

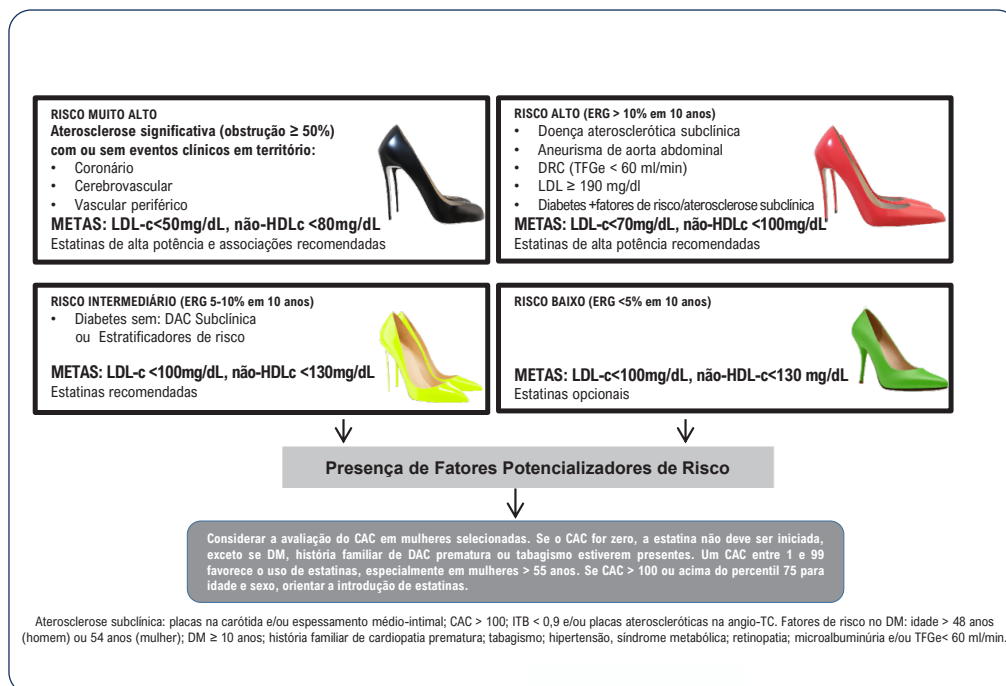


Figura 3.3 da Pág. 838

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

Alexandre Colafranceschi

Gláucia Moraes

Marcio Bittencourt

Marina Okoshi

Mauricio Scanavacca

Nuno Bettencourt

Paulo Jardim

Pedro Lemos

Ricardo Stein

Ruhong Jiang

Tiago Senra

Vitor Guerra

Flutter Atrial na Síndrome do PRKAG2

Infarto Agudo do Miocárdio em uma Estratégia Fármaco-Invasiva

"A RFR Ajustada"

Correlação de Níveis Séricos de oxLDL-Ab e HDL-C

Saúde Cardiovascular e Fibrilação Atrial

Trombose de Prótese Valvar Mecânica

Angina Refratária e Troponina Cardíaca de Alta Sensibilidade

Implantação de Sistema de Ambulâncias e Mortalidade por IAM

MPSC em Ratos após Exercício Exaustivo

Ondas F como Preditor de Desfechos Clínicos

Posicionamento sobre a Saúde Cardiovascular nas Mulheres – 2022

Sumário - Contents

Artigo Original - Original Article

Flutter Atrial na Síndrome do PRKAG2: Características Clínicas e Eletrofisiológicas

Atrial Flutter in PRKAG2 Syndrome: Clinical and Electrophysiological Characteristics

Eduardo Faria Soares de Magalhães, Luiz Pereira de Magalhães, Jussara de Oliveira Pinheiro,
Alex Teixeira Guabiru, Roque Aras

.....página 681

Minieditorial - Short Editorial

Cardiomiopatia PRKAG2

PRKAG2 Cardiomyopathy

Eduardo Back Sternick

.....página 689

Artigo Original - Original Article

Estratégia Fármaco-Invasiva no Infarto do Miocárdio: Análise Descritiva, Apresentação de Sintomas Isquêmicos e Preditores de Mortalidade

Pharmaco-invasive Strategy in Myocardial Infarction: Descriptive Analysis, Presentation of Ischemic Symptoms and Mortality Predictors

Henrique Tria Bianco, Rui Pova, Maria Cristina Izar, Claudia Maria Rodrigues Alves,
Adriano Henrique Pereira Barbosa, Maria Teresa Nogueira Bombig, Iran Gonçalves Jr., Bráulio Luna Filho,
Ana Caroline Aguirre, Pedro Ivo de Marqui Moraes, Dirceu Almeida, Flávio Tocci Moreira,
Fernando Focaccia Pova, Edson Stefanini, Adriano Mendes Caixeta, Amanda S. Bacchin,
Valdir Ambrósio Moisés, Francisco A. H. Fonseca

.....página 691

Minieditorial - Short Editorial

Estratégia Farmacoinvasiva no Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST no Brasil: Sexo Feminino como Fator Prognóstico

Pharmacoinvasive Strategy in ST-Elevation Myocardial Infarction in Brazil: Female Sex as a Prognostic Factor

Fernando Cesena

.....página 703

Artigo Original - Original Article

Ajustando a RFR por Preditores de Discordância, “A RFR Ajustada”: Uma Metodologia Alternativa para Melhorar a Capacidade Diagnóstica dos Índices Coronarianos

Adjusting RFR by Predictors of Disagreement, “The Adjusted RFR”: An Alternative Methodology to Improve the Diagnostic Capacity of Coronary Indices

Diego Fernández-Rodríguez, Juan Casanova-Sandoval, Ignacio Barriuso, Kristian Rivera, Imanol Otaegui, Bruno García del Blanco, Teresa Gil Jiménez, Manuel López-Pérez, Marcos Rodríguez-Esteban, Francisco Torres-Saura, Víctor Jiménez Díaz, Raymundo Ocaranza-Sánchez, Vicente Peral Disdier, Guillermo Sánchez Elvira, Fernando Worner

.....página 705

Artigo Original - Original Article

Associação Positiva entre Autoanticorpos contra LDL Oxidada e HDL-C: Um Novo Mecanismo para Cardioproteção de HDL?

Positive Association between Autoantibodies Against Oxidized LDL and HDL-C: A Novel Mechanism for HDL Cardioprotection?

Carla Evelyn Coimbra Nunez, Joaquim Barreto Oliveira, Silvia de Barros-Mazon, Vanessa H. S. Zago, Denise Beheregaray Kaplan, Ruy T. Nakamura, Magnus Ake Gidlund, Erica I. L. Gomes, Patricia Miralda Cazita, Edna Nakandakare, Helison R. Carmo, Andrei C. Sposito, Eliana Cotta de Faria

.....página 714

Minieditorial - Short Editorial

Efeitos Anti-inflamatórios e Cardioprotetores do HDL-C: Associação com Autoanticorpos contra LDL Oxidada?

Antiinflammatory and Cardioprotective Effects of HDL-C: Association With Autoantibodies Against Oxidized LDL?

Estêvão Lanna Figueiredo e Ricardo Wang

.....página 722

Artigo Original - Original Article

Saúde Cardiovascular e Fibrilação ou Flutter Atrial: Um Estudo Transversal do ELSA-Brasil

Cardiovascular Health and Atrial Fibrillation or Flutter: A Cross-Sectional Study from ELSA-Brasil

Itamar S. Santos, Paulo A. Lotufo, Alessandra C. Goulart, Luisa C. C. Brant, Marcelo M. Pinto Filho, Alexandre C. Pereira, Sandhi M. Barreto, Antonio L. P. Ribeiro, G Neil Thomas, Gregory Y. H. Lip, Isabela M. Bensenor

.....página 724

Minieditorial - Short Editorial

Análise de Prevalência de Fibrilação Atrial e a Saúde Cardiovascular em Coorte Derivada do Projeto ELSA-Brasil

Analysis of Atrial Fibrillation Prevalence and Cardiovascular Health in Cohort Derived from the ELSA-Brasil Project

Henrique Tria Bianco

.....página 732

Artigo Original - Original Article

Aspectos Clínicos e de Sobrevida de Pacientes pós Implante de Valva Mecânica, com Ênfase em Trombose de Prótese Valvar

Clinical Features and Survival Analysis of Patients after Mechanical Heart Valve Replacement, with an Emphasis on Prosthetic Valve Thrombosis

Fábio Tagliari, Marcelo Goulart Correia, Guilherme Dalcol Amorim, Alexandre Siciliano Colafranceschi, João Manoel Pedroso, Luiz Rodrigues Junior, Thaisa Rodrigues Tagliari, Clara Weksler, Cristiane Lamas

.....página 734

Minieditorial - Short Editorial

Prognóstico e Características Associadas a Trombose de Prótese Valvar: Insights de um Estudo Brasileiro

Prognosis and Characteristics Associated with Prosthetic Valve Thrombosis: Insights from a Brazilian Study

Giovanni Possamai Dutra e Bruno Ferraz de Oliveira Gomes

.....página 745

Artigo Original - Original Article

Ocorre Lesão Miocárdica após uma Sessão de Exercício Aeróbico Agudo em Pacientes com Angina Refratária?

Does Myocardial Injury Occur After an Acute Aerobic Exercise Session in Patients with Refractory Angina?

Carla de Sá Pinto Montenegro, Luciana Oliveira Cascaes Dourado, Camila Paixão Jordão, Marcelo Luiz Campos Vieira, Camila Regina Alves Assumpção, Luis Henrique Wolff Gowdak, Alexandre da Costa Pereira, Carlos Eduardo Negrão, Luciana Diniz Nagem Janot de Matos

.....página 747

Minieditorial - Short Editorial

Encaminhamento de Angina Refratária para Reabilitação Cardiovascular: Um Paciente Negligenciado

Refractory Angina Referral to Cardiovascular Rehabilitation: A Neglected Patient

Mauricio Milani, Juliana Goulart Prata Oliveira Milani, Gerson Cipriano Junior

.....página 754

Artigo Original - Original Article

Avaliação do Impacto da Implantação de um Sistema de Ambulância Pré-Hospitalar sobre Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio em um País em Desenvolvimento

Assessment of the Impact of the Implementation of a Pre-Hospital Ambulance System on Acute Myocardial Infarction Mortality in a Developing Country

Rodrigo Costa Pereira Vieira, Milena Soriano Marcolino, Luis Gustavo Silva e Silva, Daniella Nunes Pereira, Bruno Ramos Nascimento, Alzira de Oliveira Jorge, Antonio Luiz P. Ribeiro

.....página 756

Minieditorial - Short Editorial

Tendo Sintomas de um Infarto Agudo do Miocárdio? Ligue para o seu Serviço Médico de Emergência Imediatamente!

Having Symptoms of an Acute Myocardial Infarction? Call Your Emergency Medical Service Immediately!

Daniel Ferreira

.....página 764

Artigo Original - Original Article

Mapeamento Potencial de Superfície Corporal durante a Despolarização Ventricular em Ratos Após Exercício Exaustivo Agudo

Body Surface Potential Mapping during Ventricular Depolarization in Rats after Acute Exhaustive Exercise

Alexey Ivonin, Svetlana L. Smirnova, Irina Roshchevskaya

.....página 766

Minieditorial - Short Editorial

Aplicação do Mapeamento Eletrocardiográfico de Superfície por Meio de Exercício em Pequenos Animais

Applicability of Body Surface Potential Mapping Through Exercise in Small Animals

Carlos Alberto Pastore

.....página 776

Artigo Original - Original Article

Amplitude das Ondas F como Preditor de Tromboembolismo e de Sucesso da Cardioversão Elétrica em Pacientes com Fibrilação Atrial Persistente

F Wave Amplitude as a Predictor of Thromboembolism and Success of Electrical Cardioversion in Patients with Persistent Atrial Fibrillation

Renan Teixeira Campelo, Luciana Armaganijan, Dalmo A. R. Moreira, Matheus Kiszka Scheffer, Guilherme Dagostin de Carvalho, João Italo Dias França

.....página 778

Minieditorial - Short Editorial

Amplitude da Onda Fibrilar: Devemos Usá-La Rotineiramente na Prática Clínica?

Fibrillatory Wave Amplitude: Should We Use It Routinely in Clinical Practice?

Andre Assis L. Carmo

.....página 789

Minieditorial - Short Editorial

O Eletrocardiograma na População Pediátrica no Século XXI. Como Continuar Evoluindo após 135 Anos de História da Descoberta do Método

The Electrocardiogram in the Pediatric Population in the 21st Century. How to Keep Evolving after 135 Years of the Method Discovery History

Rogério Braga Andalaft

.....página 791

Artigo de Revisão - Review Article

Raciocínio Clínico em Cardiologia: Passado, Presente e Futuro

Clinical Reasoning in Cardiology: Past, Present and Future

Evandro Tinoco Mesquita, Mayara Gabriele Toledo, Rodrigo da Silva Garcia Prieto, Amanda Cunha Soares, Eduardo Thadeu de Oliveira Correia

.....página 793

Carta Científica - Research Letter

Médico-Pesquisador, Prática Médica e Pesquisa: A Importância do Médico-Pesquisador na Medicina Atual

Physician-Researcher, Medical Practice and Research: The Importance of the Physician-Researcher in Current Medicine

Protásio Lemos da Luz

.....página 801

Mortalidade por Insuficiência Cardíaca durante a Pandemia da COVID-19: Insights de uma Coorte de Hospitais Públicos no Brasil

Heart Failure Mortality during COVID-19 Pandemic: Insights from a Cohort of Public Hospitals in Brazil

Miguel M. Fernandes-Silva, Eduardo Leal Adam, Sabrina Bernardes-Pereira, Suzana Alves Silva, Luiz Guilherme Passaglia, Kleber Renato Ponzi Pereira, Marco Antônio Vieira Guedes, João David de Souza Neto, Ângelo Amato Vincenzo de Paola, Maria Alayde Mendonça Rivera, Elmiro Santos Resende, Denilson Campos de Albuquerque, Fernando Bacal, Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Louise Morgan, Sidney C. Smith Jr, Fábio Papa Taniguchi

.....página 804

Aneurisma Perfurado da Válvula Mitral: Um Problema de Inflamação ou Gradientes de Pressão?

Mitral Valve Perforated Aneurysm: An Issue of Inflammation or Pressure Gradients?

Inês Oliveira, Isabel Cruz, Ana Neto, Bruno Bragança, Glória Abreu, João Azevedo, Aurora Andrade

.....página 809

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Análise da Razão Neutrófilo-Linfócito como Marcador de Aterosclerose da Aorta Abdominal

Analysis of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Marker of Atherosclerosis of the Abdominal Aorta

João Victor Domiciano Martins, Rodrigo Mendes, Johnnatas Mikael Lopes, Pedro Pereira Tenório

.....página 813

Posicionamento - Statement

Posicionamento sobre a Saúde Cardiovascular nas Mulheres – 2022

Position Statement on Women's Cardiovascular Health – 2022

Glaucia Maria Moraes de Oliveira, Maria Cristina Costa de Almeida, Celi Marques-Santos, Maria Elizabeth Navegantes Caetano Costa, Regina Coeli Marques de Carvalho, Cláudia Maria Vilas Freire, Lucelia Batista Neves Cunha Magalhães, Ludhmila Abrahão Hajjar, Maria Alayde Mendonça Rivera, Marildes Luiza de Castro, Walkiria Samuel Avila, Alexandre Jorge Gomes de Lucena, Andréa Araujo Brandão, Ariane Vieira Scarlatelli Macedo, Carla Janice Baister Lantieri, Carisi Anne Polanczyk, Carlos Japhet da Matta Albuquerque, Daniel Born, Eduardo Belisário Falcheto, Érika Olivier Vilela Bragança, Fabiana Goulart Marcondes Braga, Fernanda M. Consolim Colombo, Ieda Biscegli Jatene, Isabela Bispo Santos da Silva Costa, Ivan Romero Rivera, Jaqueline Ribeiro Scholz, José Xavier de Melo Filho, Magaly Arrais dos Santos, Marcia de Melo Barbosa, Maria Cristina de Oliveira Izar, Maria Fátima Azevedo, Maria Sanali Moura, Milena dos Santos Barros Campos, Olga Ferreira de Souza, Orlando Otávio de Medeiros, Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva, Stéphanie Itala Rizk, Thais de Carvalho Vieira Rodrigues, Thaís Rocha Sali, Viviana de Mello Guzzo Lemke, Elizabeth Regina Giunco Alexandre

.....página 815



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Corpo Editorial

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não Invasivos

Nuno Bettencourt

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

Alan Maisel – Long Island University, Nova York – EUA

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – EUA

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

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

Conselho Administrativo – Mandato 2022 (Sociedade Brasileira de Cardiologia)

Região Norte/Nordeste

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

Região Leste

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

Região Paulista

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

Região Central

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

Região Sul

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

Comitê Científico

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

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Henrique Oliveira de Albuquerque

SBC/BA – Roberto Pinheiro Sena

SBC/DF – Fausto Stauffer Junqueira de Souza

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Humberto Graner Moreira

SBC/MA – Francisco de Assis Amorim de Aguiar Filho

SBC/MG – Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto

SBC/MS – Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior

SBC/NNE – José Albuquerque de Figueiredo Neto

SBC/PB – Guilherme Veras Mascena

SBC/PE – Carlos Japhet Da Matta Albuquerque

SBC/PI – Jônatas Melo Neto

SBC/PR – Olímpio R. França Neto

SOCERJ – Ronaldo de Souza Leão Lima

SBC/RN – Antônio Amorim de Araújo Filho

SOCERGS – Fábio Cañellas Moreira

SOCESP – Ieda Biscegli Jatene

Departamentos e Grupos de Estudo

SBC/DA – Marcelo Heitor Vieira Assad

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Cristiane Nunes Martins

SBC/DCM – Maria Cristina Costa de Almeida

SBC/DECAGE – José Carlos da Costa Zanon

SBC/DEIC – Mucio Tavares de Oliveira Junior

SBC/DEMCA – Álvaro Avezum Junior

SBC/DERC – Ricardo Quental Coutinho

SBC/DFCVR – Elmiro Santos Resende

SBC/DHA – Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães

SBC/DIC – André Luiz Cerqueira de Almeida

SBCCV – João Carlos Ferreira Leal

SOBRAC – Fatima Dumas Cintra

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

DCC/GECOP – Maria Verônica Câmara dos Santos

DCC/GEPREVIA – Isabel Cristina Britto Guimarães

DCC/GAPO – Luciana Savoy Fornari

DCC/GEAT – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECETI – João Luiz Fernandes Petriz

DCC/GEDORAC – Sandra Marques e Silva

DCC/GEECG – Nelson Samesima

DCC/GERTC – Adriano Camargo de Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

DERC/GECESP – Marconi Gomes da Silva

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Pablo Marino Corrêa Nascimento

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 119, Nº 5, Novembro 2022

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



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

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

<http://abccardiol.org/>

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC - Setor Científico

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Setor de Comunicação e
Marketing

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

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

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

Flutter Atrial na Síndrome do PRKAG2: Características Clínicas e Eletrofisiológicas

Atrial Flutter in PRKAG2 Syndrome: Clinical and Electrophysiological Characteristics

Eduardo Faria Soares de Magalhães,¹ Luiz Pereira de Magalhães,^{1,2} Jussara de Oliveira Pinheiro,² Alex Teixeira Guabiru,² Roque Aras¹

Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Medicina de Bahia,¹ Salvador, BA – Brasil

Hospital Universitário Professor Edgard Santos,² Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: A síndrome do PRKAG2 é uma rara doença genética autossômico dominante, fenocópia da miocardiopatia hipertrófica, caracterizada pelo acúmulo intracelular de glicogênio. Manifestações clínicas incluem pré-excitação ventricular, hipertrofia ventricular, distúrbio de condução cardíaca e arritmias atriais.

Objetivo: Comparar características clínicas e eletrofisiológicas observadas em pacientes com flutter atrial, com e sem síndrome do PRKAG2.

Métodos: Estudo observacional, comparativo de pacientes com flutter atrial: grupo A, cinco pacientes de família com síndrome do PRKAG2; e grupo B, 25 pacientes sem fenótipo da síndrome. O nível de significância foi de 5%.

Resultados: Todos os pacientes do grupo A apresentaram pré-excitação ventricular e bloqueio de ramo direito; quatro tinham marca-passo (80%). Pacientes do grupo A tinham menor idade ($39 \pm 5,4$ vs. $58,6 \pm 17,6$ anos, $p=0,021$), e maior espessura de septo interventricular (mediana=18 vs. 10 mm; $p<0,001$) e parede posterior (mediana=14 vs. 10 mm; $p=0,001$). Quatro do grupo A foram submetidos a estudo eletrofisiológico, sendo observada via acessória fascículo-ventricular; em três foi realizada ablação do flutter atrial. Todos os do grupo B foram submetidos à ablação do flutter atrial, sem evidência de via acessória. Observado maior prevalência no grupo B de hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença coronariana e apneia do sono, sem diferença estatisticamente significativa.

Conclusão: Portadores da síndrome do PRKAG2 apresentaram flutter atrial em idade mais precoce, e menos comorbidades, quando comparados a pacientes com flutter atrial sem fenótipo da mutação. Importante suspeitar de miocardiopatia geneticamente determinada, como síndrome do PRKAG2, em jovens com flutter atrial, especialmente na presença de pré-excitação ventricular e hipertrofia ventricular familiar.

Palavras-chave: Arritmias Cardíacas; Flutter Atrial; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Cardiomiopatia Hipertrófica; Bloqueio Atrioventricular; Doença de Depósito de Glicogênio.

Abstract

Background: PRKAG2 syndrome is a rare autosomal dominant disease, a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy characterized by intracellular glycogen accumulation. Clinical manifestations include ventricular preexcitation, cardiac conduction disorder, ventricular hypertrophy, and atrial arrhythmias.

