventilador mecânico para ressuscitação cardiopulmonar.

Modo assistido-controlado a volume ≥ 6 mL/kg peso predito
Frequência respiratória ≥ 10 irpm
FiO₂ 100%
Disparo (trigger) a fluxo: desligar a sensibilidade ou -15 a -20
PEEP = 0
Alarmes de volume corrente máximo e mínimo permitidos pelo equipamento
Alarmes de pressão máxima de 60 cmH₂O e mínima de 1 ou 0 cmH₂O
Alarmes de volume-minuto máximo e mínimo de cada aparelho
Alarme de tempo de apneia de 60 segundos

FiO₂: fração inspirada de oxigênio; PEEP: pressão positiva expiratória final. Fonte: Arquivo dos autores.

e alarmes de pressão máxima de 60 cmH₂O e mínima de 1 ou 0 cmH₂O. Alarmes de volume-minuto devem permitir o máximo e o mínimo de cada aparelho. O alarme de frequência respiratória deve ser ajustado para o máximo permitido e o tempo de apneia deve ser de 60 segundos.

- Os mesmos parâmetros devem ser ajustados em crianças. Avalie continuamente se o ventilador consegue manter esses parâmetros sem autodisparo pela compressão, gerando hiperventilação e aprisionamento de ar, com pressões excessivas (sistematicamente acima de 60 cmH₂O). Em crianças, pode ser necessário desconectar do ventilador; neste caso, deve-se utilizar bolsa-válvula conectado a filtro HEPA;

- Alguns ventiladores apresentam a função “RCP/PCR”, que ajusta automaticamente os limites de alarme e aciona os parâmetros alinhados acima. Em ventilação mecânica, preconiza-se a instalação de filtros HEPA no circuito ventilatório após o tubo orotraqueal, e outro na via do circuito expiratório;^{16,20,21}

- Pinças retas fortes podem ser usadas para clampar o tubo, quando houver necessidade de mudança de circuitos/ventiladores (bolsa-válvula-máscara para o circuito de ventilador mecânico, por exemplo), com o objetivo de minimizar a aerossolização;

- Ao aplicar a desfibrilação, para segurança da equipe e do paciente, deve-se sempre preferir o uso de pás adesivas, que não demandem a necessidade de desconexão do ventilador para liberação do choque. Caso sejam usadas pás manuais para desfibrilação, deve-se liberar o choque; após, colocar o ventilador em modo *stand-by* e desconectar o tubo orotraqueal do ventilador, mantendo o filtro HEPA acoplado ao tubo.

7. Compressões Torácicas

- Realizar as compressões torácicas de alta qualidade, garantindo:

- Frequência das compressões de 100 a 120 compressões por minuto;
- Em adultos, profundidade de, no mínimo, 5 cm (evitando compressões com profundidade maior que 6 cm);
- Em lactentes, profundidade de um terço do diâmetro anteroposterior do tórax e, em crianças, um terço do diâmetro anteroposterior do tórax ou no mínimo 5 cm.

- Permitir o retorno completo do tórax após cada compressão, evitando apoiar-se no tórax da vítima;

- Minimizar interrupções das compressões; pause no máximo 10 segundos para realização de duas ventilações. Considere obter uma fração de compressão torácica a maior possível, tendo como objetivo o mínimo de 60% a 80%;

- Revezar com outro socorrista a cada 2 minutos, para evitar cansaço e compressões de má qualidade;

- Se o paciente estiver em decúbito dorsal horizontal, realizar as compressões no centro do tórax, na metade inferior do osso esterno;

- Entendendo particularidades do uso de EPIs para aerossolização pelos profissionais, a alta demanda física das manobras, seu potencial de exaustão, e a necessidade de minimização da equipe presente na ressuscitação, sugere-se o uso de dispositivos mecânicos de RCP para adultos, caso disponíveis.