Objective: To compare the clinical and electrophysiological characteristics observed in patients with atrial flutter, with and without PRKAG2 syndrome.

Methods: an observational study comparing patients with atrial flutter: group A consisted of five patients with PRKAG2 syndrome from a family, and group B consisted of 25 patients without phenotype of PRKAG2 syndrome. The level of significance was 5%.

Results: All patients in group A had ventricular preexcitation and right branch block, and four had pacemakers (80%). Patients in group A were younger (39 ± 5.4 vs 58.6 ± 17.6 years, $p=0.021$), had greater interventricular septum (median=18 vs 10 mm; $p<0.001$) and posterior wall thickness (median=14 vs 10 mm; $p=0.001$). In group A, four patients were submitted to an electrophysiological study, showing a fasciculoventricular pathway, and atrial flutter ablation was performed in three. All patients in group B were submitted to ablation of atrial flutter, with no evidence of accessory pathway. Group B had a higher prevalence of hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease and sleep apnea, with no statistically significant difference.

Correspondência: Eduardo Faria Soares de Magalhães •

Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Medicina de Bahia – Av. Reitor Miguel Calmon, s/n. CEP 40110-905, Vale do Canela, Salvador, BA – Brasil

E-mail: duduxo@gmail.com, eduardofsm@ufba.br

Artigo recebido em 15/09/2021, revisado em 14/03/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210792>

Conclusion: patients with PRKAG2 syndrome presented atrial flutter at an earlier age and had fewer comorbidities when compared to patients with atrial flutter without mutation phenotype. The occurrence of atrial flutter in young individuals, especially in the presence of ventricular preexcitation and familial ventricular hypertrophy, should raise the suspicion of PRKAG2 syndrome.

Keywords: Arrhythmias Cardiacs; Atrial Flutter; Hypertrophy, Left Ventricular; Cardiomyopathy, Hypertrophic; Atrioventricular Block; Glycogen Storage Disease.

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

Introdução

A síndrome do PRKAG2 é uma doença genética rara, de herança autossômica dominante, causada por mutações no gene que codifica a subunidade γ_2 da proteína quinase AMP-ativada (AMPK).^{1,2} O principal achado histopatológico no coração de pacientes acometidos é o depósito intracelular de glicogênio no miocárdio, podendo desencadear alterações eletrofisiológicas e estruturais cardíacas que mimetizam a síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) e miocardiopatia hipertrófica.³ Estudos indicam que a prevalência da síndrome do PRKAG2 seja de 0,23 a 1,4% dos pacientes com suspeita de miocardiopatia hipertrófica.^{3,4} Possivelmente a incidência da síndrome do PRKAG2 permanece subestimada na prática clínica, pois muitos casos podem ser equivocadamente diagnosticados como miocardiopatia hipertrófica sarcomérica.

A manifestação fenotípica da síndrome do PRKAG2 tem grande variabilidade, consistindo em pré-excitação ventricular, hipertrofia ventricular esquerda, distúrbios do sistema de condução, e taquiarritmias atriais.⁵ A identificação precoce da síndrome do PRKAG2 é de particular interesse, pois está relacionada a alto risco de evolução para bloqueio atrioventricular total com necessidade de implante de marca-passo, e morte súbita.⁶

Em relação às taquiarritmias atriais, estudos prévios demonstraram que o flutter atrial é menos comum que a fibrilação atrial na população geral, acometendo mais homens.⁷ Do ponto de vista eletrocardiográfico, é tipicamente caracterizado pela presença de ondas F (aspecto serrilhado) nas derivações inferiores e frequência atrial aproximada de 300 bpm.⁸ O mecanismo eletrofisiológico do flutter atrial envolve a macrorreentrada nos átrios, por mecanismo de anisotropia, utilizando áreas de condução lenta, anatômicas ou funcionais. A incidência aumenta com a idade, sendo inferior a 5 casos por 100.000 habitantes entre as pessoas com menos de 50 anos, mas alcançando quase 600 casos por 100.000 habitantes entre as pessoas com mais de 80 anos, com maior risco de fenômenos embólicos.⁹ Embora a síndrome de WPW e a miocardiopatia hipertrófica estejam relacionadas ao aumento da prevalência de fibrilação atrial, a associação de flutter atrial e pré-excitação ventricular é um fenômeno raro.^{10,11} Na síndrome do PRKAG2, há relatos na literatura de surgimento de flutter atrial em pacientes com pré-excitação ventricular,¹² porém são escassos os dados sobre comportamento clínico e eletrofisiológico do flutter atrial na doença. Apesar do flutter atrial poder ser a primeira manifestação da síndrome do PRKAG2, pode ocorrer diagnóstico tardio da síndrome, especialmente quando não há evidente hipertrofia ventricular.¹³

Este trabalho se propôs comparar as características clínicas, eletrocardiográficas e eletrofisiológicas observadas em pacientes com flutter atrial, com e sem a síndrome do PRKAG2. Para tanto, foram analisados membros de uma mesma família, portadores de flutter atrial e previamente genotipados com a mutação Arg302Gln do gene *PRKAG2*, e comparados com grupo controle de pacientes portadores de flutter atrial sem o fenótipo da síndrome do PRKAG2.

Métodos

Participantes do estudo

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, comparativo entre pacientes com flutter atrial, selecionados através de amostragem por conveniência. Os critérios de inclusão foram: (1) pacientes portadores de mutação Arg302Gln do gene *PRKAG2* que evoluíram com flutter atrial; (2) pacientes com registro de flutter atrial isolado do nosso serviço de arritmia nos últimos 5 anos, que foram submetidos à ablação por cateter. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo A foi composto de 5 pacientes de uma mesma família acompanhada em nosso serviço, composta de 16 membros portadores de síndrome do PRKAG2, previamente genotipados,¹⁴ que apresentaram flutter atrial, com tempo de seguimento médio de $15,1 \pm 2,9$ anos. O Grupo B incluiu 25 pacientes portadores de flutter atrial típico, sem o fenótipo da síndrome do PRKAG2, consecutivamente submetidos a ablação por cateter, no período de 2015 a 2020.

Foram obtidos dados de exame físico, exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma com doppler color, e estudo eletrofisiológico. Quanto às características eletrocardiográficas, o intervalo PR curto no eletrocardiograma foi determinado quando era menor que 120 ms. O padrão de pré-excitação ventricular foi definido pela associação de intervalo PR curto com aumento da duração do QRS (> 110 ms) ou empastamento inicial do QRS, mimetizando onda delta. O flutter atrial típico ao ECG foi definido pela presença de ondas F negativas (aspecto serrilhado) em DII, DIII e aVF e positivas em V1. O ECG foi realizado em 12 derivações, na velocidade de 25mm/s, ganho de 10mm:1mV e filtro de 0,05Hz a 15Hz.⁸

O diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda no ecocardiograma foi estabelecido diante de espessura do septo interventricular ou da parede posterior do ventrículo esquerdo ≥ 13 mm, sem outra causa aparente.¹⁵ O estudo eletrofisiológico e ablação por cateter foram realizados através de protocolo de estimulação atrial e ventricular, com uso de cateteres diagnósticos multipolares e cateter

de ablação irrigado ou de ponta de 8 mm. A ablação do istmo cavo-tricuspídeo foi realizada bloqueio bidirecional, e demonstração de duplo potencial atrial (> 100 ms).¹⁶

Análise estatística

Após a coleta das informações, os dados foram armazenados em planilha Excel e submetidos à análise estatística, realizada com software R (R core Team, Vienna, Áustria) para Windows, de acesso gratuito. Durante a análise estatística descritiva, variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e porcentagem (%). Variáveis contínuas foram expressas através de média $\pm$ desvio-padrão, ou mediana (intervalo interquartil) nos casos de distribuição não normal. Avaliou-se a normalidade dos dados através do teste de Shapiro-Wilk. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de variáveis categóricas. Variáveis contínuas foram comparadas por meio do teste t de Student para amostras independentes ou pelo teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Questões éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número 3.044.277, e termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos participantes.

Resultados

Características clínicas

As características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas dos pacientes do grupo A, portadores de síndrome do PRKAG2, estão dispostas nas tabelas 1. A análise do heredograma da família, na Figura 1, evidencia o padrão de herança autossômico dominante da doença, com relato de três mortes súbitas inexplicadas na família, em indivíduos com idade mediana de 38 anos. Em todos os 5 pacientes incluídos neste estudo, o flutter atrial foi identificado como a primeira manifestação clínica da doença, com idade média ao diagnóstico de $39 \pm 5,4$ anos. No eletrocardiograma, todos os pacientes do grupo A apresentaram padrão eletrocardiográfico compatível com pré-excitação ventricular, associado a bloqueio de ramo direito (BRD) em quatro (80%). A Figura 2A mostra eletrocardiograma típico de paciente com mutação do PRKAG2 em ritmo sinusal, e a figura 2B demonstra traçado em ritmo de flutter atrial. Evolução para disfunção do nó sinusal ou bloqueio atrioventricular levaram ao implante de marca-passo em 4 (80%), com idade média ao implante de 44 ± 6 anos.

O grupo B consistiu em 25 pacientes portadores de flutter atrial típico, sendo 19 (76%) homens, seis (24%) assintomáticos, com idade média ao diagnóstico de $58,6 \pm 17,6$ anos, sendo um (4%) portador de marca-passo por disfunção do nó sinusal.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes do grupo A

Paciente	Sexo	Idade	Idade no diagnóstico	Sintomas	Taquiarritmia	MP	HVE
II:5	M	56	30	Palpitação	FLA, FA	+	+
II:6	M	60	42	Síncope, palpitação	FLA, FA	+	+
II:7	F	58	40	Síncope	FLA	+	+
II:10	M	53	44	Pré-síncope, palpitação	FLA	+	+
III:18	M	43	39	Palpitação	FLA	-	-

M: masculino; F: feminino; MP: marca-passo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; FLA: flutter atrial; FA: fibrilação atrial.

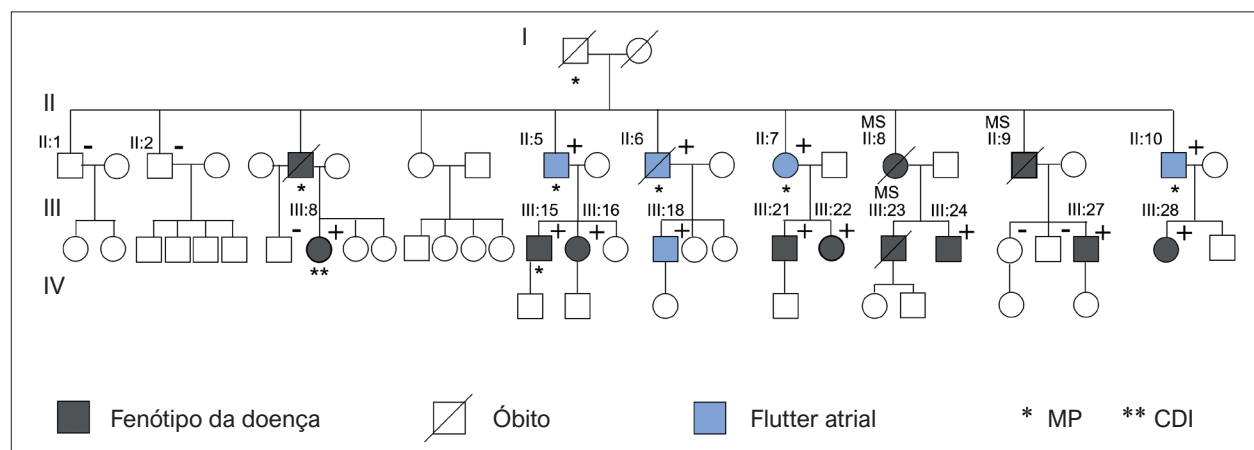


Figura 1 – Heredograma da família portadora da síndrome do PRKAG2, com identificação dos 5 pacientes com flutter atrial. MP: marca-passo; CDI: cardioversor desfibrilador implantável. Indivíduos com genotipagem para mutação do gene PRKAG2 identificados como portadores (+) ou não portadores (-). Uma paciente foi submetida a implante de CDI, devido a diagnóstico equivocado de miocardiopatia hipertrófica sarcomérica.

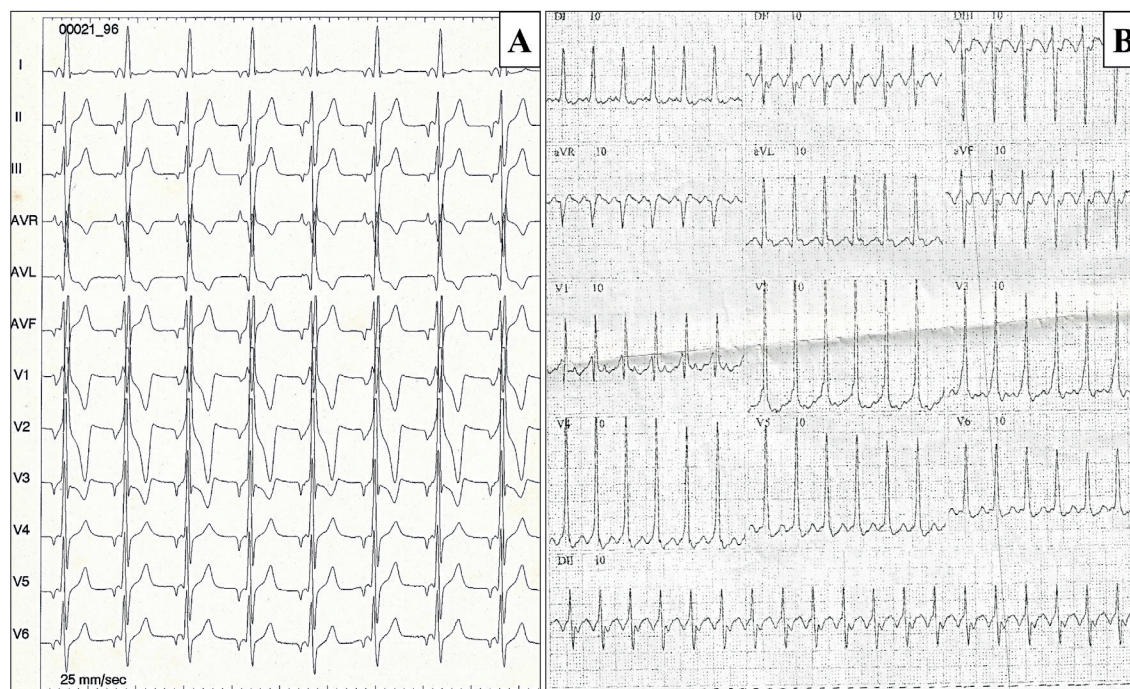


Figura 2 – A) Eletrocardiograma inicial do paciente III:15, evidenciando ritmo atrial ectópico, e o aspecto de pré-excitação ventricular, com intervalo PR curto seguido por pseudo-onda delta, e complexo QRS com morfologia de BRD. B) Eletrocardiograma do paciente II:10 com padrão típico da síndrome de PRKAG2, sendo evidenciado flutter atrial com condução 2:1.

Foi documentado comunicação interatrial em 3 (12%), e cardiopatia induzida por flutter atrial em 3 (12%). Apenas 2 (8%) pacientes do Grupo B apresentaram bloqueio de ramo direito, e nenhum tinha pré-excitação ventricular.

Aspectos eletrofisiológicos

Quatro pacientes do grupo A foram submetidos a estudo eletrofisiológico, sendo três do sexo masculino. Foram registrados intervalos AH e HV curtos, com HV fixo (mediana=30 ms), durante ritmo básico e estimulação atrial rápida (figura 3). O ponto de Wenckebach foi obtido em quatro pacientes, com média de $302,5 \pm 31$ ms. O teste com adenosina foi realizado, com registro de bloqueio AV anterógrado e retrógrado. Foi observada condução retrógrada ventrículo-atrial nodal decremental durante estimulação ventricular em todos. Os achados foram compatíveis com a presença de via acessória fascículo-ventricular. Durante o procedimento, três pacientes foram submetidos à ablação do flutter atrial, sendo demonstrado circuito arritmogênico dependente do istmo cavo-tricuspídeo. Foi obtido sucesso em 100%, sem recorrência após 18 meses. Todos os pacientes do Grupo B foram submetidos à ablação com cateter do flutter atrial típico istmo cavo-tricuspídeo dependente. Não foi evidenciado presença de via acessória.

Aspectos comparativos dos grupos A e B

Foram comparadas as características clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas dos grupos A e B,

dispostas na tabela 2. A média de idade ao diagnóstico de flutter atrial do grupo A foi significativamente menor que o grupo B ($39 \pm 5,4$ vs. $58,6 \pm 17,6$ anos; $p = 0,021$). Dentre os sintomas, foi observado maior prevalência de síncope/pré-síncope no grupo A ($p = 0,004$). Fatores de risco estabelecidos para desenvolvimento de flutter atrial, tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, apneia do sono, obesidade e doença arterial coronariana, foram mais prevalentes no grupo B, porém sem significância estatística. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à função renal.

Ao eletrocardiograma basal em ritmo sinusal, foi observado que o grupo A apresentava menor frequência cardíaca, intervalo PR mais curto e maior prevalência de BRD. Em relação às características ecocardiográficas, foi observada hipertrofia ventricular esquerda em 80% dos pacientes do grupo A, e em apenas 6% do grupo B ($p=0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à fração de ejeção de VE e tamanho de átrio esquerdo.

Além disso, foi observado bloqueio atrioventricular total apenas nos pacientes do grupo A (80% vs. 0%, $p < 0,001$), assim como mais frequentemente necessitaram de implante de MP em relação ao grupo B (80% vs. 8%, $p = 0,002$).

Discussão

A síndrome do PRKAG2 é uma rara fenocópia da miocardiopatia hipertrófica, simulando também a síndrome

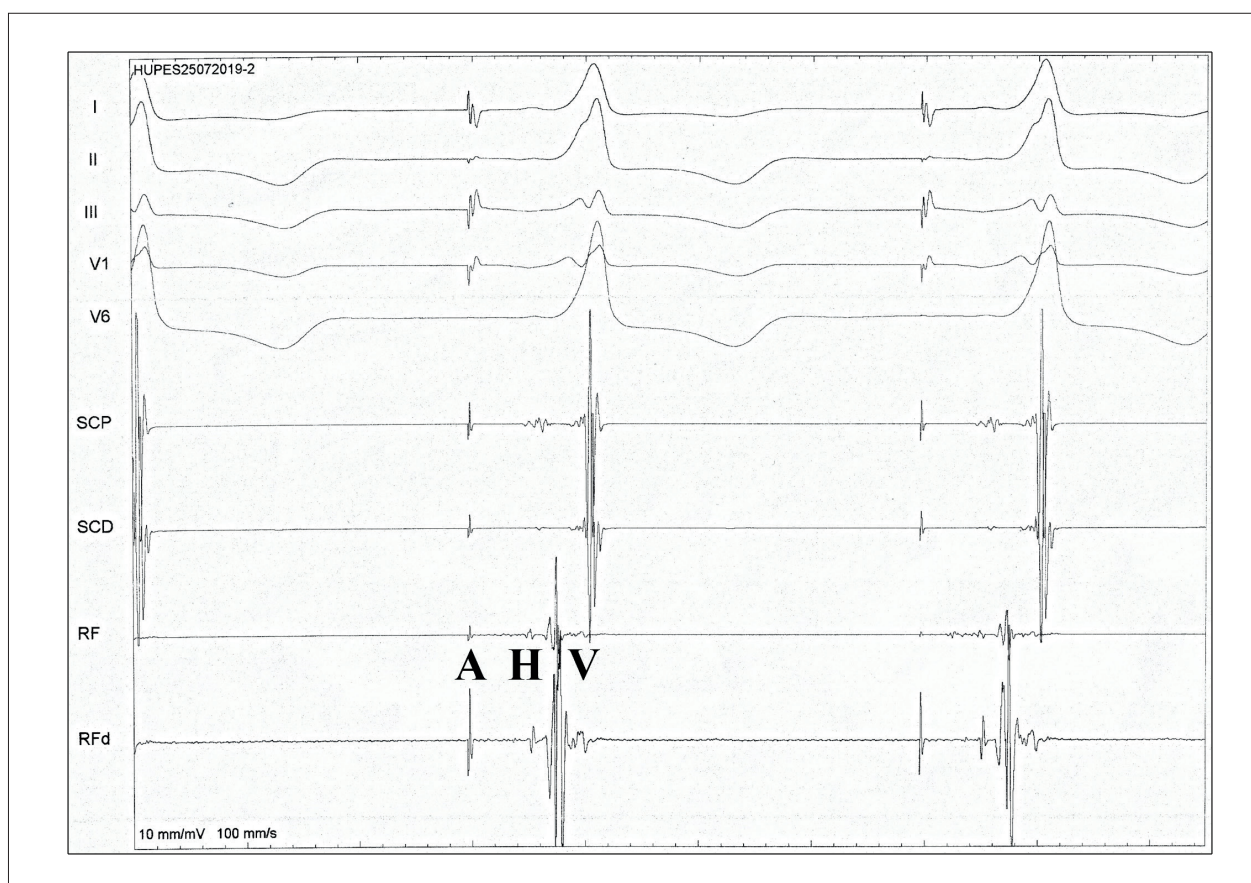


Figura 3 – Traçado do estudo eletrofisiológico da paciente II:10. Eletrocardiograma de 5 derivações e intervalos básicos durante estimulação atrial, demonstrando HV = 33 ms. AV: átrio-ventricular; A: eletrograma atrial; H: eletrograma do His; V: eletrograma ventricular.

de WPW.¹⁷ No entanto, a distinção é crucial, pois a história natural, prognóstico e, em alguns casos, as estratégias de tratamento são marcadamente diferentes.¹⁸ Manifestações clínicas da síndrome incluem taquiarritmias atriais como flutter atrial, distúrbios da condução cardíaca e morte súbita.^{2,3} Neste estudo foi apresentada a comparação de características clínicas e eletrofisiológicas de pacientes com flutter atrial portadores da síndrome do PRKAG2 devido à mutação Arg302Gln, e pacientes com flutter atrial sem o fenótipo da síndrome.