8. Ressuscitação em Posição Pronada/Prona

- Caso o paciente esteja em posição pronada, sem via aérea invasiva instalada, recomenda-se reposicioná-lo rapidamente em posição supina, estabelecer as manobras de RCP e, o mais breve possível, instalar a via aérea invasiva, preferencialmente por intubação orotraqueal;

- Caso o paciente já esteja sob intubação orotraqueal e ventilação mecânica, recomenda-se iniciar as manobras de RCP com o paciente ainda em posição prona. O ponto de referência para posicionamento das mãos segue a projeção do mesmo lugar das compressões torácicas (T7-T10), na região interescapular (Figura 4). Recomenda-se que tentativas de retorno do paciente para posição supina sejam executadas com o máximo de segurança ao despronar, evitando a desconexão do ventilador e o risco de aerossolização. Se houver disponibilidade de pás adesivas do desfibrilador, deve-se colá-las em posição anteroposterior;^{10,22,23}

- Caso não existam pás adesivas, a desfibrilação deve ser tentada colocando-se a pá esternal na região dorsal e a pá

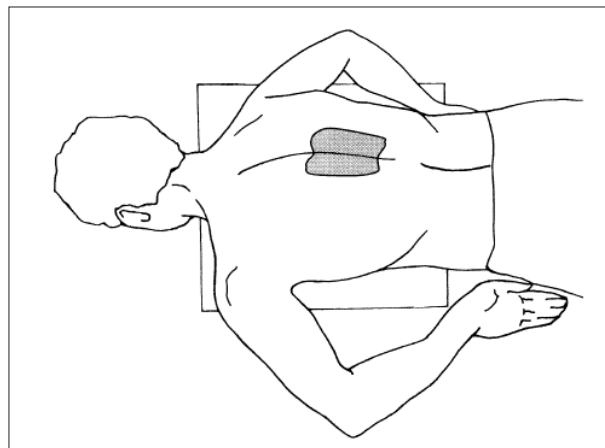


Figura 4 – Local das mãos para realização das compressões em pacientes em posição prona.²³

Posicionamento

apical na lateral do paciente (Figura 5). Recomenda-se que a eficácia da RCP seja avaliada usando dióxido de carbono expirado (pressão parcial de dióxido de carbono > 10 mmHg) e pressão arterial invasiva (considerando valores da pressão diastólica > 20 mmHg). Convém citar que as evidências para esta manobra são ainda incertas e, sempre que possível, a reversão da posição prona para a supina (mais adequada para realização da RCP de alta qualidade, bem como adequada ventilação) deve ser realizada.

9. Pós-parada Cardiorrespiratória

- Antecipe a solicitação de leito em UTI com isolamento respiratório, antes do paciente ter o Retorno à Circulação Espontânea (RCE);^{3,15,16}
- Descarte ou higienize todo o equipamento usado durante a RCP, seguindo as recomendações do fabricante e as diretrizes locais da instituição;³
- Quaisquer superfícies usadas para posicionar equipamentos de vias aéreas/ressuscitação também precisam ser higienizadas, de acordo com as diretrizes locais. Verifique se o equipamento usado no manejo das vias aéreas (por exemplo, laringoscópio e máscaras faciais) não foi deixado sobre o leito do paciente. Procure deixar os equipamentos em uma bandeja;^{3,18}
- Após o atendimento, remova o EPI com segurança, evitando a autocontaminação.^{3,15} Para esse passo, deve ser dada toda atenção, considerando que a maior parte da contaminação dos profissionais de saúde ocorre nesse momento, por contato com secreções e gotículas.

10. Orientações Para Ambiente Pré-hospitalar

- Em ambiente pré-hospitalar, não deve ser iniciada a RCP em pacientes suspeitos ou confirmados com COVID-19, com sinais óbvios de morte;³
- Os profissionais devem utilizar precaução padrão + aerossol para o atendimento de vítimas suspeitas ou confirmadas com COVID-19;

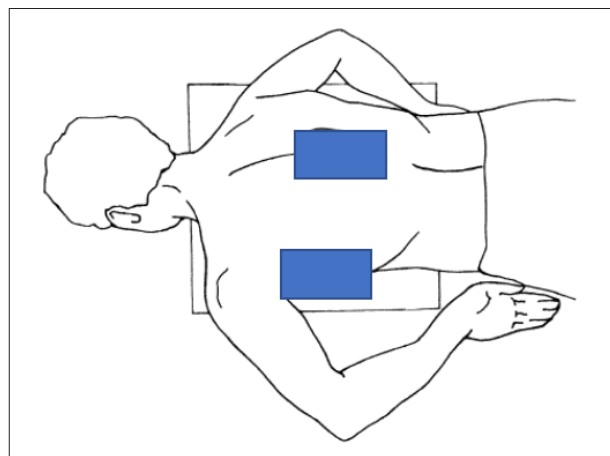


Figura 5 – Posição sugerida das pás para desfibrilação em pacientes em posição prona.²³

• Orientar a população que, ao ligar 192, informar se a vítima é suspeita de COVID-19. Isso facilita a paramentação prévia da equipe de atendimento. Sugere-se que os telefonistas e reguladores do serviço médico de emergência realizem busca ativa desses pacientes, indagando sobre sintomas gripais, febre e dispneia;

• Realize compressões contínuas. A ventilação boca-boca e o uso de máscara de bolso não devem ser realizadas para pacientes suspeitos ou confirmados com COVID-19;³

• Considerando que a maioria das paradas extra-hospitalares ocorre no domicílio, na PCR extra-hospitalar pediátrica, o socorrista leigo muito provavelmente é um membro da família ou cuidador da criança, que já está em contato próximo e exposto a secreções. Nesse caso, o socorrista leigo deve realizar compressões e considerar ventilação boca a boca, caso seja capaz e esteja disposto a isso, uma vez que a maioria das paradas pediátricas ocorre por causa respiratória;²³

• A RCP somente com compressão é alternativa razoável, caso o socorrista não se seja capaz de fazer a ventilação ou não tenha tido contato prévio próximo com a criança;¹⁷

• Os socorristas devem colocar um pano ou uma toalha sobre a boca e o nariz da vítima, ou posicionar uma máscara com baixo fluxo de oxigênio contínuo, para evitar a suspensão de aerossóis durante a RCP;

• Não atrasar a desfibrilação: o uso precoce de um Desfibrilador Externo Automático (DEA) aumenta significativamente as chances de sobrevivência da pessoa e não eleva o risco de infecção;

• A ventilação com pressão positiva com BVM deve ser evitada ao máximo e, se efetivamente necessária, ser realizada por dois profissionais, sendo um deles responsável exclusivamente pelo acoplamento da máscara à face do paciente, da forma mais adequada possível, evitando vazamento de ar. A BVM só deve ser utilizada com filtro HEPA interposto à máscara;

• Em crianças, fazer preferencialmente RCP com compressões e ventilações com BVM acoplada ao filtro HEPA;

• O manejo das vias aéreas, no pré-hospitalar, deve seguir as recomendações mencionadas, de forma a garantir que as BVM e outros equipamentos de ventilação estejam equipados com filtros HEPA, e uma via aérea avançada (intubação orotraqueal ou dispositivo extraglottico) seja instalada precocemente;

• Abrir as portas traseiras do veículo de transporte e ativar o sistema de Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado (AVAC) durante os procedimentos de geração de aerossóis (realizar esse procedimento longe do tráfego de pedestres);

• Não permitir que acompanhantes sejam levados na ambulância no mesmo compartimento do paciente. Os pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 não podem ter acompanhantes sob risco de contaminação, segundo as recomendações do Ministério da Saúde. Sugere-se orientar que os acompanhantes se dirijam à unidade de saúde de referência por meios próprios para maiores informações;

• Se o veículo não possuir compartimento de motorista isolado, abra as saídas de ar externas na área

A seguir, os algoritmos para atendimento de PCR de pacientes adultos (Figura 6) e pediátricos (Figura 7), suspeitos ou confirmados com COVID-19.