Uma das características mais marcantes do eletrocardiograma dos pacientes portadores da mutação do gene *PRKAG2* é a presença de pré-excitação ventricular, mimetizando a síndrome de WPW.¹ É descrito que a incidência de fibrilação atrial na síndrome de WPW é maior que na população geral, estimada entre 10 e 23%, na ausência de cardiopatia estrutural.¹⁹ Após a ablação por cateter da via acessória, o risco de arritmia atrial é reduzido significativamente.²⁰ Todavia, é rara na literatura a descrição de flutter atrial em portadores de síndrome de WPW.¹⁰ Por sua vez, pacientes portadores de miocardiopatia hipertrófica apresentam elevada incidência de fibrilação atrial.¹⁵ A síndrome de PRKAG2 apresenta aspectos fenotípicos comuns a estas duas doenças, porém as características clínicas e prognóstico são peculiares.¹⁸ Em relação a taquiarritmias atriais, estima-se que 33% dos portadores da síndrome do PRKAG2 sejam acometidos por

fibrilação ou flutter atrial.³ Em nossa casuística, a prevalência de flutter atrial nos portadores com síndrome do PRKAG2 foi de 100% a partir de 50 anos de idade. Portanto, os pacientes apresentaram flutter atrial com idade mais precoce e com prevalência muito superior à encontrada na população geral.²¹

Quanto às comorbidades e manifestações extracardíacas que concorrem para o aumento da prevalência de arritmias atriais, não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à presença de hipertensão arterial sistêmica e disfunção renal entre os dois grupos. Do mesmo modo, fatores reconhecidamente relacionados a maior risco de desenvolvimento de flutter atrial, tais como diabetes mellitus, obesidade, apneia do sono e doença arterial coronariana, estiveram presentes apenas no grupo B. É importante reconhecer, no entanto, que pacientes com síndrome do PRKAG2 podem estar suscetíveis a alterações metabólicas a longo prazo.²² Há descrição na literatura de hipertensão arterial sistêmica em jovens com síndrome do PRKAG2,³ assim como envolvimento renal secundário à nefropatia imunomediada,²³ sugerindo envolvimento sistêmico mais importante do que previamente relatado.

A mutação Arg302Gln do gene *PRKAG2* encontrada nos pacientes deste estudo é uma das mais comuns relatadas na literatura.² Porém, a correlação entre genótipo e fenótipo

Tabela 2 – Resultado comparativo das características clínicas, eletro e ecocardiográficas dos dois grupos

Características	Grupo A n = 5	Grupo B n = 25	Valor de p
Idade (anos)	54 ± 6,7	60 ± 17,2	0,422
Idade ao diagnóstico (anos)	39,0 ± 5,4	58,6 ± 17,6	0,021
Sexo masculino	4 (80)	19 (76)	0,999
Síncope/Pré-síncope	3 (60)	1 (4)	0,009
HAS	3 (60)	16 (64)	0,999
DM	0 (0)	3 (12)	0,999
Apneia do sono	0 (0)	1 (4)	0,999
Obesidade, IMC > 30 kg/m ²	0 (0)	8 (32)	0,287
DAC	0 (0)	4 (16)	0,999
Clearance de creatinina (mL/min/1,73m ²)	77,2 (60,7-81,5)	84,4 (66,0-102,8)	0,275
AE (mm)	42 (38-47)	40 (38-42)	0,435
Septo (mm)	18 (14-26)	10 (9-11)	<0,001
PP (mm)	14 (11-15)	10 (9-11)	0,001
DDVE (mm)	46 (44-50)	50 (47-55)	0,124
FE (%)	71 (60-76)	66 (59-69)	0,223
HVE	4 (80)	1 (4)	0,009
FC (bpm)	52 (44-57)	62 (56-75)	0,007
Intervalo PR (ms)	100 (100-110)	160 (140-188)	<0,001
QRS (ms)	120 (100-140)	90 (90-93)	0,001
BRD	3 (60)	2 (8)	0,022
BAVT	3 (60)	0 (0)	0,002
Marca-passo	4 (80)	1 (4)	0,001

*Variáveis contínuas foram expressas como média ± DP, ou mediana (intervalo interquartil). Variáveis categóricas foram expressas como n (%). HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corpórea; FC: frequência cardíaca; BRD: bloqueio de ramo direito; BAVT: bloqueio atrioventricular total; AE: átrio esquerdo; S: septo; PP: parede posterior; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; HVE: hipertrofia ventricular esquerda.

permanece incerta. Foi observada tendência de pacientes com mutação Arg302Gln a apresentarem maior prevalência de pré-excitação ventricular, síncope e implante de marca-passo em relação a pacientes com mutação Asn488Ile, porém com menor prevalência de hipertrofia ventricular esquerda.² Como caracteristicamente descrito na síndrome do PRKAG2, observamos que a maioria dos pacientes do grupo A apresentaram bloqueio de ramo direito e bradicardia sinusal. Por outro lado, somente 8% dos pacientes do grupo B apresentavam distúrbio de condução. A bradicardia sinusal é tipicamente progressiva e pode levar à incompetência cronotrópica e implante de marca-passo. Análise de estudo experimental sugere que a enzima AMPK determina a adaptação cardíaca fisiológica ao exercício, através da modulação de canais iônicos e liberação de cálcio em células do nó sinusal.²⁴ Em nosso estudo, outro aspecto peculiar foi a precoce evolução do distúrbio de condução elétrico em quatro pacientes do grupo A, com necessidade de implante de marca-passo.

Outro aspecto de interesse é a abordagem do flutter atrial na síndrome do PRKAG2. Durante estudo eletrofisiológico,

observamos presença de via acessória fascículo-ventricular nos quatro pacientes do grupo A, sem evidência de taquicardia atrioventricular ou indução de taquicardia ventricular. Sternick et al. não evidenciaram indutibilidade de arritmias ventriculares malignas no estudo eletrofisiológico.¹⁴ É provável que este não seja mecanismo importante de morte súbita na síndrome do PRKAG2. Os pacientes com mutação de nosso estudo eram sintomáticos, sendo indicada a estratégia de controle do ritmo através da ablação por cateter do istmo cavo-tricuspídeo, mantendo-os sem recorrência. Portanto, a ablação do flutter atrial parece ser eficaz nos pacientes portadores da síndrome do PRKAG2. Futuros estudos deverão analisar a indicação preventiva de ablação por cateter do istmo cavo-tricuspídeo em pacientes portadores de síndrome do PRKAG2 submetidos a estudo eletrofisiológico diagnóstico.

Limitações do estudo

Sendo a síndrome do PRKAG2 uma doença rara, podemos considerar como limitações potenciais deste estudo: estudo retrospectivo, envolvendo única mutação Arg302Gln

do gene *PRKAG2*, com número limitado de pacientes, podendo comprometer o poder estatístico e capacidade de extrapolação dos dados. O grupo B foi composto de pacientes que apresentaram flutter atrial, sem o fenótipo da síndrome do *PRKAG2*, mas não foi feita genotipagem nesses pacientes para excluir a presença da mutação. Visto que portadores da mutação apresentam fenótipo bastante característico, com elevada penetrância, a probabilidade de encontrar a mutação em indivíduos sem o fenótipo é pequena, o que não deve comprometer o resultado do estudo.

Conclusão

Em comparação a pacientes com flutter atrial sem fenótipo da mutação genética, os pacientes com síndrome do *PRKAG2* por mutação Arg302Gln apresentaram flutter atrial com idade mais precoce, associado à alta prevalência de distúrbio de condução cardíaco e necessidade de implante de marca-passo. O circuito eletrofisiológico do flutter atrial típico, dependente do istmo cavo-tricuspídeo, foi passível de tratamento através da ablação por cateter.

Assim, propomos que a presença de flutter atrial em indivíduo jovem, sem outras comorbidades, deva alertar para a possibilidade de doença cardíaca geneticamente determinada, como a síndrome do *PRKAG2*, especialmente na presença de pré-excitação ventricular e hipertrofia ventricular familiar.

A confirmação com teste genético e o rastreamento familiar devem fazer parte da estratégia de manejo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Magalhães EFS, Magalhães LP; Obtenção de dados: Magalhães EFS, Magalhães LP, Pinheiro JO, Guabiru AT; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Magalhães EFS, Magalhães LP, Aras R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Magalhães EFS, Magalhães LP, Pinheiro JO, Guabiru AT, Aras R.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Luiz Pereira de Magalhães pela Universidade Federal da Bahia.

Referências

1. Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-white syndrome. *N Engl J Med*. 2001;344:1823–31.
2. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRC, et al. Clinical Spectrum of *PRKAG2* Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(1):e3121.
3. Hu D, Hu D, Liu L, Barr D, Liu Y, Balderrabano-Saucedo N, et al. Identification, clinical manifestation and structural mechanisms of mutations in AMPK associated cardiac glycogen storage disease. *EBiomedicine*. 2020;52:102723. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102723
4. Gruner C, Care M, Siminovich K, Moravsky G, Wigle ED, Woo A, et al. Sarcomere protein gene mutations in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(3):288–95. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958835
5. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimics hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(6):922–30. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.053
6. Thevenon J, Laurent G, Ader F, Laforêt P, Klug D, Duva Pentiah A, et al. High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to *PRKAG2* mutations. *Europace*. 2017;19(4):651–9. doi: 10.1093/europace/euw067.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–2 doi: 10.1001/jama.285.18.2370375.
8. Bochoeyer A, Yang Y, Cheng J, Lee RJ, Keung EC, Marrouche NF, et al. Surface electrocardiographic characteristics of right and left atrial flutter. *Circulation*. 2003;108(1):60–6. doi: 10.1161/01.CIR.0000079140.35025.1E
9. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2242–6. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00982-7.
10. Nelson JG, Zhu DW. Atrial flutter with 1:1 conduction in undiagnosed Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Emerg Med*. 2014;46(5):e135–e140 doi: 10.1016/j.jemermed.2013.09.021
11. Sclarovsky S, Kracoff OH, Strasberg B, Lewin RF, Agmon J. Paroxysmal atrial flutter and fibrillation associated with preexcitation syndrome: treatment with ajmaline. *Am J Cardiol*. 1981;48(5):929–33.
12. Gollob MH, Green MS, Tang AS, Roberts R. *PRKAG2* cardiac syndrome: familial ventricular preexcitation, conduction system disease, and cardiac hypertrophy. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17(3):229–34. doi: 10.1016/0002-9149(81)90360-x
13. Yavari A, Sarma D, Sternick EB. Human gamma2-AMPK mutations. *Methods Mol Biol*. 2018;1732:581–619. doi: 10.1007/978-1-4939-7598-3_37.
14. Sternick EB, Oliva A, Magalhaes LP, Gerken LM, Hong K, Santana O, et al. Familial pseudo-Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(7):724–32 doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00485.x.
15. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):e159–e240. doi: 10.1161/CIR.0000000000000938
16. Tada H, Oral H, Sticherling C, Chough SP, Baker RL, Wasmer K, et al. Double potentials along the ablation line as a guide to radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):750–5. doi: 10.1161/CIR.0000000000000938

17. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011;364:1643–56. doi: 10.1056/NEJMra0902923
18. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriaes-Villa R, Climent V, et al. Clinical features and natural history of PRKAG2 variant cardiac glycogenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):186–97. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.029
19. Campbell RW, Smith RA, Gallagher JJ, Pritchett EL, Wallace AG. Atrial fibrillation in the preexcitation syndrome. *Am J Cardiol*. 1977;40(4):514–20. doi: 10.1016/0002-9149(77)90065-0.
20. Miyamoto KJ, Tsuchihashi K, Uno K, Shimoshige SY, Yoshioka N, Doi A, et al. Studies on the prevalence of complicated atrial arrhythmias, flutter, and fibrillation in patients with reciprocating supraventricular tachycardia before and after successful catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(6):969–78. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.00969.x.
21. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes Lorga Filho A, et al. Executive Summary of the II Brazilian Guidelines for Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(6):501–8. doi: 10.5935/abc.20160190
22. Yavari A, Stocker CJ, Ghaffari S, Wargent ET, Steeples V, Czibik G, et al. Chronic Activation of $\alpha 2$ AMPK Induces Obesity and Reduces β Cell Function. *Cell Metab*. 2016;23(5):821–36. doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.003
23. Giudici MC, Ahmad F, Holanda DG. Patient with a PRKAG2 mutation who developed immunoglobulin a nephropathy: a case report. *Eur Heart J Cas*;3(2):ytz038. doi: 10.1093/ehjcr/ytz038.
24. Yavari A, Bellahcene M, Bucchi A, Sirenko S, Pinter K, Herring N, et al. Mammalian $\gamma 2$ AMPK regulates intrinsic heart rate. *Nat Commun*. 2017;8(1):1258. doi: 10.1038/s41467-017-01342-5.



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

Cardiomiopatia PRKAG2

PRKAG2 Cardiomyopathy

Eduardo Back Sternick^{1,2,3} 

Hospital Biocor, Rede D'Or São Luís,¹ Nova Lima, MG – Brasil

Hospital Governador Israel Pinheiro (IPSEMG),² Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Mater Dei,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Flutter Atrial na Síndrome do PRKAG2: Características Clínicas e Eletrofisiológicas

Magalhães et al.,¹ avaliaram as características clínicas, eletrocardiográficas e eletrofisiológicas do flutter atrial em pacientes com e sem cardiomiopatia por PRKAG2.¹ Embora o sequenciamento genético não tenha sido realizado em seus pacientes controle, a ausência de características clínicas dessa patologia é uma evidência aceitável de um estado não portador. Em humanos, mutações no gene PRKAG2 resultam em um fenótipo altamente penetrante. É dominado pelas características cardíacas de hipertrofia ventricular esquerda, pré-excitação ventricular, taquiarritmia atrial, doença de condução cardíaca e armazenamento de glicogênio no miocárdio. Seria muito improvável encontrar um paciente com um genótipo positivo para PRKAG2 no cenário de um fenótipo negativo.

Nosso grupo foi pioneiro no estudo da cardiomiopatia PRKAG2 no Brasil. O primeiro paciente foi avaliado em 1994, um homem de 36 anos, hipertenso leve, com episódios recorrentes de flutter atrial comum. O eletrocardiograma mostrou pré-excitação ventricular, aumento das ondas P, aumento significativo da voltagem do QRS e bradicardia sinusal.² De 8 irmãos, seis apresentaram achados eletrocardiográficos muito semelhantes. A mãe havia feito implante de marcapasso aos 42 anos. O ecocardiograma mostrou forma não obstrutiva de hipertrofia assimétrica do ventrículo esquerdo e discreto aumento do átrio esquerdo. Havia elementos suficientes para permitir um diagnóstico presuntivo de uma fenocópia de cardiomiopatia hipertrófica! Em 1994, porém, não conseguimos fazer o diagnóstico. As mutações do gene PRKAG2 ainda não haviam sido relatadas em 1994, mas seria 7 anos depois.³ Então, em 2004, realizamos o sequenciamento genético dos pacientes. Apresentamos nossa experiência durante o Congresso NASPE de 2005. Nossa pesquisa recebeu o primeiro prêmio em arritmia clínica durante o Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas de 2004.²

Após a apresentação, alguns colegas da Bahia e de Campinas me contaram que tinham casos semelhantes. Com

a ajuda do geneticista Ramon Brugada, trabalhava no Masonic Medical Research Laboratory em Nova York, obtivemos o sequenciamento genético de alguns de nossos pacientes. A mutação encontrada na maioria dos casos foi a Arg302Gln (R301Q), responsável por metade dos casos relatados na literatura (em torno de 300).⁴ Recentemente relatamos uma nova variante patogênica, H401Q.⁵ Outra nova variante, K290I, foi relatada em uma família de Bahia.⁶ Nos últimos 5 anos, o sequenciamento genético vem sendo realizado no Laboratório de Biologia Molecular do Dr. Fernando Eugenio Cruz do Instituto de Cardiologia, Rio de Janeiro. Também temos colaborado com a equipe do Prof. Campos de Carvalho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com o objetivo de induzir cardiomiócitos de células-tronco pluripotenciais com o propósito de entender melhor as alterações eletrofisiológicas e desenvolver técnica de edição genica.⁷

O trabalho de Magalhães et al.,¹ contribui para uma maior visibilidade da cardiomiopatia PRKAG2. Agora acompanhamos uma coorte de 60 indivíduos de 7 famílias de diferentes lugares. Muitos desses pacientes jovens, com idades entre 20 e 30 anos, apresentam flutter atrial e foram devidamente encaminhados para ablação por cateter. Apesar de ser tratada em hospitais com alto padrão de atendimento, mesmo Hospitais Universitários, o diagnóstico da cardiomiopatia pelo PRKAG2 geralmente não é realizado. Outra característica digna de comentário é a pré-excitação ventricular, muito comum nessa síndrome. Quando presente deve ser devidamente identificada para evitar ser alvo de ablação. Uma tentativa de ablação pode resultar na produção inadvertida de bloqueio atrioventricular.⁴

É de extrema importância distinguir a cardiomiopatia por PRKAG2 da cardiomiopatia hipertrófica sarcomérica. Isso ocorre porque não apenas a apresentação clínica, mas também os resultados a longo prazo são diferentes. A morte súbita é mais prevalente na variante PRKAG2. Até mesmo o mecanismo da morte súbita é distinto. Em pacientes jovens, o flutter ou a fibrilação atrial com frequência ventricular rápida, são gatilhos para morte súbita cardíaca. Naqueles que atingem a quarta década, o bloqueio de condução atrioventricular é a principal causa, e a inserção de um marcapasso salva vidas. Frequências ventriculares rápidas durante taquiarritmias atriais estão ligadas a uma via fascículo-ventricular de condução rápida, uma variante que produz pré-excitação. Relatamos recentemente que essas vias acessórias são onipresentes em humanos.⁸ Naqueles com mutações PRKAG2, as vias provavelmente se manifestam por causa do armazenamento de glicogênio em seus cardiomiócitos.⁹

Outra característica interessante da cardiomiopatia por PRKAG2 é a ausência de fibrose ventricular.¹⁰ Utilizando

Palavras-chave

Arritmias Cardíacas; Flutter Atrial; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Cardiomiopatia Hipertrófica; Bloqueio Atrioventricular; Doença de Depósito de Glicogênio

Correspondência: Eduardo Sternick •

Alameda do Morro 85, Olympus, T-4, suite 1900. CEP 34006-083, Vila da Serra, Nova Lima, MG – Brasil
E-mail: eduardosternick@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220694>

ressonância magnética cardíaca, identificamos realce tardio por gadolínio em um sexto de nossa coorte de 30 pacientes, em comparação com uma incidência prevista em metade dos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica.¹¹ Temos visto pacientes com mais de 50 anos, geralmente com hipertrofia significativa, que desenvolvem fibrose como mostrado no realce de gadolínio e que apresentam arritmias malignas (observações não publicadas). Em contraste, indivíduos mais velhos com a variante sarcomérica da cardiomiopatia hipertrófica parecem ter um melhor prognóstico.