Posicionamento

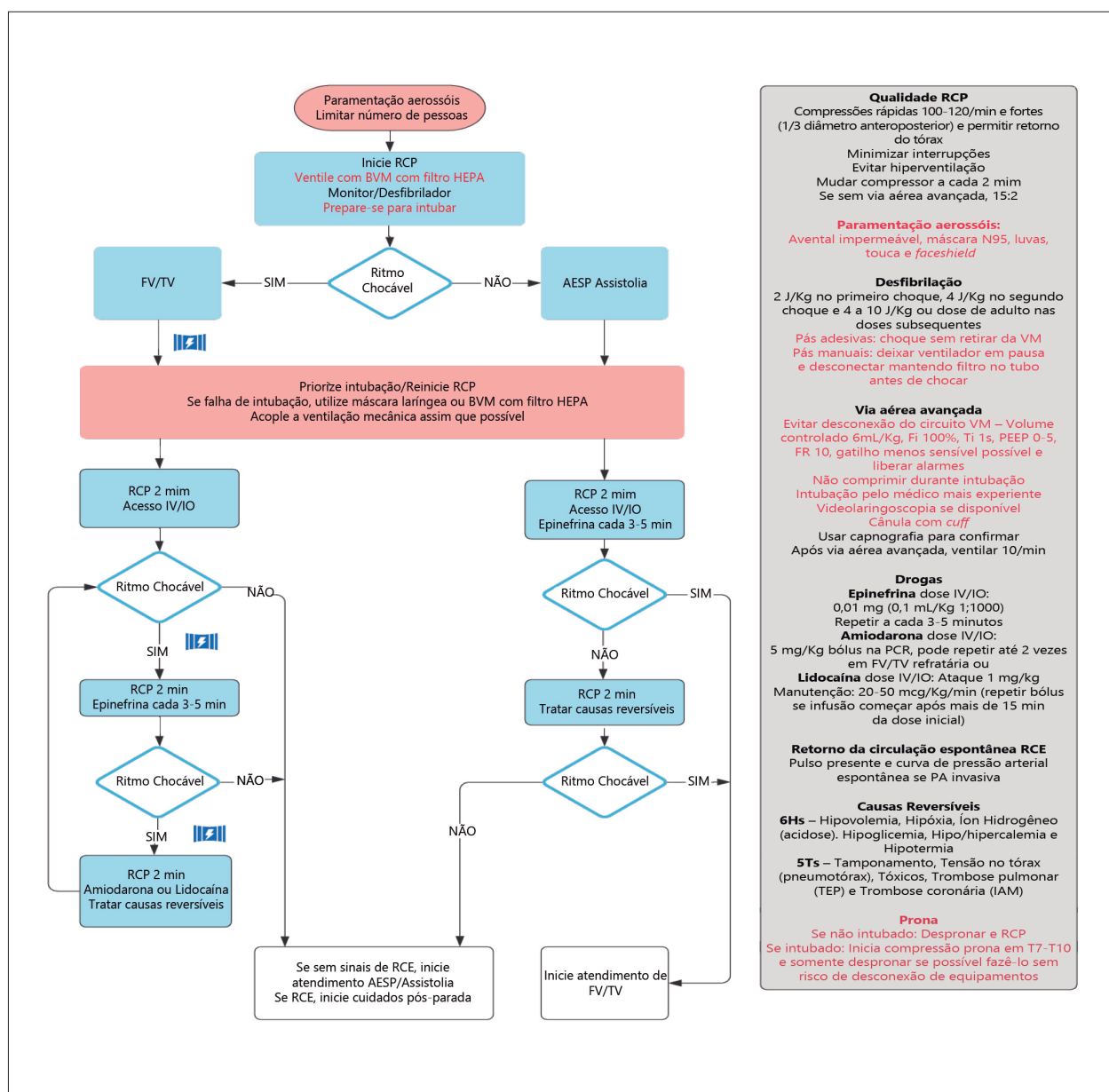


Figura 7 – Algoritmo de tratamento da parada cardiorrespiratória pediátrica em paciente com suspeita ou confirmação de COVID-19.

AESP: atividade elétrica sem pulso; BVM: bolsa-válvula-máscara; Fi: fração inspirada; FR: frequência respiratória; FV: fibrilação ventricular; HEPA: High Efficiency Particulate Arrestance; IAM: infarto agudo do miocárdio; IO: intraósseo; IV: intravenoso; PA: pressão arterial; PEEP: pressão positiva no final da expiração; RCE: retorno da circulação espontânea; RCP: ressuscitação cardiopulmonar; TEP: tromboembolismo pulmonar; Ti: taxa; TV: taquicardia ventricular; VM: ventilação mecânica.