A síndrome PRKAG2 deve sempre ser considerada como diagnóstico diferencial em pacientes jovens com flutter ou fibrilação atrial. Este é particularmente o caso na presença de anormalidades adicionais, como bradicardia sinusal persistente, anormalidades de condução intra-atrial ou atrioventricular, pré-excitação ventricular ou hipertrofia cardíaca inexplicável.^{12,13} Como a condição tem

alta penetrância e prevalência, outros indivíduos afetados costumam ser encontrados na família. Ocasionalmente, haverá parentes com marca-passo e outros que morreram subitamente. Sendo 100% sensível, o sequenciamento genético é o padrão ouro para o diagnóstico. Se não estiver disponível, amostras de biópsia endomiocárdica percutânea do septo ventricular, avaliadas por microscopia eletrônica de transmissão, são diagnósticas na maioria dos casos. Os principais achados serão a presença de grandes depósitos de grânulos de glicogênio no citosol, a ausência de inflamação e fibrose e uma arquitetura cardiomiocítica normal.^{4,14}

Para resumir, a síndrome PRKAG2 apresenta-se como uma cardiomiopatia isolada, embora algumas variantes raras tenham sido associadas a miopatias esqueléticas leves. A hipertensão arterial sistêmica é comum, e a resistência à insulina tem sido relatada, juntamente com níveis elevados de triglicerídeos. A obesidade foi relatada em modelos murinos transgênicos.¹⁵

Referências

1. Magalhães EFS, Magalhães LP, Pinheiro JO, Teixeira A, Aras R. Atrial flutter in PRKAG2 syndrome: clinical and electrophysiological characteristics. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(5):681-688. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210792>
2. Sternick EB, Oliva A, Magalhães LP, Gerken LM, Hong K, Santana O, et al. Familial Pseudo-Wolff-Parkinson-White Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(7):724-32. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00485.x>
3. Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001; 344(24):1823-31. doi: 10.1056/NEJM200106143442403
4. Yavari A, Sarma D, Sternick EB. Human γ 2 AMPK mutations: an overview. In: Neumann, Dietbert, Viollet, Benoit (Eds). *Methods in Molecular Biology – AMPK, Methods and Protocols*. London: Springer; 2018. p:581-619. ISBN: 978-1-4939-7597-6
5. Albemaz Siqueira MH, Honorato-Sampaio K, Monteiro Dias G, Wilson JR, Yavari A, Brasileiro Filho G, et al. Sudden death associated with a novel H401Q PRKAG2 mutation. *Europace.* 2020;22(8):1278. doi: 10.1093/europace/euaa014
6. Van der Steld LP, Campuzano O, Pérez-Serra A, Zamorano MMB, Sousa Matos S, Brugada R. Wolff-Parkinson-White syndrome with ventricular hypertrophy in a Brazilian family. *Am J Case Rep.* 2017;18:766-76. doi: 10.12659/ajcr.904613
7. Kasai-Brunswick TH, Santos S, Ferreira RP, Araujo DS, Dias GM, Coutinho JLA, et al. Generation of patient-specific induced pluripotent stem cell lines from one patient with Jervell and Lange-Nielsen syndrome, one with type 1 long QT syndrome and two healthy relatives. Generation of patient-specific induced pluripotent stem cell lines from one patient with Jervell and Lange-Nielsen syndrome, one with type 1 long QT syndrome and two healthy relatives. *Stem Cell Res.* 2018; 31:174-80. doi: 10.1016/j.scr.2018.07.016
8. Macias Y, Tretter JT, Anderson RH, Sanchez-Quintana D, Correa FS, Farré J, Back Sternick E. Miniseries 1—Part IV: How frequent are fasciculo-ventricular connections in the normal heart? *Europace.* 2022;24(3):464-72. doi: 10.1093/europace/ebab286
9. Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, Magalhaes L, Scarpelli R, Correia FS, et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Heart Rhythm.* 2011; 8(1):58-64. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.09.081
10. Hinson JT, Chopra A, Lowe A, Sheng CC, Gupta RM, Kuppusamy R, et al. Integrative Analysis of PRKAG2 Cardiomyopathy iPSC and microtissue models identifies AMPK as a regulator of metabolism, survival, and fibrosis. *Cell Rep.* 2016;17(12):3292-304. doi: 10.1016/j.celrep.2016.11.066
11. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, Kwong RY, Desai MY, Dolman SF, et al. Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI registry. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(19):2333-45. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1057
12. Yavari A, Bellahcene M, Bucchi A, Sirenko S, Pinter K, Herring N, et al. Mammalian γ 2 AMPK regulates intrinsic heart rate. *Nature Commun* 2017; 8: 1258-77. doi:10.1038/s41467-017-01342-5
13. Pena JLB, Santos WC, Siqueira MHA, Sampaio IH, Moura ICG, Back Sternick E. Glycogen storage cardiomyopathy (PRKAG2): diagnostic findings of standard and advanced echocardiographic techniques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021; 22(7):800-7. doi: 10.1093/ehjci/jeaa176
14. Back Sternick E, de Almeida Araujo S, Ribeiro da Silva Camargos E, Brasileiro Filho G. Atrial pathology findings in a patient with PRKAG2 cardiomyopathy and persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(12): e004455. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004455
15. Yavari A, Stocker CJ, Ghaffari S, Wargent ET, Steeples V, Czibik G, et al. Chronic activation of gamma2 AMPK induces obesity and reduces beta cell function. *Cell Metab.* 2016.23(5):821-36. doi:10.1016/j.cmet.2016.04.003



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

Estratégia Fármaco-Invasiva no Infarto do Miocárdio: Análise Descritiva, Apresentação de Sintomas Isquêmicos e Preditores de Mortalidade

Pharmaco-invasive Strategy in Myocardial Infarction: Descriptive Analysis, Presentation of Ischemic Symptoms and Mortality Predictors

Henrique Tria Bianco,¹ Rui Pova,¹ Maria Cristina Izar,² Claudia Maria Rodrigues Alves,² Adriano Henrique Pereira Barbosa,² Maria Teresa Nogueira Bombig,¹ Iran Gonçalves Jr.,¹ Bráulio Luna Filho,¹ Ana Caroline Aguirre,¹ Pedro Ivo de Marqui Moraes,¹ Dirceu Almeida,¹ Flávio Tocci Moreira,² Fernando Focaccia Pova,² Edson Stefanini,² Adriano Mendes Caixeta,² Amanda S. Bacchin,¹ Valdir Ambrósio Moisés,² Francisco A. H. Fonseca²

Universidade Federal de São Paulo – Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina – Medicina,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O infarto do miocárdio com elevação do segmento-ST (IAMCSST) é definido por sintomas acompanhados por alterações típicas do eletrocardiograma. Entretanto, a caracterização dos sintomas isquêmicos não é clara, principalmente em subgrupos, como mulheres e idosos.

Objetivos: Analisar a tipificação dos sintomas isquêmicos, métricas temporais e observar a ocorrência de desfechos intra-hospitalares, em análise dos escores preditivos, em pacientes com IAMCSST, em estratégia fármaco-invasiva.

Métodos: Estudo envolvendo 2.290 pacientes. Tipos de apresentações clínicas pré-definidas: dor típica, dor atípica, dispnéia, síncope. Medimos o tempo entre o início dos sintomas à demanda pelo atendimento e o intervalo entre a chegada à unidade-médica e trombólise. *Odds-ratios* (OR; IC-95%) foram estimadas em modelo de regressão. Curvas ROCs foram construídas para preditores de mortalidade. Nível de significância adotado (alfa) foi de 5%.

Resultados: Mulheres apresentaram alta prevalência de sintomas atípicos; maior tempo entre o início dos sintomas e a procura por atendimento; atraso entre a chegada ao pronto-socorro e a fibrinólise. A mortalidade hospitalar foi de 5,6%. Predição de risco pela classificação Killip-Kimball: AUC: [0,77 (0,73-0,81)] em classe $\geq$ II. Subgrupos estudados [OR (IC-95%)]: mulheres [2,06 (1,42-2,99); $p=0,01$]; insuficiência renal crônica [3,39 (2,13-5,42); $p<0,001$]; idosos [2,09 (1,37-3,19) $p<0,001$]; diabéticos [1,55 (1,04-2,29); $p=0,02$]; obesos 1,56 [(1,01-2,40); $p=0,04$]; acidente vascular cerebral prévio [2,01 (1,02-3,96); $p=0,04$] correlacionaram-se com maiores taxas de mortalidade.

Conclusão: Apesar das mais altas taxas de mortalidade em alguns subgrupos, disparidade significativa persiste nas mulheres, com atrasos no reconhecimento dos sintomas e trombólise imediata. Destaca-se a aplicabilidade do escore Killip-Kimball na predição, independentemente da apresentação clínica.

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio por Supradesnívelamento do Segmento ST; Síndrome Coronariana Aguda; Intervenção Coronária Percutânea/métodos; Terapia Trombolítica/métodos Angina Pectoris; Hospitalização; Mortalidade.

Abstract

Background: ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is defined by symptoms accompanied by typical electrocardiogram changes. However, the characterization of ischemic symptoms is unclear, especially in subgroups such as women and the elderly.

Objectives: To analyze the typification of ischemic symptoms, temporal metrics and observe the occurrence of in-hospital outcomes, in the analysis of predictive scores, in patients with STEMI, in a drug-invasive strategy.

Methods: Study involving 2,290 patients. Types of predefined clinical presentations: typical pain, atypical pain, dyspnea, syncope). We measured the time between the onset of symptoms and demand for care and the interval between arrival at the medical unit and thrombolysis. Odds-ratios (OR; CI-95%) were estimated in a regression model. ROC curves were constructed for mortality predictors. The adopted significance level (alpha) was 5%.

Results: Women had a high prevalence of atypical symptoms; longer time between the onset of symptoms and seeking care; delay between arrival at the ER and fibrinolysis. Hospital mortality was 5.6%. Risk prediction by Killip-Kimball classification: AUC: [0.77 (0.73-0.81)] in class $\geq$ II.

Correspondência: Henrique Tria Bianco •

Universidade Federal de São Paulo - Rua Loefgren, 1350. CEP - 04040-001, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: henriquetria@uol.com.br

Artigo recebido em 13/01/2022, revisado em 15/04/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211055>

≥II. Subgroups studied [OR (CI-95%)]: women [2.06 (1.42-2.99); $p=0.01$]; chronic renal failure [3.39 (2.13-5.42); $p<0.001$]; elderly [2.09 (1.37-3.19) $p<0.001$]; diabetics [1.55 (1.04-2.29); $p=0.02$]; obese 1.56 [(1.01-2.40); $p=0.04$], previous stroke [2.01 (1.02-3.96); $p=0.04$] correlated with higher mortality rates.

Conclusion: Despite higher mortality rates in some subgroups, significant disparity persists in women, with delays in symptom recognition and prompt thrombolysis. We highlight the applicability of the Killip-Kimball score in prediction, regardless of the clinical presentation.

Keywords: ST Elevation Myocardial Infarction; Acute Coronary Syndrome; Percutaneous Coronary Intervention/methods; Thrombolytic, Therapy/methods; Angina Pectoris; Hospitalization; Mortality.

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

Introdução

Apesar dos avanços nas abordagens de reperfusão, o infarto agudo do miocárdio continua a ser a principal causa de morte em todo o mundo. Seu diagnóstico é considerado quando se pode detectar alterações típicas do eletrocardiograma (ECG) e/ou a elevação de marcadores, especialmente as troponinas, que recebem cada vez mais atenção como marcadores específicos de injúria miocárdica. O infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) geralmente é causado por oclusão coronária aguda, secundária à ruptura de placa e trombose, e requer a intervenção precoce.¹ Portanto, o controle do IAMCSST deve ser realizado o mais rápido possível para evitar maiores lesões ao miocárdio e diminuir o risco de complicações e mortalidade. Embora a intervenção coronária percutânea (ICP) seja considerada o “padrão-ouro” de tratamento, ela não está suficientemente disponível, especialmente nos países em desenvolvimento. O estudo STREAM valoriza uma estratégia de reperfusão combinando terapia fibrinolítica e transferência imediata a um centro terciário, para a realização da ICP de resgate em pacientes que não respondem à fibrinólise, bem como uma angiografia diagnóstica precoce e uma ICP secundária no período de 24 horas após a trombólise.² Entretanto, alguns fatores podem influenciar a demora em procurar assistência emergencial, tais como a percepção e o reconhecimento de sintomas isquêmicos agudos. A interpretação de sinais de alerta é o gatilho que leva os pacientes a buscar a assistência médica, devido à gravidade dessa condição potencialmente fatal. Em contraste, a dor deve ser vista como um fenômeno multidimensional que envolve aspectos fisiológicos, sensoriais e socioculturais, e pode ser afetado por expectativas dentro de um contexto cultural.

A estratificação dos riscos permite aos prestadores identificar o nível certo de cuidado e serviços para subgrupos de pacientes distintos. Ela é o processo de atribuir um status de risco e, em seguida, usar esse relatório para orientar sobre que cuidado é oferecido para melhorar os desfechos gerais de saúde. No entanto, durante o processo diagnóstico de infarto do miocárdio, com base em relatórios clínicos e critérios de ECG, podem surgir diferenças em relação a como os sintomas são tratados, especialmente em subgrupos específicos, tais como grupos de mulheres ou de pessoas mais idosas, apresentando evidências e relevância de recanalização precoce, cujos benefícios se tornam mais discretos ou até inexistentes na reperfusão tardia.^{3,4} Além disso, ainda há controvérsias e interesses especiais em relação ao desempenho de preditores de mortalidade precoces em

pacientes que passaram por tratamento trombolítico em uma abordagem fármaco-invasiva. Portanto, o presente estudo considerou a avaliação estratificada de sintomas isquêmicos, fundamentalmente associados a métricas temporais, incluindo o tempo entre o aparecimento dos sintomas e a busca por tratamento médico, as necessidades médicas do paciente entre a chegada à unidade de emergência e o reconhecimento da condição aguda, com o início imediato dos protocolos de reperfusão. No cenário da estratégia fármaco-invasiva, pode-se também especular sobre possíveis diferenças na forma em que os sintomas apareceram e os tempos pivotais em alguns subgrupos, considerando o impacto da reperfusão tardia em desfechos clínicos relevantes.

Dessa forma, nosso estudo teve o objetivo de examinar as associações entre a apresentação de sintomas isquêmicos e fatores de risco com os desfechos cardiovasculares em uma coorte de pacientes com IAMCSST durante o período de hospitalização, bem como realizar uma análise precisa das classificações de previsão de risco.

Métodos

Desenho do estudo e declarações éticas

Estudo prospectivo e observacional, com um tamanho de amostra definido por conveniência, envolvendo 2.290 pacientes com IAMCSST que foram admitidos consecutivamente internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo, Brasil. Todos os pacientes foram inicialmente submetidos a terapia trombolítica com tenecteplase (TNK) em unidades hospitalares e centros de cuidado primários e, em seguida, encaminhados à angiografia coronária. Quando apropriado, foram realizadas intervenções coronárias percutâneas no período de 24 horas após a fibrinólise, ou imediatamente, se houvesse a necessidade de tratamento de resgate. Este estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki, o comitê de ética local aprovou o protocolo de pesquisa, e o consentimento informado foi obtido de todos os pacientes ou seus guardiões legais. O estudo está registrado em ClinicalTrials.gov (NCT02090712).

Estratégia fármaco-invasiva

A estratégia fármaco-invasiva é definida pelo tratamento de fibrinólise com um bolus intravenoso de TNK, com uma dose ajustada pelo peso, seguida de cateterismo cardíaco no período de 24 horas, mesmo em pacientes estáveis com reperfusão bem-sucedida, com a intenção de tratar

a lesão culpada. Após os resultados do estudo STREAM em junho de 2013, os pacientes com mais de 75 anos de idade receberam meia dose de tenecteplase (1/2 TNK). No diagnóstico, os pacientes receberam ácido acetilsalicílico e clopidogrel conforme recomendado pelas diretrizes.⁵ As angioplastias de resgate foram indicadas pela equipe médica local, devido a trombólise ineficaz no tratamento da artéria relacionada ao infarto (ARI). O termo *lesão culpada* foi usado para designar o vaso arterial responsável pelos sintomas do paciente com IAMCSST. Na maioria dos casos, apenas as lesões culpadas foram tratadas, ou seja, apenas lesões em ARI foram tratadas diretamente por angioplastia e colocação de stent. O presente estudo contou com um banco de dados centralizado, contendo um perfil demográfico, dados clínicos, ECGs, tratamentos, intervalos de tempo e eventos hospitalares. Portanto, todos os desfechos relevantes foram sistematicamente registrados e as taxas de mortalidade foram analisadas por observadores independentes.

Definições de apresentações clínicas

A apresentação clínica de sintomas isquêmicos agudos foi relatada pelos pacientes, e equipes treinadas analisaram os dados durante o período de internação hospitalar.

1) Dor torácica típica: dor torácica opressiva à esquerda, que pode se irradiar para o membro superior esquerdo, de grande intensidade e prolongada (mais de 20 minutos), que não melhorou ou teve alívio apenas parcial com repouso ou nitrato sublingual. A irradiação para mandíbula, membro superior direito, dorso, ombros e epigástrico também foi considerada para essa apresentação. Esse grupo incluiu pacientes com apresentação concomitante de dispneia ou episódio sincopal.

2) Dor atípica: dor no quadrante superior direito ou região epigástrica do abdômen, dorsal, região mandibular ou outra região não torácica, referida como pontada, queimação de intensidade variável, duração prolongada (maior que 20 minutos). Incluídos nesse grupo estavam os pacientes com apresentação concomitante de dispneia ou episódios sincopais.

3) Dispneia: foram incluídos neste grupo os pacientes que não relataram dor torácica, mas que se queixaram de cansaço agudo ou piora desse sintoma nas últimas horas. Foi considerada a experiência subjetiva de desconforto respiratório, composta por sensações qualitativamente diferentes e com intensidade variável.

4) Síncope: foram considerados os pacientes que não relataram dor torácica, mas sim desmaio ou perda súbita e transitória da consciência ou qualquer piora nas últimas horas.

Tempos pivotais medidos

1) Intervalo de tempo entre o início da dor torácica persistente, ou outra queixa representativa de sintomas isquêmicos, e a chegada do paciente à unidade de saúde;

2) Intervalo de tempo entre chegada à unidade de saúde e trombólise;

3) Intervalo de tempo entre a trombólise e a angiografia coronária.

Escores de previsão

Preditores de risco usados durante a primeira consulta médica:

- 1) Classificação Killip-Kimball (KK);⁶ 2) TIMI-Risk;⁷ 3) Escore GRACE⁸

Variáveis angiográficas

Cardiologistas intervencionistas experientes realizaram análises angiográficas pelo escore de fluxo [(TIMI- flow), perfusão coronária epicárdica];⁹ e [Myocardial Blush Grade (MBG), perfusão miocárdica no nível do tecido];¹⁰ obtendo-se TIMI-flow e MBG antes e pós-intervenção percutânea, quando aplicáveis (chamados de escores iniciais e finais). Complicações inerentes ao procedimento também foram relatadas. A estratégia do procedimento (aspiração do trombo, dilatação do balão, seleção do stent e regime de anticoagulação) foi deixada a critério do operador.

Análise estatística

Este estudo buscou alcançar uma coleta de dados prospectiva e consecutiva de uma grande população, em que práticas médicas padrão atuais são aplicadas em uma rede organizada. As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana e faixa interquartil [FIQ (25^o - 75^o percentis)], de acordo com a normalidade dos dados. Para avaliar as suposições de normalidade, usamos o teste D'Agostino-Pearson, desenvolvido para avaliar uma amostragem grande, e a confirmação foi feita pela inspeção visual de gráficos de dispersão. Variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas, e examinadas pelo teste qui-quadrado de Pearson. Para comparações de variáveis numéricas entre grupos, usamos o teste t de Student não pareado ou o teste U de Mann-Whitney quando a distribuição não-Gaussiana foi considerada. As análises de variância simples pelo teste "t", ou de seus equivalentes não paramétricos foram realizadas para a observação da distribuição e da homocedasticidade dos valores. Para comparar proporções entre os grupos, o teste χ^2 (qui-quadrado) foi usado para amostras independentes. Para presumir uma igualdade de variância entre os grupos, os ajustes foram feitos usando-se o teste de Levene. O risco relativo foi determinado pela razão entre os portadores de determinada variável e os não portadores. Para analisar a relação de algumas variáveis categóricas e os desfechos, elas foram transformadas em dicotômicas. Portanto, o teste de proporção (qui-quadrado) foi usado para observar a independência entre as univariadas para obter as razões de chance (RC) em um modelo de correlação entre univariadas potencialmente preditivas e os desfechos. Na estatística multivariada verificamos as relações de múltiplas variáveis, apenas para as com significância na entrada (variáveis com $p < 0,10$), para a observação de seu grau de independência. Utilizamos o modelo de regressão logística binária, pela técnica de máxima verossimilhança, em que a variável dependente era dicotômica e as variáveis preditoras inseridas pelo modelo *stepwise*, considerando a ausência de colinearidade pelo índice VIF (fator de inflação da variância), com a qualidade do ajuste avaliada pelo diagrama de Hosmer-Lemeshow. As variáveis preditoras

Artigo Original

foram analisadas simultaneamente, de forma que o efeito de cada variável foi ajustado para ter um efeito nas demais. Esse modelo de regressão adiciona sistematicamente a variável mais significativa ou remove a variável menos significativa durante cada etapa. O índice α de Crombach-padronizado foi usado para calcular a confiabilidade dos escores angiográficos TIMI-flow e MGB estimados pelos operadores médicos.

As curvas de característica de operação do receptor (ROC) foram construídas para determinar a sensibilidade e a especificidade dos escores de predição de desfechos hospitalares. A forma da curva ROC e a área sob a curva (AUC) ajudaram a estimar o nível de poder discriminativo de um teste. Um teste diagnóstico perfeito tem uma AUC de 1,0, enquanto um teste não discriminatório tem uma área de 0,5. Outras análises também foram aplicadas, considerando as razões de probabilidade na previsão de eventos. Portanto, com base nas razões de probabilidade, a razão de chance diagnóstica (RCD), uma métrica global de precisão diagnóstica, foi calculada, ou seja, a razão de chance de positividade em sujeitos com o desfecho para a chance em sujeitos sem o desfecho. Consideramos o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo, em testes bicaudais. As análises foram realizadas usando SPSS-versão-20 (IBM-SPSS Statistics, EUA)®.

Resultados

Características clínicas e epidemiológicas

A Tabela 1 mostra que os pacientes tinham uma mediana (FIQ) de 58 (50-65) anos de idade, e aproximadamente 70% eram homens. A maioria dos pacientes era hipertenso e fumante, e aproximadamente um terço deles tinha diabetes. Uma pequena proporção dos pacientes teve eventos anteriores, tais como infarto do miocárdio, revascularização cirúrgica ou percutânea, e acidente vascular cerebral prévio. O grupo mais velho tinha ≥ 60 anos de idade. Os preditores de risco incluíam dados sobre o histórico médico do paciente e os fatores de risco, que foram analisados durante a admissão hospitalar. Este estudo também apresenta dados sobre variáveis hemodinâmicas obtidas na emergência, tais como dados laboratoriais (necrose e marcadores bioquímicos) (Tabela 2).

Escores de predição, apresentação clínica e tempos pivotais

Na análise dos sintomas isquêmicos, a maioria dos pacientes relataram dor torácica definida como típica, que pode ou não estar associada a dispneia e síncope. Angina antes do evento estava presente em 28%, que era mais prevalente em pacientes com infarto do miocárdio prévio. As mulheres apresentaram uma alta frequência de sintomas atípicos, tais como dispneia e síncope, conforme mostrado na Tabela 3.

As mulheres apresentaram uma demora entre a chegada do paciente na unidade de emergência e o início do tratamento: [mulheres (2 horas e 17 minutos) vs. homens (1 hora e 58 minutos), $p=0,021$]. O tempo estratificado (≥ 240 minutos) para receber o tratamento foi favorável aos homens: [RC 0,73; IC 95% (0,55-0,98), $p=0,03$]. Outra constatação relevante foi o intervalo mais longo entre o aparecimento dos sintomas e a procura de tratamento médico entre as mulheres: [mulheres:

Tabela 1 – Características da linha de base da coorte estudada

Variáveis	
Epidemiológicas	
Idade, md (FIQ) - anos	58 (50-65)
Mulheres: md (FIQ) - anos	60 (52-68)
Homens: md (FIQ) - anos	57 (49-64)
Idosos (≥ 60 anos), n (%)	998 (43,6)
Sexo; n (%)	Masculino: 1607 (70,2) Feminino: 683 (29,8)
Hábitos - Vícios	
Tabagismo, n (%)	1472 (64,3)
Alcoolismo, n (%)	304 (13,3)
Drogas ilícitas, n (%)	97 (4,2)
Clínicas	
Obesidade n (%)	481 (21,0)
IMC, Kg/m ² ; md (FIQ)	26 (23,8-29,3)
Hipertensão arterial, n (%)	1405 (61,4)
Diabetes mellitus, n (%)	661 (28,9)
Dislipidemia, n (%)	1133 (49,5)
Hipotireoidismo, n (%)	145 (6,3)
Doença renal crônica, n (%)	187 (8,2)
Doença arterial periférica, n (%)	117 (5,1)
Acidente vascular cerebral prévio, n (%)	99 (4,3)
Síndrome coronariana crônica	
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	242 (10,6)
Angioplastia coronária prévia, n (%)	129 (5,6)
Revascularização miocárdica cirúrgica prévia, n (%)	45 (2)

Dados sobre histórico médico e comorbidades foram derivados de entrevistas com médicos. As informações demográficas e os perfis de fatores de risco foram relatados por pacientes, e uma equipe treinada analisou esses dados durante a hospitalização. Dados são expressos como mediana (md) e faixa interquartil (FIQ), e variáveis categóricas foram expressas como frequência (%). Para a comparação entre sexos, o teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado. Doença renal crônica (DRC) foi estimada pela equação de Modificação da dieta em doença renal (MDRD) e definida quando a taxa de filtração glomerular (TFGe) estimada < 60 mL/min/1,73 m²; obesidade quando IMC ≥ 30 ; hipertensão definida pelo uso de medicamentos anti-hipertensivos ou pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Tabagismo foi definido tanto para ex-fumantes como para fumantes ativos; dislipidemia foi definida pelo uso de medicamentos específicos ou colesterol total ≥ 200 mg/dL, ou triglicérides ≥ 150 mg/dL; diabetes foi definida como tratamento específico ou hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$. IMC: Índice de massa corporal.

(3 horas e 14 minutos) vs. homens (2 horas e 48 minutos), $p=0,008$]. Mulheres diabéticas apresentaram maior tempo entre o início dos sintomas até a trombólise, incluindo, nesse período, a chegada à unidade de pronto socorro no início do tratamento (intervalo entre dor e trombólise), especialmente quando comparadas aos homens não diabéticos (Figura 1).

A maioria dos pacientes estava em uma classe funcional baixa de acordo com o escore KK: I (73%), II (16,3%), III (2,2%),

Tabela 2 – Características clínicas e hemodinâmicas, escores de predição e tempos pivotais foram obtidos durante a primeira consulta médica e durante o período de internação hospitalar

Variáveis obtidas durante a primeira consulta	Medidas
Variáveis hemodinâmicas	
Pressão arterial sistólica, mmHg; md (FIQ)	130 (115-150)
Pressão arterial diastólica, mmHg; md (FIQ)	80 (70-93)
Frequência cardíaca, md (FIQ)	76 (66-90)
Classificação Killip-Kimball, n (%)	Killip-Kimball – I: 1670 (72,0)
	Killip-Kimball – II: 362 (15,8)
	Killip-Kimball – III: 52 (2,3)
	Killip-Kimball – IV: 203 (8,0)
Apresentação clínica (sintoma principal), n (%)	Dor típica: 1939 (88,5)
	Dor atípica: 166 (7,6)
	Dispneia: 38 (1,7)
	Síncope: 26 (1,2)
* Alguns pacientes (4%) com mais de um sintoma relatado	
Escores de risco	
TIMI-Risk, (0-14); md (FIQ)	3 (2-5)
Escore GRACE, (0-14); md (FIQ)	135 (115-160)
Tempos pivotais	
Tempo dor-unidade de saúde, min; md (FIQ)	120 (60-220)
Tempo dor-agulha, min; md (FIQ)	222 (140-345)
Tempo porta-agulha, min; md (FIQ)	71 (42-135)
Tempo lise-angiografia, horas, md (FIQ)	12 (5,67-23)
Variáveis obtidas durante a internação hospitalar	Medidas
Biomarcadores de necrose	
Troponina inicial, mg/L; md (FIQ)	2655 (538-7967)
Troponina máxima, mg/L; md (FIQ)	4718 (1481-9842)
Variáveis laboratoriais	
Hemoglobina/hematócitos, g/dL/%; m ± DP	14,37 ± 2,09 /42,92 ± 12,56
Glicemia do sangue/Hemoglobina glicada, mg/dL / %; md (FIQ)	122 (102-160) / 6 (5,6-6,8)
Colesterol total, mg/dL; md (FIQ)	191 (157-225)
HDL-C, mg/dL; md (FIQ)	37 (25-46)
LDL-C, mg/dL; md (FIQ)	110 (60-142)
Triglicérides, mg/dL; md (FIQ)	118 (77-175)
*AST, u/L; md (FIQ)	144 (63-280)
†ALT, u/L; md (FIQ)	43 (27-72)
Creatinina, mg/dL; md (FIQ)	0,9 (0,74-1,10)
Taxa de filtração glomerular estimada, (MDRD); md (FIQ)	85 (64-107)

Notas: Dados são expressos como mediana (md) e faixa interquartil (FIQ) ou média e desvio padrão (m ± dp), e variáveis categóricas foram expressas como frequência (%). Métricas de tempo são expressas em minutos (min). Taxa de filtração glomerular por Modificação da dieta em doença renal (MDRD); *AST: aspartato aminotransferase; †ALT: alanina aminotransferase.

e IV (8,6%); perfil de baixo risco no escore de previsão TIMI-Risk: [3, FIQ (2-5)]; e escore GRACE: [136, FIQ (117-161)]. Aproximadamente 24% dos pacientes foram encaminhados para angioplastia de resgate, conforme avaliação da equipe médica local, por não atingirem os critérios para uma terapia de reperfusão bem-sucedida.

Achados angiográficos (artéria culpada)

1) artéria descendente anterior esquerda (ADAE): 46,3%; 2) artéria coronária direita (ACD): 32,1%; 3) artéria circunflexa esquerda (ACX): 6,1%; 4) artéria coronária esquerda principal (ACEP): 0,4%; 5) artéria descendente posterior (ADP): 0,3%; 6) tronco ventricular posterior

Artigo Original

Tabela 3 – Variáveis associadas ao tipo de apresentação clínica em um modelo univariado e após ajustes multivariados em regressão logística multinomial

Modelo sem ajustes	Dor típica	Dor atípica	Dispneia	Síncope
Variáveis	Razão de chance (IC 95%), p-valor	Razão de chance (IC 95%), p-valor	Razão de chance (IC 95%), p-valor	Razão de chance (IC 95%), p-valor
	n = 1939	n = 166	n = 38	n = 26
Masculino	0,95 (0,71-1,27), p=0,74	1,05 (0,79-1,40), p=0,73	0,51 (0,27-0,96), p=0,026	0,39 (0,18-0,83), p=0,018
Obesidade	1,07 (0,78-1,50), p=0,65	0,92 (0,67-1,28), p=0,65	0,30 (0,09-0,98), p=0,02	0,29 (0,07-1,26), p=0,09
Alcoolismo	0,80 (0,56-1,15), p=0,24	1,24 (0,86-1,78), p=0,24	1,15 (0,48-2,77), p=0,44	1,49 (0,56-3,97), p=0,39
Hipertensão	0,96 (0,73-1,26), p=0,78	1,03 (0,79-1,35), p=0,79	1,31 (0,67-2,56), p=0,26	0,67 (0,31-1,44), p=0,32
Dislipidemia	1,39 (1,07-1,81), p=0,013	0,71 (0,55-0,93), p=0,013	1,25 (0,66-2,35), p=0,52	0,35 (0,15-0,84), p=0,019
Infarto do miocárdio prévio	1,05 (0,68-1,61), p=0,81	0,95 (0,62-1,46), p=0,82	3,31 (1,63-6,72), p=0,002	0,67 (0,16-2,86), p=0,59
Acidente vascular cerebral prévio	0,75 (0,42-1,34), p=0,34	1,32 (0,74-2,37), p=0,34	1,82 (0,55-6,00), p=0,24	0,85 (0,11-6,32), p=0,87
Doença arterial periférica	0,78 (0,45-1,35), p=0,30	1,27 (0,74-2,20), p=0,38	1,52 (0,46-5,00), p=0,45	0,71 (0,09-5,29), p=0,74
Doença renal crônica	0,53 (0,35-0,79), p=0,002	1,88 (1,26-2,80), p=0,002	4,47 (2,19-9,10), p<0,001	1,97 (0,67-5,77), p=0,27
Tabagismo	1,17 (0,90-1,53), p=0,23	0,85 (0,65-1,11), p=0,23	1,15 (0,59-2,25), p=0,74	0,59 (0,27-1,27), p=0,22
Diabetes	0,95 (0,72-1,27), p=0,76	1,04 (0,78-1,39), p=0,75	2,26 (1,21-4,24), p=0,013	0,70 (0,28-1,74), p=0,52
Idosos	0,87 (0,67-1,13), p=0,32	1,14 (0,88-1,48), p=0,32	1,77 (0,94-3,33), p=0,07	0,76 (0,34-1,66), p=0,56
Modelo ajustado	Dor típica	Dor atípica	Dispneia	Síncope
Variável	Razão de chance (IC 95%), p-valor	Razão de chance (IC 95%), p-valor	Razão de chance (IC 95%), p-valor	Razão de chance (IC 95%), p-valor
Homens	NA	NA	0,51 (0,26-0,97), p=0,04	0,32 (0,15-0,70), p=0,005
Obesidade	NA	NA	0,29 (0,08-0,95), p=0,04	NA
Dislipidemia	1,44 (1,10-1,87), p=0,007	0,69 (0,53-0,90), p=0,007	NA	0,36 (0,15-0,87), p=0,02
Infarto do miocárdio prévio	NA	NA	2,68 (1,28-5,58), p=0,008	NA
Doença renal crônica	0,50 (0,34-0,75), p=0,001	1,97 (1,32-2,94), p=0,001	3,33 (1,59-6,98), p=0,001	NA
Diabetes mellitus	NA	NA	1,93 (1,01-3,71), p=0,04	NA

Notas: Os dados são expressos para (RC; IC 95%, p-valor). Na análise multivariada, as variáveis preditoras foram analisadas simultaneamente, de forma que o efeito de cada variável foi ajustado para ter um efeito nas demais. Negrito indica significância estatística. Doença renal crônica (DRC) foi estimada pela Modificação da dieta em doença renal (MDRD); idosos: idade ≥60 anos. Negrito indica significância estatística. NA: não aplicável.

(VP): 0,9%; 7) ramificação marginal esquerda: 1,0%; 8) ramificação diagonal: 0,7%; 9) artéria não identificada: 12,1% A análise de subgrupo não encontrou associações significativas entre a artéria culpada e fatores de risco prévios, nem com a apresentação clínica inicial de sintomas isquêmicos.

Os escores TIMI-flow e MBG (iniciais e finais) foram registrados, classificados de 0 a 3: [TIMI-flow inicial: (3)] e [MBG inicial: (3)] em aproximadamente 60% e 42%, respectivamente. Quando esses escores pós-procedimento percutâneos foram analisados, os índices de TIMI-flow final: (3) e de MGB final: (3) eram 78% e 58%,

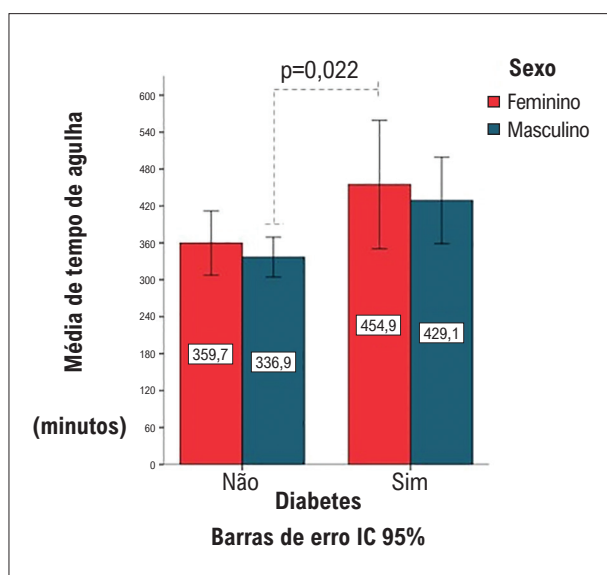


Figura 1 – Métricas de tempo relacionadas a sexo e presença ou ausência de diabetes. Nota. Tempo dor-agulha expresso como média (minutos). * P-valor significativo ao se comparar homens não diabéticos com mulheres diabéticas.

respectivamente, com um alto nível de confiabilidade. O α de Crombach = 0,88.

Desfechos associados a complicações no laboratório de hemodinâmica e pelo evento índice

A duração média da internação hospitalar foi de $2,0 \pm 1,3$ dias, da admissão no hospital terciário até a alta ou transferência para um hospital de contrarreferência para continuar o tratamento. Um período de internação mais longo foi observado no grupo dos idosos: [1,9 dias (não idosos) vs. 2,3 dias (idosos), $p=0,004$] e notadamente no grupo de pacientes que precisaram receber transfusões de material sanguíneo devido a sangramento: [1,9 dias (sem sangramento) vs. 3,4 dias (sangramento importante), $p=0,004$].

O presente estudo registrou a frequência das complicações durante o procedimento angiográfico, bem como aqueles observados durante o período de hospitalização. Essas complicações incluíram eventos importantes, tais como dissecação ou ruptura da coronária, entre outros, como complicações clínicas, arritmias e sangramento no local na incisão. Embora infrequentes, sangramentos importantes eram independentemente associados à mortalidade hospitalar. Índices de sangramento mais altos foram observados no grupo dos idosos: [RC: 1,86; IC 95% (1,04-3,16), $p=0,023$].

Preditores e variáveis associadas às taxas de mortalidade

A taxa de mortalidade hospitalar era 5,6%, com 128 mortes, das quais 23 (17,9%) ocorreram no laboratório de hemodinâmica, com instabilidade elétrica ou complicações mecânicas sendo as causas mais prevalentes, e com uma incidência mais alta ocorrendo no grupo de resgate (11,5% vs. 2,4%). Em relação às características epidemiológicas

e fatores de risco, uma distribuição similar das variáveis analisadas foi observada em pacientes sobreviventes, em comparação com o que morreram durante o período de internação, exceto pelo escore GRACE, que apresentou valores mais altos nos pacientes que morreram [134 (115-157) vs. 202 (155-233), $p<0,001$]. O escore GRACE (escore mediano 136) apresentou boa sensibilidade mais especificidade baixa [sensibilidade: 0,86%; especificidade: 0,53%]. O escore de previsão TIMI-Risk (escore mediano 3) apresentou os seguintes resultados: sensibilidade: 0,87%; especificidade: 0,57% (Tabela 4).

A classificação funcional KK demonstrou bom desempenho na previsão da mortalidade hospitalar: AUC: [0,77 IC 95% (0,73-0,81), $p<0,001$] no grupo com um escore $\geq II$, demonstrando melhor precisão que os escores angiográficos de reperfusão: TIMI-Flow (3) e MBG (3), AUC: [0,69; IC 95% (0,64-0,75), $p<0,001$], bem como um melhor desempenho quando os pacientes foram estratificados de acordo com a fração de ejeção ventricular esquerda, AUC: [0,52; 95% CI (0,47-0,58), $p=0,34$].

Nosso estudo teve o cuidado de avaliar o desempenho dos escores de previsão: TIMI-Risk, AUC: [0,79; IC 95% (0,75-0,84)], $p<0,001$; GRACE, AUC: [0,82; IC 95% (0,78-0,86), $p<0,001$]; AUC de Killip-Kimball AUC: [0,82; IC 95% (0,78-0,87), $p<0,001$], (Figura 2). Para as categorias de Killip-Kimball, os seguintes escores foram obtidos: razão de probabilidade positiva: 3,76; razão de probabilidade negativa: 0,33; e RCD (Razão de chance diagnóstica: 11,39 para os índices de previsão de mortalidade hospitalar, definidos como a probabilidade dos pacientes na classe funcional $\geq II$ (II, III, IV) que morreram, em relação à probabilidade dos pacientes do grupo funcional $\geq II$ que sobreviveram).

Em um modelo de regressão logística com análises de covariância, obesidade, sexo feminino, pacientes com diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, acidente vascular cerebral prévio e a idade estavam associados aos índices mais altos de eventos fatais (Figura 3). O ajuste do modelo apresentou um bom desempenho preditivo.

Discussão

Mesmo com a existência de várias terapias eficazes, as informações qualitativas ainda não estão disponíveis para estratificação, especialmente na estratégia fármaco-invasiva, em que a avaliação de saúde inicial parece estar proximamente relacionada ao prognóstico. Há muitas abordagens para a estratificação de risco. Algumas são muito complexas e caras, mas procedimentos simples também podem ser eficazes. Sob essa perspectiva, o presente estudo tentou oferecer dados epidemiológicos sobre as várias formas de sintomas isquêmicos agudos, bem como demonstrar a aplicabilidade de alguns escores de previsão em pacientes que receberam cuidados médicos principalmente nas unidades de saúde básica, e foram encaminhados a um hospital universitário terciário para estudos angiográficos e procedimentos invasivos.

Nem todas as síndromes coronárias agudas apresentam sinais ou sintomas clássicos, tais como dor pré-cordial ou retroesternal típica, o que atrasa o diagnóstico e as abordagens terapêuticas

Artigo Original

Tabela 4 – Variáveis clínicas e epidemiológicas entre os grupos de “sobreviventes” e “mortes”

	Grupo de sobreviventes	Grupo de mortes	p-valor
Variáveis	2162 (94,4%)	128 (5,6%)	
Epidemiológicas			
Idade, anos:	58 (50-66)	56 (48-65)	0,047
Sexo masculino:	Homens: 71,1%	Homens: 53,2%	0,02
Escores de risco			
Killip-Kimball, (%)	Killip-Kimball – I: 75,6%	Killip-Kimball – I: 20,6%	0,09
	Killip-Kimball – II: 16,4%	Killip-Kimball – II: 7,9%	0,42
	Killip-Kimball – III: 2,2%	Killip-Kimball – III: 4,8%	0,96
	Killip-Kimball – IV: 5,7%	Killip-Kimball – IV: 66,5%	0,08
TIMI-Risk:	3 (2-5)	6 (5-8,2)	0,26
Escore GRACE:	134 (115-157)	202 (155-233)	p <0,001
Variáveis de ECG			
Parede do ECG	parede anterior	parede anterior	0,68
	parede inferior	parede inferior	0,58
	parede lateral	parede lateral	0,45
Variáveis hemodinâmicas			
Artéria relacionada ao infarto	ADA: 45,5%	ADA: 38,9%	0,84
	ACD: 32,5%	ACD: 36,5%	
	ACX: 6%	ACX: 10,3%	
	Outros: 22,4%	Outros: 14,3%	
†Fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE):	50 (40-59)	49 (40-60)	0,17
TIMI-flow inicial	TIMI-0: 19,6%	TIMI-0: 36,8%	0,97
	TIMI-1: 3,3%	TIMI-1: 11,3%	
	TIMI-2: 15,4%	TIMI-2: 17%	
	TIMI-3: 61,7%	TIMI-3: 34,9%	
TIMI-flow final	TIMI-0: 4,6%	TIMI-0: 19,8%	0,10
	TIMI-1: 1,2%	TIMI-1: 4,7%	
	TIMI-2: 14,1%	TIMI-2: 24,5%	
	TIMI-3: 80,1%	TIMI-3: 50,9%	
Grau Blush miocárdico inicial:	Blush-0: 40,8%	Blush-0: 71,7%	0,77
	Blush-1: 3,8%	Blush-1: 2,8%	
	Blush-2: 2,6%	Blush-2: 1,9%	
	Blush-3: 52,8%	Blush-3: 23,6%	
Grau Blush miocárdico final:	Blush-0: 24,7%	Blush-0: 61%	0,39
	Blush-1: 8,8%	Blush-1: 9,5%	
	Blush-2: 6,1%	Blush-2: 5,7%	
	Blush-3: 60,4%	Blush-3: 23,8%	
Variáveis laboratoriais			
Troponina inicial (na linha de base)	2704 (618-7889)	3413 (280-11506)	0,83
Troponina máxima:	4820 (1661-9796)	7925 (1145-1774)	0,80
†TFGe, (MDRD):	86 (67-107)	91 (66-111)	0,62
Hemoglobina:	14,5 (13,3-15,7)	13,7 (12,5-15,1)	0,05
Hematócitos:	42,9 (39,6-46,2)	41 (37,9-45,5)	0,14

Tempos pivotais

Tempo dor-agulha, (min):	220 (140-345)	245 (150-516)	0,08
Tempo porta-agulha, (min):	75 (45-135)	78,5 (45-163,7)	0,12
‡Tempo lise-cateterismo, (horas):	11 (5-22)	11 (5-21,7)	0,43

Notas: Dados são expressos como mediana (md) e faixa interquartil (FIQ), e variáveis categóricas foram expressas como frequência (%). O teste χ^2 (qui-quadrado) foi usado para as amostras independentes. TFG: Taxa de filtração glomerular estimada por Modificação da dieta em doença renal (MDRD). ‡FEVE: Fração de ejeção ventricular esquerda. ‡Lise-CATE (fibrinólise-cateterismo); ECG: eletrocardiograma. Negrito indica significância estatística.