Referências

1. American Heart Association. Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. [Cited in 20 March 2020] Available from: https://eccguidelines.heart.org/wp-content/uploads/2019/11/2019-Focused-Updates_Highlights_PTBR.pdf.
2. Bernoche C, Timmerman S, Polastri TF, Giannetti NS, Siqueira AWS, Piscopo A et al. Atualização da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3):449-663.
3. Resuscitation Council UK. Guidance for the resuscitation of COVID-19 patients in hospital. [Cited in 20 March 2020] Available from: <http://resus.org.uk>
4. World Health Organization (WHO). Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim Guidance. [Cited in 20 March 2020] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is

- suspected. [Cited in 20 March 2020] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
6. De Jong A, Molinari N, Mongardon N, Arnal JM, Guitton C, Allaouchiche B, et al. Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):832-9.
 7. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingum G, Gale R, et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth* 2018;120(2):323-52.
 8. Resuscitation Council UK. Statement on COVID-19 in relation to CPR and resuscitation in first aid and community settings. [Cited in 24 March 2020] Available from: <https://www.resus.org.uk/media/statements/resuscitation-council-uk-statements-on-covid-19-coronavirus-cpr-and-resuscitation/covid-community>.
 9. Jarman AF, Hopkins CL, Hansen JN, Brown JR, Burk C, Younquist ST. Advanced Airway Type and Its Association with Chest Compression Interruptions During Out-of-Hospital Cardiac Arrest Resuscitation Attempts. *Prehosp Emerg Care*. 2017;21(5):628-35.
 10. Resuscitation Council UK. Guideline for Health care providers, to produce its management of cardiac arrest during neurosurgery in adults guidance. Accreditation is valid for 5 years from March 2015. [Cited in 24 March 2020]. Available from: http://www.resus.org.uk/CPR_in_neurosurgical_patients.pdf
 11. Pan L, Wang L, Huang X. How to face the novel coronavirus infection during 2019-2020 epidemic: the experience of Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):573-5.
 12. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e19.
 13. Tran K, Cimon K, Seern M, Pessoa-Silva CL, Conl J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797.
 14. Simonds AK, Hanak A, Cjhatwin M, Morrell M, Hall A, Parker KH, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess*. 2010;14(46):131-72.
 15. Xie T, Tong Z, Guan X, Du B, Chiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2020; March 02. doi:10.1007/s00134-020-05979-7
 16. Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth*. 2020;124(5):497-501.
 17. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With the Guidelines®-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association in Collaboration with the American Academy of Pediatrics, American Association for Respiratory Care, American College of Emergency Physicians, The Society of Critical Care Anesthesiologists, and American Society of Anesthesiologists: Supporting Organizations: American Association of Critical Care Nurses and National EMS Physicians. *Circulation*. 2020 Apr 09. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120047463 [Epub Ahead Print]
 18. Hill C, Reardon R, Joing S, Falvey D, Miner J et al. Cricothyrotomy technique using gum elastic bougie is faster than standard technique: a study of emergency medicine residents and medical students in an animal lab. *Acad Emerg Med*. 2010; 17(6):666-9.
 19. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. Feb 24. pii:S2213-2600(20)30079-5 [Epub Ahead Print]
 20. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth*. 2020;67(5):568-76.
 21. Brewster DJ. Consensus Airway Society principles of airway management and tracheal intubation of COVID-19 adult patients group. *Med J Aust*. 2020 May 1, doi:10.5694/mja2.50598 [Epub Ahead Print]
 22. Cave DM, Gazmuri RJ, Otto CW, nadkarni VM, Cheng A, Brooks SC, et al. Part 7: CPR techniques and devices: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):5720-8.
 23. Mazer SP, Weisfeldt M, Bai D, Cardinale C, Arora R, Ma C, et al. Reverse CPR: a pilot study of CPR in the prone position. *Resuscitation*. 2003;57(3):279-85.