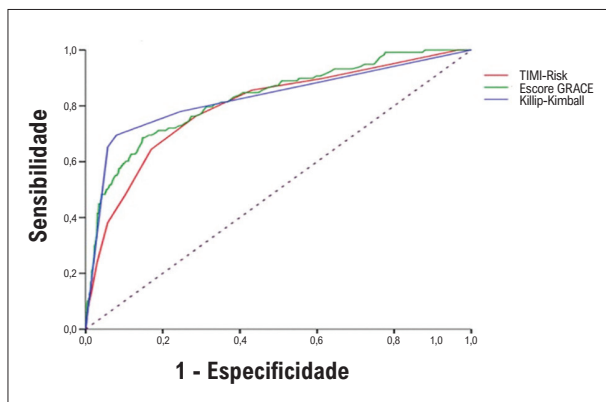


Figura 2 – Escores de previsão para mortalidade hospitalar. Nota. Estatísticas C, ROC e AUC. TIMI-Risk, AUC: [0,79; IC 95% (0,75-0,84), $p < 0,001$]; Escore GRACE, AUC: [0,82; IC 95% (0,78-0,86), $p < 0,001$]; Killip-Kimball, AUC: [0,82; IC 95% (0,78-0,87), $p < 0,001$].

e afeta o prognóstico. Portanto, há grande interesse nos principais determinantes de mortalidade e complicações de curto prazo após um infarto agudo do miocárdio.¹¹ Nos últimos anos, grandes avanços no diagnóstico e no tratamento contribuíram para a redução da mortalidade devido a doença cardíaca coronária. Na verdade, foram feitos esforços para se alcançar a prevenção primária mais ativa, com um controle melhor dos fatores de risco, e recursos farmacológicos. Entretanto, a prevenção e o tratamento de doenças cardiovasculares precisam estar amplamente disponíveis e aplicados sem distinção.

Apresentação clínica e eventos em subgrupos

Há evidências de diferenças entre os sexos na aplicação dos avanços tecnológicos.¹²⁻¹⁵ Em nossa análise, os sintomas referidos como dispneia e episódios sincopais foram significativamente mais prevalentes em mulheres, e eram particularmente relevantes para esse grupo, apresentando taxas de mortalidade mais altas. Vários mecanismos multifatoriais foram propostos para a maior mortalidade cardíaca entre mulheres. As explicações geralmente incluem um diâmetro menor da coronária em mulheres, fluxo colateral baixo, predisposição a erosão de placas e embolização distal, e outras características fenotípicas de placas ateroscleróticas.¹⁶⁻¹⁸ As mulheres geralmente apresentam eventos aproximadamente uma década depois dos homens, especialmente na pós-menopausa, possivelmente devido à diminuição do estrogênio e à perda de efeitos protetivos, com a consequente piora dos fatores de risco, ganho de peso, e resistência à insulina.¹⁹⁻²¹

Em nossa coorte, a demora em reconhecer os sintomas, possivelmente devido a sua aparência atípica, teve um impacto em métricas temporais para trombolise, tais como os registrados nos grupos de mulheres e diabéticos.

Diabetes é um fator de risco potencial em mulheres. Uma meta-análise para estimar o risco relativo de doença cardíaca coronária fatal associada ao diabetes, envolvendo aproximadamente 450.000 pacientes, revelou um risco relativo 50% mais alto nas mulheres.²² O risco coronário mais alto associado ao diabetes em mulheres pode refletir um viés de tratamento favorável aos homens. Estudos mostram que homens com diabetes ou doença cardiovascular estabelecida têm maior probabilidade de receber tratamento com antiagregantes plaquetários, estatinas ou medicamentos anti-hipertensivos que as mulheres.^{23,24} Além disso, há relatórios de má adesão às recomendações de diretrizes entre as mulheres, tais como um tempo mais longo entre a chegada no hospital e a colocação do balão.²⁵⁻²⁸ Também observou-se que os homens receberam a terapia fibrinolítica mais cedo, possivelmente devido à apresentação mais clara de sintomas isquêmicos.

A aparência clínica, definida acima como dispneia, era mais prevalente em pacientes com infartos anteriores, possivelmente devido a comprometimento miocárdico adicional. O relato de dispneia também foi feito por pacientes com diabetes. Isso pode ter tido um impacto significativo na taxa de mortalidade devido à ausência de sintomas típicos ou sinais de alerta.

Escores de risco

Embora não exista um modelo de estratificação ideal, ele deve conter as seguintes características: facilidade de implementação, objetividade, precisão e uso disseminado. Killip-Kimball, um método de classificação funcional aplicado durante a primeira consulta médica, foi um preditor importante de desfechos fatais durante o período de internação hospitalar, com um bom valor preditivo negativo. O índice de gravidade da insuficiência cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio foi proposto por Thomas Killip e John Kimball numa tentativa de medir o risco de eventos hospitalares e possível benefício da gestão específica do tratamento médico oferecido em unidades de tratamento coronário. Nossa análise destaca o uso clínico de um exame físico como uma ferramenta simples, sem requisitos tecnológicos sofisticados para identificar os sinais de insuficiência cardíaca na admissão hospitalar, que desempenhou um papel prognóstico relevante nas taxas de mortalidade durante a internação, uma vez que as proporções de mortes e na distribuição de dados de sobrevida foram significativamente diferentes dentro da classe >I de Killip-Kimball.

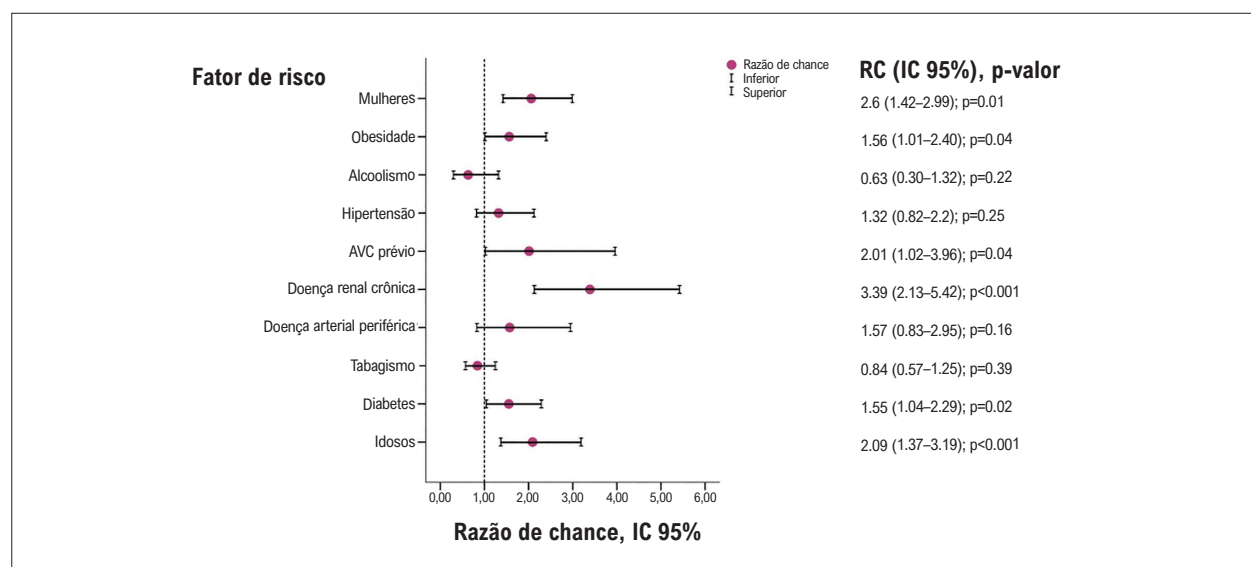


Figura 3 – Preditores de mortalidade hospitalar. Nota. Variáveis de previsão em um modelo de regressão logística binária, com RC-IC 95%, e p-valor.

Taxas de mortalidade hospitalar

A taxa de mortalidade, incluindo eventos durante o procedimento angiográfico e os relacionados ao evento índice, estava associada a complicações mecânicas e distúrbios elétricos graves e irreversíveis. Relatou-se que a demora no tempo de recanalização está associada a um comprometimento maior da função ventricular, distúrbios de microcirculação e taxas de mortalidade mais altas.²⁹ É interessante notar que nosso estudo não identificou associação entre as taxas de mortalidade entre pacientes no grupo com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) mais baixa nem com os escores angiográficos. De fato, a lesão culpada totalmente ocluída (TIMI-flow-0) não demonstrou estar associada às maiores taxas de mortalidade hospitalar após o IAMCSST tratado com TNK, em comparação com aqueles que apresentavam TIMI-flow ≥ 1 . Além disso, as arritmias ventriculares malignas podem aparecer mais cedo nos processos isquêmicos e continuar a ser uma causa esperada de morte em infartos do miocárdio.^{30,31} Em nossa coorte, as taxas de mortalidade hospitalar foram mais altas entre os pacientes que apresentaram arritmias ventriculares malignas do que os pacientes que não apresentaram arritmias ventriculares, definidas como taquicardia ou fibrilação. Entretanto, devido à característica observacional de nosso estudo, várias dificuldades foram encontradas na caracterização das arritmias ventriculares, especialmente no período pós-angioplastia, já que a ocorrência desses eventos foi era difícil de prever. Portanto, pode-se especular que distúrbios elétricos graves podem ser um marcador forte de desfechos hospitalares, apesar do sucesso da intervenção coronária percutânea e seus respectivos escores angiográficos, e também podem não estar correlacionados a FEVE. Presume-se que esse seja um marcador melhor quando aplicado a desfechos medidos no médio e no longo prazo.

Alguns subgrupos de interesse especial foram examinados em sua associação com taxas de mortalidade, tais como o

grupo das mulheres, os pacientes obesos, os diabéticos e os idosos. Nesse sentido, após o infarto do miocárdio, as mulheres parecem estar em maior risco de um novo infarto e morte, o que pode ser parcialmente explicado pela idade mais avançada, como observado em nosso estudo.

Em contraste, a doença renal crônica (DRC) representa um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença cardíaca isquêmica, aumentando a mortalidade com o avanço do comprometimento renal. Lesões renais prévias ou resultantes do infarto estão associadas a desfechos piores.^{32,33} É provável que haja uma relação recíproca entre o processo aterosclerótico coronário e a função renal, e a presença de doença coronária esteja associada a uma piora da função renal. DRC e doença cardiovascular estão intimamente relacionadas, e a presença de uma condição sinergicamente afeta o prognóstico da outra.³⁴ Nossos dados expressam as taxas de mortalidade mais altas para esses pacientes.

Pacientes que sofreram um acidente vascular cerebral prévio também apresentaram taxas mais altas de eventos fatais, destacando a necessidade de prevenção e tratamento adequado para esse subgrupo.^{35,36} O mesmo conceito pode ser aplicável aos idosos, possivelmente devido a maior fragilidade biológica nesse grupo. Os mecanismos para essa relação parecem ser múltiplos, envolvendo características anatômicas, bioquímicas e imunológicas, ou mesmo a exposição mais longa a fatores de risco clássicos. Outro achado em nossa coorte foi a taxa de mortalidade mais alta nos pacientes com diabetes mellitus, o que está de acordo com estudos prévios.³⁷⁻³⁹ O diabetes mellitus frequentemente está associado a múltiplos mecanismos de doença cardiovascular, tais como obesidade, hipertensão, insuficiência renal, inflamação subclínica, disfunção endotelial e comprometimento microvascular. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nos escores angiográficos de perfusão MBG ou TIMI-flow na comparação de grupos de pacientes com e sem diabetes.

Pontos fortes e limitações

O presente estudo tem limitações. Primeiramente, foi um estudo observacional, com correção de fatores de confusão medidos ou conhecidos. Portanto, não podemos concluir que as associações observadas são causais. Além disso, nossos registros incluem apenas pacientes que foram submetidos a intervenção fármaco-invasiva, desconsiderando aqueles que foram encaminhados para tratamento percutâneo primário ou que tinham contraindicações formais para fibrinólise. Considerando que o estudo foi realizado em um único centro universitário, esses padrões de prática e resultados devem ser interpretados com cuidado. Outra limitação de nosso estudo foi a análise dos desfechos apenas para o período de internação hospitalar. Em um sentido importante, nossa validação interna indicou que o ajuste do modelo era bom e os modelos de previsão diagnóstica tiveram um bom desempenho para fazer a previsão do prognóstico independentemente.

Conclusões

Nossos dados revelaram taxas de mortalidade hospitalar mais altas em mulheres, em pacientes com diabetes mellitus, obesidade, DRC e acidentes vasculares prévios, bem como em idosos. A disparidade relacionada a sexo persiste nas mulheres, com demoras no reconhecimento dos sintomas de isquemia, e o início imediato de terapia fibrinolítica, levando a piores resultados clínicos. A aplicabilidade do escore de Killip-Kimball para prever eventos fatais com precisão deve ser destacada, independentemente da apresentação clínica do evento isquêmico agudo, medido na primeira consulta médica, especialmente na estratégia fármaco-invasiva.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bianco HT, Gonçalves Jr. I, Stefanini E, Fonseca FAH; Obtenção de dados: Bianco HT,

Alves CMR, Barbosa AHP, Gonçalves Jr. I, Aguirre AC, Moraes PIM, Pova FF, Stefanini E, Caixeta AM, Bacchin AS, Moisés VA, Fonseca FAH; Análise e interpretação dos dados: Bianco HT, Pova R, Izar MC, Alves CMR, Barbosa AHP, Moraes PIM, Almeida D, Pova FF, Bacchin AS, Fonseca FAH; Análise estatística: Bianco HT, Pova R, Izar MC, Luna Filho B, Moreira FT, Caixeta AM; Redação do manuscrito: Bianco HT, Bombig MTN, Aguirre AC, Moreira FT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bianco HT, Pova R, Izar MC, Barbosa AHP, Bombig MTN, Luna Filho B, Almeida D, Stefanini E, Caixeta AM, Moisés VA, Fonseca FAH.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo sob o número de protocolo CAAE: 38692514.1.1001.5505. 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

- Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: Novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1268-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehv592.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Yves Lambert Y, et al, for the STREAM Investigative Team Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87. doi: 10.1056/NEJMoa1301092.
- Piackova E, Jäger B, Farhan S, Christ G, Schreiber W, Weidinger F, et al. Vienna STEMI Registry Group. Gender differences in short- and long-term mortality in the Vienna STEMI registry. *Int J Cardiol*. 2017;244:303-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.068.
- Kereiakes DJ, Weaver WD, Anderson JL, Feldman T, Gibler B, Aufderheide T, et al. Time delays in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction: a tale of eight cities. Report from the prehospital study group and the Cincinnati Heart Project. *Am Heart J*. 1990;120(4):773-80. doi: 10.1016/0002-8703(90)90192-z.
- Ibanez B, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, et al. 2017 ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. a two years experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64. doi: 10.1016/0002-9149(67)90023-9.
- Morrow DA, Elliott M, Antman AC, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7. doi: 10.1161/01.cir.102.17.2031.
- Granger CB, Robert J, Goldberg RJ, Dabbous O, Karen S, Pieper KS, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
- Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, J Dalen, et al. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, Phase I findings, TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1985;312(4):932-6. doi: 10.1161/01.cir.76.1.142.
- Henriques JPS, Zijlstra F, van Hof AW, Menko-Jan de Boer, Dambrink JHE, Jan-Henk E, et al. Angiographic Assessment of Reperfusion in Acute Myocardial Infarction by Myocardial Blush Grade. *Circulation*. 2003;107(16):2115-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000065221.06430.ED.

Artigo Original

11. Ting HH, Bradley EH, Wang Mr Y, Lichtman JH, Nallamothu BK, Sullivan MD., et al. Factors Associated With Longer Time From Symptom Onset to Hospital Presentation for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2008;168(9):959–68. doi: 10.1001/archinte.168.9.959.
12. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *Am J Cardiol.* 2015;115(3):303–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.001
13. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation* 2015;131(15):1324–32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012293.
14. Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, Fitchett D, Langer A, Manfrini O, et al. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J* 2011;11:1337–44. doi: 10.1093/eurheartj/ehr027.
15. Hani Jneid, Gregg C Fonarow, Christopher P Cannon, Adrian F Hernandez, Igor F Palacios, Andrew O MareeJneid H, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118(25):2803–10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789800.
16. Lawesson SS, Alfredsson J, Mats F, Swahn E. Time trends in STEMI—improved treatment and outcome but still a gender gap: a prospective observational cohort study from the SWEDEHEART register. *BMJ Open* 2012;2(2):e000726. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000726
17. Stuart E, Sheifer MR, Canos KP, Weinfurt Uk, Umesh K, Farrell A, et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound. *Am Heart J.* 2000;139(4):649–53. doi: 10.1016/s0002-8703(00)90043-7.
18. Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, Baglini R, Amoroso G, Merelli A, et al. Coronary angioplasty in women: risk factors and sex-related differences in coronary anatomy evaluated with intravascular ultrasonography. *Ital Heart J* 2002;Suppl.;3(1):71–7. PMID: 11899576
19. Ketepe-Arachi T, Sharma S. Cardiovascular Disease in Women: Understanding Symptoms and Risk Factors. *Eur Cardiol.* 2017;12(1):10–3. doi: 10.15420/ecr.2016:32:1.
20. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson J, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243–62. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.
21. de Boer SPM, Roos-Hesselink J, van Leeuwen MAH, Lenzen MJ, van Geuns RJ, Regar E, et al. Excess mortality in women compared to men after PCI in STEMI: an analysis of 11,931 patients during 2000–2009. *Int J Cardiol.* 2014 20;176(2):456–63. PMID: 25127966
22. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332(7533):73–8. doi:10.1136/bmj.38678.389583.7C.
23. Tonstad S, Rosvold EO, Furu K, Skurtveit S. Undertreatment and overtreatment with statins: the Oslo Health Study 2000–2001. *J Intern Med.* 2004;255(4):494–502. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01315.x
24. Cull CA, Neil HA, Holman RR. Changing aspirin use in patients with type 2 diabetes in the UKPDS. *Diab Med.* 2004;21(12):1368–71. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01328.x.
25. Duncan J Campbell, Jithendra B Somaratne, Alicia J Jenkins, David L Prior, Michael Yui, James F Kenny, et al. Differences in Myocardial Structure and Coronary Microvasculature Between Men and Women With Coronary Artery Disease. *Hypertension* 2011;57(2):186–192. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165043.
26. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Gabriel P. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation.* 2007;115(7):833–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664979.
27. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2705–18. doi: 10.1056/NEJMoa0808276.
28. Mega JL, Morrow DA, Ostör E, Dorobantu M, Qin J, Antman EM, Braunwald E. Outcomes and optimal antithrombotic therapy in women undergoing fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115(22):2822e8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679548.
29. Kereiakes DJ, Weaver WD, Anderson JL, Feldman T, Gibler B, Aufderheide T, et al. Time delays in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction: a tale of eight cities. Report from the prehospital study group and the Cincinnati Heart Project. *Am Heart J.* 1990;120(4):773–80. doi: 10.1016/0002-8703(90)90192-z.
30. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J.* 2006;151(4):806–12. doi: 10.1016/j.ahj.2005.05.015.
31. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J.* 2006;27(14):1706–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehl100.
32. Amin AP, Spertus JA, Reid KJ, Lan X, Buchanan DM, Decker C, et al. The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. *Am Heart J.* 2010;160(6):1065–71. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.007.
33. Joachim H Ix, Shlipak MG, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(12):3233–9. doi: 10.1097/01.asn.0000095642.25603.7a.
34. Turak O, Afsar B, Siritopol D, Yayla C, Oksu F, Cagli K, et al. Severity of coronary artery disease is an independent risk factor for decline in kidney function. *Eur J Intern Med.* 2016;33:93–7. doi: 10.1016/j.ejim.2016.06.031.
35. Vernino S, Brown Jr RD, Sejvar JJR, Petty GW, O'Fallon M. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke* 2003;34(8):1828–32. doi: 10.1161/01.STR.0000080534.98416.A0.
36. Dhamoon MS, Tai W, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL, et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2007;38(6):1752–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480988.
37. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction: the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care.* 1998;21(1):69–75. PMID: 9538972
38. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2901–7. doi: 10.2337/diacare.28.12.2901.



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

Estratégia Farmacoinvasiva no Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST no Brasil: Sexo Feminino como Fator Prognóstico

Pharmacoinvasive Strategy in ST-Elevation Myocardial Infarction in Brazil: Female Sex as a Prognostic Factor

Fernando Cesena¹ 

Cenocor,¹ Guarulhos, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Estratégia Fármaco-Invasiva no Infarto do Miocárdio: Análise Descritiva, Apresentação de Sintomas Isquêmicos e Preditores de Mortalidade*

A intervenção coronária percutânea primária (ICP) é a terapia recomendada em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST). Em locais sem capacidade imediata de ICP ou na presença de uma demora antecipada da apresentação hospitalar à ICP primária > 120 minutos, a fibrinólise é indicada. Nesses casos, a angiografia invasiva e a ICP 3 a 24 horas após a fibrinólise podem melhorar o prognóstico e são recomendadas como classe 2a pela recente Diretriz para Revascularização da Artéria Coronária do ACC/AHA/SCAI.¹ A justificativa para ICP de rotina precoce após fibrinólise, a chamada estratégia farmacoinvasiva, é que a terapia lítica fornece fluxo sanguíneo adequado (grau TIMI 3) em apenas 50-60% dos casos. A ICP pode então aliviar a estenose residual e restaurar o fluxo normal, o que está relacionado ao benefício da reperfusão em reduzir mortalidade. É importante ressaltar que a angiografia invasiva precoce deve seguir a fibrinólise independentemente da resolução do supradesnível do segmento ST, uma vez que as alterações do eletrocardiograma têm baixa precisão na identificação de reperfusão adequada.²

A recomendação para a estratégia farmacoinvasiva é apoiada por vários ensaios clínicos controlados e randomizados (ECRs) e meta-análises que demonstram benefícios clínicos em relação à terapia padrão anterior.³ Além disso, o estudo STREAM forneceu evidências de que a fibrinólise pré-hospitalar seguida de ICP após 6 a 24 horas é tão eficaz quanto a ICP primária em pacientes com IAMCSST que não podem ser submetidos à ICP primária dentro de 1 hora após o diagnóstico.^{4,5}

Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia publicam um artigo relatando minuciosamente a experiência de um hospital universitário brasileiro com a abordagem farmacoinvasiva no IAMCSST.⁶ Embora este trabalho observacional seja completamente diferente dos ECRs pregressos em relação ao desenho, propósito e população do estudo, é tentador fazer algumas comparações.

A mortalidade intra-hospitalar no estudo brasileiro foi de

5,6%, superior à mortalidade em 30 dias de 3,3% relatada em metanálise de ECRs³ mas não tão superior à mortalidade de 4,6% em 30 dias no braço farmacoinvasivo do estudo STREAM.⁴ Digno de nota, o tempo desde o início dos sintomas até o tratamento fibrinolítico foi maior no estudo brasileiro (mediana de 222 minutos) do que no estudo STREAM (mediana de 100 minutos)⁴ ou nos ECRs da metanálise de Borgia et al.,³ (mediana ou média de 113 a 192 minutos na maioria).³ O tempo da terapia lítica até a cinecoronariografia também foi maior no estudo brasileiro (mediana de 12 horas) do que nos ECRs da metanálise acima (tipicamente <5 horas).³ Por fim, o notável atraso de 71 (intervalo interquartil: 42-135) minutos desde a chegada na unidade de saúde até o início da fibrinólise na experiência brasileira é muito superior aos 20 minutos recomendados pelas diretrizes.⁷ Juntos, esses números fornecem subsídios para identificar alvos de melhoria na qualidade do atendimento de pacientes com IAMCSST no Brasil.

Um destaque do artigo publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia refere-se às diferenças sexuais no tratamento e prognóstico no cenário da estratégia farmacoinvasiva no IAMCSST. Em uma análise multivariada, o sexo feminino permaneceu como fator preditivo de mortalidade intra-hospitalar. Além disso, o estudo mostrou uma alta prevalência de sintomas atípicos e maiores demoras para procurar atendimento médico e iniciar fibrinólise após admissão no centro médico em mulheres,⁶ favorecendo um resultado adverso. Esses resultados estão alinhados com extensa evidência de pior prognóstico após infarto agudo do miocárdio e ICP em mulheres.⁸⁻¹⁰ Além disso, em pacientes internados por IAMCSST em hospitais com capacidade de ICP no estado brasileiro de Sergipe, foram observadas disparidades marcantes entre os sexos em relação à taxa de ICP primária (44% em mulheres e 54,5% em homens) e mortalidade intra-hospitalar (16,1% em mulheres e 6,7% em homens).¹¹ Considerando que a doença isquêmica do coração é a principal causa de morte no Brasil, compreendendo 12% dos eventos fatais em mulheres,^{12,13} esses achados justificam iniciativas como a Carta das Mulheres da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁴ em um movimento para aumentar a conscientização de pacientes e médicos sobre a importância da doença cardiovascular em mulheres. Da mesma forma, a *American Heart Association* lançou recentemente o *Call to Action for Cardiovascular Disease in Women*, com o objetivo de promover a equidade para as mulheres no contexto da saúde cardiovascular.¹⁵

Portanto, vários diagnósticos podem ser extraídos do abrangente artigo sobre a dinâmica da estratégia farmacoinvasiva no IAMCSST em um centro brasileiro. O desafio agora é transformar essa rica informação em melhores cuidados médicos.

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Terapia Trombolítica; Intervenção Coronária Percutânea; Diferenças Sexuais.

Correspondência: Fernando Cesena •

Cenocor - Rua Dr. Ramos de Azevedo, 159, sala 1510. CEP 07012-020, Guarulhos, SP - Brasil
E-mail: cesenaf@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220688>

Referências

1. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>
2. Bianco HT, Povoas R, Izar MC, Luna Filho B, Moreira FT, Stefanini E, et al. Accuracy of Post-thrombolysis ST-segment Reduction as an Adequate Reperfusion Predictor in the Pharmacologic Invasive Approach. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(1):15-25. Doi: 10.36660/abc.20200241.
3. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2156-69. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq204
4. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87. Doi:10.1056/NEJMoa1301092
5. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmacologic-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014;130(14):1139-45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570
6. Bianco HT, Povoas R, Izar MC, Alves CMR, Barbosa AHP, Bombig MTN, et al. Pharmacologic-invasive Strategy in Myocardial Infarction: Descriptive Analysis, Presentation of Ischemic Symptoms and Mortality Predictors. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(5):691-702.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570
8. Guo Y, Yin F, Fan C, Wang Z. Gender difference in clinical outcomes of the patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11644. Doi: 10.1097/MD.00000000000011644
9. van der Meer MG, Nathoe HM, van der Graaf Y, Doevendans PA, Appelman Y. Worse outcome in women with STEMI: a systematic review of prognostic studies. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(2):226-35. DOI: 10.1111/eci.12399
10. Park HW, Han S, Park GM, Ann SH, Suh J, Kim YG, et al. Sex-related impacts on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. *Sci Rep*. 2020;10(1):15262. DOI: 10.1038/s41598-020-72296-w
11. Oliveira JC, Barros MPS, Barreto IDC, Silva Filho RC, Andrade VA, Oliveira AM, et al. Access to Reperfusion Therapy and Mortality in Women with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: VICTIM Register. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):695-703. DOI: 10.36660/abc.20190468
12. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115-373. DOI: 10.36660/abc.20211012
13. Oliveira GMM, Wenger NK. Special Considerations in the Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(2):374-7. DOI: 10.36660/abc.20220028
14. Oliveira GMM, Negri FEFO, Clausell NO, Moreira MDCV, Souza OF, Macedo AVS, et al. Brazilian Society of Cardiology - The Women's Letter. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(6):713-4. Doi:10.5935/abc.20190111
15. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, Fonarow GC, Warner JJ, Alger HM, et al. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(23):e1059-e1071 DOI: 10.1161/CIR.0000000000001071.



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

Ajustando a RFR por Preditores de Discordância, “A RFR Ajustada”: Uma Metodologia Alternativa para Melhorar a Capacidade Diagnóstica dos Índices Coronarianos

Adjusting RFR by Predictors of Disagreement, “The Adjusted RFR”: An Alternative Methodology to Improve the Diagnostic Capacity of Coronary Indices

Diego Fernández-Rodríguez,^{1,2} Juan Casanova-Sandoval,^{1,2} Ignacio Barriuso,^{1,2} Kristian Rivera,^{1,2} Imanol Otaegui,³ Bruno García del Blanco,³ Teresa Gil Jiménez,⁴ Manuel López-Pérez,⁴ Marcos Rodríguez-Esteban,⁵ Francisco Torres-Saura,⁶ Víctor Jiménez Díaz,⁷ Raymundo Ocaranza-Sánchez,⁸ Vicente Peral Disdier,⁹ Guillermo Sánchez Elvira,¹⁰ Fernando Worner^{1,2}

Hospital Universitari Arnau de Vilanova,¹ Lleida – Espanha

Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida),² Lleida – Espanha

Hospital Universitari Vall d’Hebron,³ Barcelona – Espanha

Hospital Universitario Clínico San Cecilio,⁴ Granada – Espanha

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria,⁵ Tenerife – Espanha

Hospital Universitario de Vinalopó,⁶ Elche – Espanha

Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro,⁷ Vigo – Espanha

Hospital Universitario Lucus Augusti,⁸ Lugo – Espanha

Hospital Son Espases,⁹ Palma de Mallorca – Espanha

Complejo Hospitalario de Navarra,¹⁰ Pamplona – Espanha

Resumo

Fundamento: Os limiares de corte para a “relação do ciclo completo de repouso” (RFR) oscilam em diferentes séries, sugerindo que as características da população podem influenciá-los. Da mesma forma, foram documentados preditores de discordância entre a RFR e a reserva de fluxo fracionado (FFR). O Estudo RECOPA, mostrou que a capacidade diagnóstica está reduzida na “zona cinzenta” da RFR, tornando necessária a realização de FFR para descartar ou confirmar isquemia.

Objetivos: Determinar os preditores de discordância, integrar as informações que eles fornecem em um índice clínico-fisiológico: a “RFR Ajustada”, e comparar sua concordância com o FFR.

Métodos: Usando dados do Estudo RECOPA, os preditores de discordância em relação à FFR foram determinados na “zona cinzenta” da RFR (0,86 a 0,92) para construir um índice (“RFR Ajustada”) que pesaria a RFR juntamente com os preditores de discordância e avaliar sua concordância com a FFR.

Resultados: Foram avaliadas 156 lesões em 141 pacientes. Os preditores de discordância foram: doença renal crônica, cardiopatia isquêmica prévia, lesões não envolvendo a artéria descendente anterior esquerda e síndrome coronariana aguda. Embora limitada, a “RFR Ajustada” melhorou a capacidade diagnóstica em comparação com a RFR na “zona cinzenta” (AUC-RFR = 0,651 versus AUC-“RFR Ajustada” = 0,749), mostrando também uma melhora em todos os índices diagnósticos quando foram estabelecidos limiares de corte otimizados (sensibilidade: 59% a 68%; especificidade: 62% a 75%; acurácia diagnóstica: 60% a 71%; razão de verossimilhança positiva: 1,51 a 2,34; razão de verossimilhança negativa: 0,64 a 0,37).

Conclusões: Ajustar a RFR integrando as informações fornecidas pelos preditores de discordância para obter a “RFR Ajustada” melhorou a capacidade diagnóstica em nossa população. Mais estudos são necessários para avaliar se os índices clínico-fisiológicos melhoram a capacidade diagnóstica da RFR ou de outros índices coronarianos.

Palavras-chave: Angina; Reserva de Fluxo Fracionado; Relação do Ciclo Completo de Repouso; Sensibilidade; Especificidade.

Correspondência: Diego Fernández Rodríguez •

Hospital Universitari Arnau de Vilanova / IRB Lleida – Alcalde Rovira Roure 80. 25198. Lleida – Espanha

E-mail: dfernandez.lleida.ics@gencat.cat

Artigo recebido em 20/03/2022, revisado em 25/05/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220176>

Abstract

Background: Cutoff thresholds for the "resting full-cycle ratio" (RFR) oscillate in different series, suggesting that population characteristics may influence them. Likewise, predictors of discordance between the RFR and fractional flow reserve (FFR) have been documented. The RECOPA Study showed that diagnostic capacity is reduced in the RFR "grey zone", requiring the performance of FFR to rule out or confirm ischemia.

Objectives: To determine predictors of discordance, integrate the information they provide in a clinical-physiological index, the "Adjusted RFR", and compare its agreement with the FFR.

Methods: Using data from the RECOPA Study, predictors of discordance with respect to FFR were determined in the RFR "grey zone" (0.86 to 0.92) to construct an index ("Adjusted RFR") that would weigh RFR together with predictors of discordance and evaluate its agreement with FFR.

Results: A total of 156 lesions were evaluated in 141 patients. Predictors of discordance were: chronic kidney disease, previous ischemic heart disease, lesions not involving the anterior descending artery, and acute coronary syndrome. Though limited, the "Adjusted RFR" improved the diagnostic capacity compared to the RFR in the "grey zone" (AUC-RFR = 0.651 versus AUC-"Adjusted RFR" = 0.749), also showing an improvement in all diagnostic indices when optimal cutoff thresholds were established (sensitivity: 59% to 68%; specificity: 62% to 75%; diagnostic accuracy: 60% to 71%; positive likelihood ratio: 1.51 to 2.34; negative likelihood ratio: 0.64 to 0.37).

Conclusions: Adjusting the RFR by integrating the information provided by predictors of discordance to obtain the "Adjusted RFR" improved the diagnostic capacity in our population. Further studies are required to evaluate whether clinical-physiological indices improve the diagnostic capacity of RFR or other coronary indices.

Keywords: Angina; Fractional flow reserve; Resting full-cycle ratio; Sensitivity; Specificity.

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

Introdução

Os índices da fisiologia coronária são uma ferramenta essencial na tomada de decisão relacionados a pacientes com doença isquêmica do coração.^{1,2} Na prática clínica, são utilizados de forma dicotômica para determinar o significado funcional das lesões coronárias.^{3,4} No entanto, a escolha dos limiares de corte usando a análise da curva característica de operação do receptor (ROC) significa que alterações mínimas no limiar de corte podem levar a alterações relevantes na sensibilidade e especificidade.⁵⁻⁷ Além disso, os limiares de corte otimizados variam entre séries, sugerindo que a heterogeneidade das populações estudadas pode influenciar a capacidade diagnóstica desses índices.⁵⁻⁷

O conceito de "zona cinzenta" na reserva de fluxo coronariano ou reserva de fluxo fracionado (FFR)^{8,9} refere-se a uma faixa de valores próximos ao limiar de corte cujos extremos têm altos valores preditivos para confirmar ou descartar isquemia. Esse conceito também tem sido estudado com índices de repouso não hiperêmicos.^{10,11} O estudo de Casanova-Sandoval et al.¹¹ foi um estudo de validação da "relação do ciclo completo de repouso" (RFR) contra a FFR na "vida real" que também avaliou a utilidade de uma estratégia híbrida de RFR e FFR para a avaliação funcional de estenoses na "zona cinzenta".¹¹

Por outro lado, existe um interesse crescente em determinar os preditores de discordância entre índices de repouso não hiperêmicos e FFR. Estudos recentes^{12,13} identificaram alguns deles para a RFR. No entanto, até onde sabemos, as informações desses preditores não têm sido utilizadas para melhorar a capacidade diagnóstica dos índices coronarianos em geral ou dos índices de repouso não hiperêmicos em particular.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi o de determinar preditores de discordância entre RFR e FFR e integrar essas informações para construir um índice modificado de RFR, a "RFR Ajustada", que permite melhorar a capacidade diagnóstica em relação à RFR na "zona cinzenta".

Materiais e métodos

População do estudo

A população deste estudo foi selecionada usando dados do Casanova-Sandoval et al., cujos detalhes e resultados já foram publicados.¹¹ Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de cada local, atendendo aos requisitos e às normas da Declaração de Helsinque e suas alterações posteriores, bem como aos regulamentos de proteção de dados aplicáveis.

Resumidamente, o estudo de Casanova-Sandoval et al.¹¹ foi um estudo de validação de RFR versus FFR na prática padrão, onde 380 lesões coronárias em 311 pacientes foram avaliadas funcionalmente por pressão, obtendo valores de RFR e FFR. Os limiares para detecção de isquemia foram $RFR \leq 0,89$ e $FFR \leq 0,80$, com níveis de correlação ($R^2 = 0,81$; $p < 0,001$), sensibilidade (76%) e especificidade (80%), semelhantes aos relatados por outros estudos da "vida real". Porém, sua aplicação na população do estudo apresentou valores preditivos limitados (valor preditivo positivo [VPP] = 68%; valor preditivo negativo [VPN] = 80%). Assim, foi determinada uma "zona cinzenta" (RFR de 0,86 a 0,92) para avaliar o impacto funcional das estenoses usando ambas as técnicas (estratégia híbrida RFR-FFR), possibilitando a obtenção de altos valores preditivos (VPP = 91%; VPN = 92%) e a redução da administração de vasodilatadores em 58%.

Uma vez que os valores extremos da RFR permitem obter uma concordância muito alta, concentrando a discrepância entre ambas as técnicas na "zona cinzenta", foram selecionadas apenas lesões com RFR de 0,86 a 0,92, incluindo um total de 156 lesões, correspondendo a 141 pacientes.

Determinação dos Preditores de Discordância e Estabelecimento da "RFR Ajustada"

A RFR¹⁴ é um índice de repouso não hiperêmico que avalia a significância hemodinâmica das estenoses coronarianas, identificando a relação mínima entre a pressão coronária distal à estenose (Pd) e a pressão aórtica (Pa) ao

longo do ciclo cardíaco. O limiar de corte de $RFR \leq 0,89$ é considerado o mais adequado para determinar a presença de isquemia, apesar das variações nos limiares de corte otimizados relatadas nas diferentes séries¹¹⁻¹⁷. Na tentativa de afinar a concordância com a FFR na "zona cinzenta" (RFR de 0,86 a 0,92),¹¹ foi realizada uma análise para determinar os preditores de discordância entre as duas técnicas, e as informações fornecidas por elas foram então incluídas na construção de um novo índice: a "RFR Ajustada".

Primeiro, as lesões foram agrupadas em 4 grupos de acordo com o resultado do estudo funcional: RFR -/FFR- (verdadeiro negativo), RFR +/FFR- (falso positivo [FP]), RFR -/FFR+ (falso negativo [FN]) e RFR +/FFR+ (verdadeiro positivo), comparando as características clínicas e angiográficas entre cada grupo. Posteriormente, foram selecionados os grupos com resultados discordantes: RFR +/FFR- (FP) e RFR -/FFR+ (FN); preditores independentes de discordância foram então determinados para cada grupo. Por fim, foi construída a "RFR Ajustada", incluindo a RFR e os preditores de discordância, atribuindo-lhes seus correspondentes coeficientes de ponderação.

Análise estatística

Foram realizadas as análises estatísticas no software SPSS versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA), com valores bicaudais de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significativos. As variáveis categóricas foram apresentadas como números e frequências relativas (porcentagens), e as variáveis contínuas como média (desvio padrão) ou mediana com intervalo ou intervalo interquartil dependendo de sua distribuição. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student para amostras não pareadas e as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Foram usados os testes U de Mann-Whitney para dados não paramétricos.

Para identificar preditores de discordância, tanto para FP quanto para FN, foram utilizados modelos de regressão logística binária, incluindo na análise multivariada final aqueles preditores com valores $\leq 0,10$ na análise univariada. Os resultados foram dados como *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Uma vez obtidos os preditores de discordância, foi construída a "RFR Ajustada" por meio de regressão linear para estabelecer um modelo preditivo de FFR que contempla o valor da RFR e os preditores de discordância, atribuindo-lhes um coeficiente que ponderou sua relevância usando o seguinte algoritmo:

"RFR Ajustada":

$$p(y = FFR) = RFR \text{ Ajustada} = \beta_{cte} + \beta_{RFR} * RFR + \dots + \beta_n * X_n$$

* Os coeficientes ponderados (β) podiam ser positivos ou negativos, dependendo se os preditores eram fatores protetores ou de risco para ser FN ou FP.

Por fim, foram realizadas análises de sensibilidade e especificidade, estimando-se também o limiar de corte otimizado da "RFR Ajustada" para obter um valor de

$FFR \leq 0,80$, usando a análise da curva ROC. Razões de verossimilhança positiva e negativa (LR+ e LR-) também foram calculadas para RFR e "RFR Ajustada", considerando a utilidade do teste da maneira seguinte:¹⁴

– LR+: < 2 (não útil); 2 a 5 (moderado); 5 a 10 (bom); > 10 (excelente).

– LR-: $> 0,5$ (não útil); 0,5 a 0,2 (moderado); 0,2 a 0,1 (bom); $< 0,1$ (excelente).

Resultados

O presente estudo incluiu 141 pacientes, com um total de 156 lesões. Uma única lesão foi investigada na maioria dos pacientes, sendo 4 o número máximo de lesões avaliadas em 1 paciente.

Características clínicas e angiográficas

As características basais por paciente são apresentadas na Tabela 1. A Tabela 2 mostra as características basais por lesão dos 4 grupos de comparação, observando-se que os FPs (RFR +/-) tinham idade mais avançada, com maior prevalência

Tabela 1 – Características basais por paciente

	Pacientes (n=141)
Idade, (anos), média (DP)	65,82 (12,3)
Sexo feminino, n (%)	39 (27,7%)
IMC, (kg/m ²), média (DP)	28,0 (4,8%)
Hipertensão, n (%)	104 (73,8%)
Dislipidemia, n (%)	93 (66%)
Diabetes mellitus, n (%)	50 (35,5%)
Tabagismo atual, n (%)	26 (18,4%)
Cardiopatia isquêmica crônica prévia, n (%)	40 (28,4%)
Doença cerebrovascular, n (%)	13 (9,2%)
Fibrilação atrial, n (%)	15 (10,6%)
Doença vascular periférica, n (%)	13 (9,2%)
DPOC, n (%)	9 (6,4%)
Taxa de filtração glomerular, (mL/min/1,73 m ²), média (DP)	74,0 (31,2)
Doença renal crônica, (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m ²), n (%)	51 (36,7%)
Indicação clínica, n (%)	
– Angina estável	102 (72,3%)
– SCA sem supradesnivelamento do segmento ST: lesão culpada	21 (14,9%)
– SCA sem supradesnivelamento do segmento ST: lesão não-culpada	10 (7,1%)
– SCA com supradesnivelamento do segmento ST: lesão não-culpada	8 (5,7%)
Lesões/paciente, (n), mediana (mínimo-máximo)	1 (1-4)

DP: desvio padrão; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC: índice de massa corporal; SCA: síndrome coronariana aguda.

Tabela 2 – Características basais por lesão

	VN: RFR-/FFR- (n=60)	FP: RFR+/FFR- (n=41)	FN: RFR-/FFR+ (n=21)	VP: RFR+/FFR+ (n=34)	Valor p
Idade, (anos), média (DP)	63,0 (14,0)	71,5 (10,3)	62,1 (8,7)	66,2 (10,9)	0,002
Sexo feminino, n (%)	18 (30,0%)	13 (31,7%)	5 (23,8%)	4 (11,8%)	0,182
IMC, (Kg/m ²), média (DP)	27,8 (4,6)	27,7 (4,8)	29,2 (5,5)	27,8 (4,2)	0,647
Hipertensão, n (%)	43 (71,7%)	30 (73,2%)	18 (85,7%)	24 (70,6%)	0,600
Dislipidemia, n (%)	38 (63,3%)	25 (61,0%)	13 (61,9%)	22 (64,7%)	0,989
Diabetes mellitus, n (%)	20 (33,3%)	18 (43,9%)	4 (19,0%)	14 (41,2%)	0,229
Tabagismo atual, n (%)	14 (23,3%)	3 (7,3%)	9 (42,9%)	7 (20,6%)	0,013
Cardiopatia isquêmica crônica prévia, n (%)	26 (43,3%)	5 (12,2%)	8 (38,1%)	7 (20,6%)	0,004
Doença cerebrovascular, n (%)	5 (8,3%)	5 (12,2%)	2 (9,5%)	2 (5,9%)	0,862
Fibrilação atrial, n (%)	4 (6,7%)	6 (14,6%)	1 (4,8%)	4 (11,8%)	0,468
Doença vascular periférica, n (%)	5 (8,3%)	4 (9,8%)	0 (0%)	6 (17,6%)	0,181
DPOC, n (%)	6 (10,0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (11,8%)	0,061
Taxa de filtração glomerular, (mL/min/1,73 m ²), média (DP)	78,4 (33,0)	57,5 (26,0)	90,1 (20,4)	74,4 (29,5)	< 0,001
Doença renal crônica, (taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m ²), n (%)	19 (31,7%)	26 (63,4%)	2 (9,5%)	9 (26,5%)	< 0,001
Indicação clínica, n (%)					0,012
– Angina estável	46 (76,7%)	33 (80,5%)	9 (42,9%)	24 (70,6%)	
– Síndrome coronariana aguda	14 (23,3%)	8 (19,5%)	12 (57,1%)	10 (29,4%)	

DP: desvio padrão; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FFR: reserva de fluxo fracionado; FN: falso negativo; FP: falso positivo; IMC: índice de massa corporal; RFR: relação do ciclo completo de repouso; VN: verdadeiro negativo; VP: verdadeiro positivo.

de doença renal crônica e maior porcentagem de cardiopatia isquêmica crônica prévia. Em relação aos FNs (RFR-/FFR+), foi encontrada maior prevalência de tabagismo ativo e síndrome coronariana aguda. A Tabela 3 também mostra, por lesão, as características angiográficas e fisiológicas dos grupos de comparação, observando que os FNs (RFR-/FFR+) apresentaram maior porcentagem de lesões não envolvendo a artéria descendente anterior esquerda em comparação a todos os outros grupos. O segmento coronariano especificamente afetado é apresentado no Material Suplementar. Além disso, foi observado um gradiente nos valores de RFR e de Pd/Pa entre os 4 braços de comparação.

Determinação de preditores de discordância

A Tabela 4 mostra os preditores independentes de discordância para FP e FN. Em relação aos FPs (RFR+/FFR-), a doença renal crônica foi identificada como fator de risco independente para discordância (OR 3,224; 1,386 a 7,501; $p = 0,007$). Em contrapartida, a história de cardiopatia isquêmica crônica mostrou-se fator de proteção contra a discordância (OR 0,296; 0,102 a 0,858; $p = 0,025$). Em relação aos FNs (RFR-/FFR+), o contexto clínico de síndrome coronariana aguda (OR 3,687; 1,247 a 10,899; $p = 0,018$) e lesões em local diferente da artéria descendente anterior esquerda (OR 3,529; 1,231 a 10,118; $p = 0,019$) foram, por fim, identificados como fatores de risco independentes para discordância.

Geração da "RFR Ajustada"

Por fim, o valor da RFR e os preditores independentes foram incluídos no modelo para gerar a "RFR Ajustada". O algoritmo com os coeficientes correspondentes a cada preditor é mostrado abaixo:

"RFR Ajustada":

RFR Ajustada = $0,009 + 0,912 \cdot \text{RFR} + 0,023 \cdot \text{DRC} - 0,019 \cdot \text{não DAE} - 0,017 \cdot \text{SCA} - 0,005 \cdot \text{CIC prévia}$

* RFR: "relação do ciclo completo de repouso"; DRC: doença renal crônica (taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m²); não DAE: lesões que não acometem a artéria descendente anterior esquerda; SCA: síndrome coronariana aguda; CIC prévia: histórico de cardiopatia isquêmica crônica.

Este algoritmo mostra que a doença renal crônica (fator de risco para FP) é inserida com sinal positivo. As lesões que não acometem a artéria descendente anterior esquerda e a indicação de síndrome coronariana aguda (ambos fatores de risco para FN), bem como o histórico de cardiopatia isquêmica crônica (fator de proteção para FP), são inseridos com sinal negativo.

Tabela 3 – Características angiográficas e fisiológicas por lesão

	VN: RFR-/FFR- (n=60)	FP: RFR+/FFR- (n=41)	FN: RFR-/FFR+ (n=21)	VP: RFR+/FFR+ (n=34)	Valor p
Administração de adenosina, n (%)					0,343
– Adenosina intravenosa	18 (30,0%)	17 (51,5%)	10 (47,6%)	10 (29,4%)	
– Adenosina intracoronária	42 (70,0%)	24 (58,5%)	11 (52,4%)	24 (70,6%)	
Tamanho do cateter guia, n (%)					0,574
– 5 French	2 (3,3%)	2 (4,9%)	0 (0%)	1 (2,9%)	
– 6 French	58 (96,7%)	39 (95,1%)	21 (100%)	32 (94,1%)	
– 7 French	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,9%)	
Vaso acometido, n (%)					0,019
– DAE	43 (71,7%)	33 (80,5%)	11 (52,4%)	30 (88,2%)	
– Não DAE	17 (28,3%)	8 (19,5%)	10 (47,6%)	4 (11,8%)	
Porcentagem de estenose, (%), média (DP)	57 (11)	57 (10)	61 (10)	61 (9)	0,136
Comprimento do vaso, n (%)					0,716
– <12 mm	30 (50,0%)	17 (41,5%)	11 (52,4%)	13 (38,2%)	
– 12 a 25 mm	23 (38,3%)	20 (48,8%)	9 (42,9%)	14 (44,1%)	
– >25 mm	7 (11,7%)	4 (9,8%)	1 (4,8%)	6 (17,6%)	
Diâmetro do vaso, (mm), média (DP)	3,01 (0,53)	2,89 (0,37)	2,93 (0,53)	2,92 (0,45)	0,636
Índices coronarianos, média (DP)					
– RFR	0,91 (0,01)	0,88 (0,01)	0,91 (0,01)	0,87 (0,01)	<0,001
– Pd/Pa	0,93 (0,02)	0,92 (0,02)	0,92 (0,02)	0,90 (0,03)	<0,001
– FFR	0,86 (0,03)	0,85 (0,03)	0,76 (0,04)	0,76 (0,03)	<0,001

DAE: acometimento da artéria descendente anterior esquerda; DP: desvio padrão; FFR: reserva de fluxo fracionado; FN: falso negativo; FP: falso positivo; não DAE: não acometimento da artéria descendente anterior esquerda; Pd/Pa: relação entre a pressão coronária distal e a pressão aórtica; RFR: relação do ciclo completo de repouso; VN: verdadeiro negativo; VP: verdadeiro positivo.

Tabela 4 – Preditores independentes de discordância

RFR+/FFR- (falsos positivos)							
Análise univariada	OR	IC (95%)	Valor p	Análise multivariada	OR	IC (95%)	Valor p
DRC	4,911	2,298-10,498	<0,001	DRC	3,224	1,386-7,501	0,007
Idade ≥ 75 anos	3,981	1,862-8,511	<0,001	CIC prévia	0,296	0,102-0,858	0,025
Lesões não DAE	0,657	0,274-1,576	0,345				
SCA	0,532	0,224-1,266	0,150				
CIC prévia	0,251	0,091-0,688	0,005				
Tabagismo atual	0,224	0,064-0,688	0,005				
RFR-/FFR+ (falsos negativos)							
Análise univariada	OR	IC (95%)	Valor p	Análise multivariada	OR	IC (95%)	Valor p
SCA	4,292	1,658-11,107	0,002	SCA	3,687	1,247-10,899	0,018
Tabagismo atual	3,469	1,314-9,154	0,009	Lesões não DAE	3,529	1,231-10,118	0,019
Lesões não DAE	3,323	1,285-8,594	0,010				
CIC prévia	1,157	0,603-4,091	0,352				
DRC	0,158	0,035-0,706	0,003				
Idade ≥ 75 anos	0,103	0,013-0,796	0,003				

CIC: cardiopatia isquêmica crônica; DRC: doença renal crônica; FFR: reserva de fluxo fracionado; IC: intervalo de confiança; lesões não DAE: lesões que não acometem a artéria descendente anterior esquerda; OR: odds ratio; RFR: relação do ciclo completo de repouso; SCA: síndrome coronariana aguda.

Análise de sensibilidade e especificidade

A Figura 1 mostra as curvas ROC comparativas para a RFR e a "RFR Ajustada". Observou-se aumento da área sob a curva (AUC) da "RFR Ajustada" em relação à RFR, de 0,651 para 0,749, determinando como limiar de corte otimizado uma "RFR Ajustada" de $\leq 0,8172$ para detectar valores de $\text{FFR} \leq 0,80$. Da mesma forma, a Figura 2 compara as tabelas de contingência de ambos os índices de acordo com os limiares de corte estabelecidos, com melhora na sensibilidade variando de 59% a 68%, especificidade variando de 62% a 75%, acurácia diagnóstica variando de 60% a 71%, VPP variando de 45% a 56% e VPN variando de 74% a 83%. De particular interesse é a melhora nas LR, onde encontramos que, com o novo índice, LR+ aumentou de 1,51 para 2,34 e LR- diminuiu de 0,64 para 0,37. Desta maneira, a "RFR Ajustada" tem utilidade satisfatória em relação à RFR, que não é útil para discriminar pacientes na "zona cinzenta".

Discussão

Os principais achados do estudo foram: a) doença renal crônica, acometimento de outras artérias que não a descendente anterior esquerda, indicação de síndrome coronariana aguda e histórico de cardiopatia isquêmica crônica mostraram-se como preditores independentes de discordância na "zona cinzenta" da RFR em relação à FFR; e b) a modificação da RFR com a inclusão de preditores independentes de discordância ("RFR Ajustada") possibilitou melhorar a capacidade diagnóstica do teste para os valores da "zona cinzenta".

Seleção da população-alvo: Por que a "zona cinzenta"?

Qualquer índice quantitativo contínuo utilizado de forma dicotômica envolve algum grau de incerteza diagnóstica em

valores próximos ao limiar de corte estabelecido.¹⁸ O conceito de "zona cinzenta" para índices da fisiologia coronária surge de estudos de validação da FFR para a detecção de isquemia induzida por estenoses coronarianas epicárdicas.^{8,9,19,20} Este conceito foi subsequentemente estendido a outros índices de repouso não hiperêmicos como o *instantaneous wave-free ratio* e a RFR, mostrando que os valores extremos de índices de repouso não hiperêmicos apresentaram concordância muito alta com a FFR e, em valores próximos ao limiar de corte ("zona cinzenta"), a capacidade diagnóstica diminuiu.^{10,11} Visto que é plausível que os poucos resultados discordantes entre RFR e FFR em caso de valores extremos de RFR estejam relacionados principalmente a erros na técnica de medição, optou-se por restringir a determinação dos preditores de discordância à "zona cinzenta" da RFR.

Além disso, é relevante a proporção de pacientes avaliados por estudo fisiológico invasivo que se encontram na "zona cinzenta", mostrando nos dados de RFR e *instantaneous wave-free ratio* que esta proporção de pacientes pode ultrapassar 40%.^{10,11} Portanto, consideramos essencial o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas que possibilitem refinar o diagnóstico de índices de repouso não hiperêmicos e eventualmente outros índices fisiológicos invasivos, seja de circulação epicárdica ou microcirculação coronariana, para essa faixa de valores.

Avaliação dos preditores de discordância: O território coronariano acometido prediz falsos positivos ou falsos negativos?

Considerando o tamanho limitado da amostra e a heterogeneidade das populações de estudo avaliadas pelos preditores de discordância entre RFR e FFR, é razoável que não sejam observados exatamente os mesmos preditores.^{12,13} Nossos achados mostram resultados semelhantes aos já relatados por Goto et al.¹² e Kato et al.¹³ em relação à doença renal crônica como fator de risco para FP. Também encontramos síndrome coronariana aguda como fator de risco para FN e histórico de cardiopatia isquêmica crônica como fator protetor contra FP e não encontramos doença arterial periférica, sexo ou dimensões corporais, avaliadas como área de superfície corporal ou como índice de massa corporal, em nosso caso, como preditores de discordância, como foi o caso em estudos anteriores.

No entanto, um dos achados mais marcantes de ambos os estudos anteriores foi o de que as lesões da artéria descendente anterior esquerda comportaram-se como fator de risco para FP.^{12,13} Especificamente, o estudo de Kato et al.¹³ verificou que lesões que não acometiam a artéria descendente anterior esquerda se comportaram como fator de risco para FN, de forma semelhante aos nossos resultados. No presente estudo, no caso de variáveis complementares (por exemplo, presença ou ausência de doença renal crônica), optamos por avaliar o comportamento da variável menos comum como preditor de discordância. Considerando essa abordagem quanto à localização das lesões coronarianas (envolvimento versus não envolvimento da artéria descendente anterior esquerda), verificamos que, em pesquisas anteriores,^{12,13} a maioria das estenoses avaliadas envolvia a artéria descendente anterior esquerda, seguindo a prática padrão.^{11,15-17} Portanto,

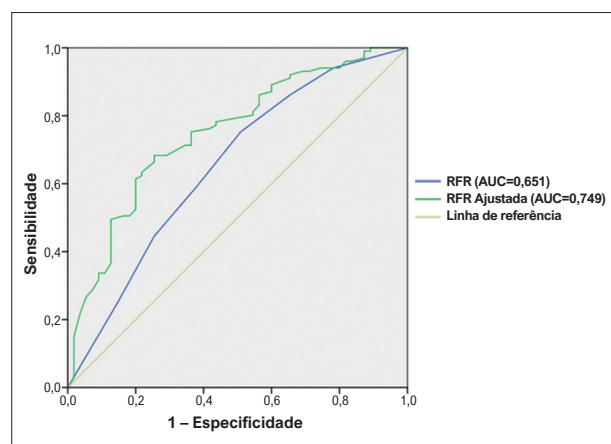


Figura 1 – Curvas ROC de RFR versus $\text{FFR} \leq 0,80$ e "RFR Ajustada" e $\text{FFR} \leq 0,80$. AUC: área sob a curva; FFR: reserva de fluxo fracionado; ROC: característica de operação do receptor; RFR: relação do ciclo completo de repouso. A curva ROC mostrou uma AUC de 0,651 (0,559 a 0,744; $p = 0,002$) para a RFR, melhorando a AUC para a "RFR Ajustada" para 0,749 (0,669 a 0,828; $p < 0,001$) e estabelecendo um valor de 0,8172 como limite de corte otimizado para a "RFR Ajustada".

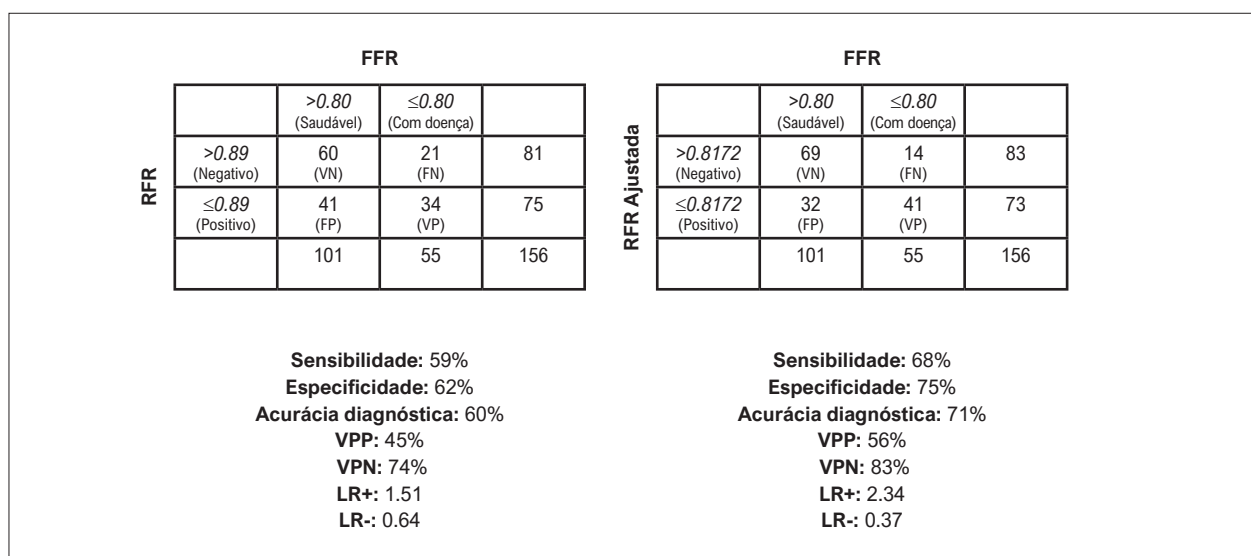


Figura 2 – Comparação dos parâmetros diagnósticos de acordo com as Tabelas 2 × 2 para os limiares de corte de RFR ($\leq 0,89$) e “RFR Ajustada” ($\leq 0,8172$) versus FFR ($\leq 0,80$). FFR: reserva de fluxo fracionado; FN: falso negativo; FP: falso positivo; LR+: razão de verossimilhança positiva; LR-: razão de verossimilhança negativa; RFR: relação do ciclo completo de repouso; VN: verdadeiro negativo; VP: verdadeiro positivo; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

hipotetizamos que a condição de fator de risco para FP ou FN de acordo com a localização das estenoses coronarianas apresentaria aspectos complementares e, como a maioria das lesões corresponde à artéria descendente anterior esquerda, pareceu-nos mais adequado avaliar, como preditor de discordância, a de menor prevalência na prática padrão que, para lesões coronárias, é o envolvimento de outros territórios que não a artéria descendente anterior esquerda.

Geração da “RFR Ajustada”: Por que ajustar para fatores de discordância?

Até o momento, estudos sobre índices da fisiologia coronária invasivos não consideraram integrar as informações fornecidas por parâmetros clínicos, e nosso trabalho é o primeiro a tentar isso. No entanto, o desenvolvimento de índices clínico-fisiológicos apresenta a questão de quais parâmetros incluir para reforçar os resultados dos índices coronarianos. Visto que os preditores de discordância são aqueles que contêm informações sobre as características específicas dos FPs e FNs, optamos por incluir apenas esses parâmetros em um índice global que possibilitaria reduzir erros na classificação diagnóstica dos pacientes.

No algoritmo proposto, as informações fornecidas pelos preditores independentes de discordância, juntamente com a RFR, foram integradas por meio de um modelo de regressão. O modelo subsequentemente atribuiu uma constante para o algoritmo e os coeficientes com seu sinal correspondente (positivo ou negativo) para cada variável. Por fim, o modelo foi avaliado, estabelecendo como limiar de corte otimizado um valor de “RFR Ajustada” $\leq 0,8172$ para detectar valores de FFR $\leq 0,80$.

Com base no exposto, o algoritmo deve ser interpretado da maneira seguinte. Para a “RFR Ajustada”, a variável com maior peso é a RFR, pois possui o maior coeficiente

(+0,912), que pode ser modificado de forma incremental ou decrescente dependendo se o paciente possui algum ou todos os preditores de discordância. A presença de doença renal crônica (fator de risco para FP) aumenta o valor final da “RFR Ajustada”, facilitando a reclassificação do paciente como negativo, enquanto cardiopatia isquêmica crônica prévia (fator de proteção contra FP) o diminui, dificultando reclassificar o paciente negativo. De modo semelhante, lesões em territórios diferentes da artéria descendente anterior esquerda e síndrome coronariana aguda (ambos fatores de risco para FN) reduzem o valor final da “RFR Ajustada”, facilitando a reclassificação do paciente como positivo. Além disso, o algoritmo orienta não apenas a direção na qual reclassificar os pacientes, mas também de ponderar a influência dos preditores, de acordo com o peso de seus coeficientes.

Utilidade da “RFR Ajustada”: O desenvolvimento de índices clínico-fisiológicos pode ser clinicamente relevante?

A integração do resultado de um teste com as características clínicas do paciente é comum em diversos ambientes. Como exemplo, a estimativa mais precisa da função renal é obtida pela combinação dos valores de creatinina sérica com outros parâmetros como idade, peso e sexo.²¹ A “RFR Ajustada” permite uma capacidade diagnóstica aprimorada em comparação com o uso da RFR sozinha. Embora essa melhora tenha sido limitada em nossa população, os resultados sugerem que um índice clínico-fisiológico melhora todos os parâmetros diagnósticos. Isto é particularmente visível na melhoria das LRs, onde verificamos que a “RFR Ajustada” permite melhorar a utilidade do teste em comparação com a RFR na “zona cinzenta”.

Limitações

Primeiro, o estudo de Casanova-Sandoval et al.¹¹ foi um estudo realizado em um único país (Espanha), o que

pode limitar sua extrapolação para outras populações. No entanto, sua natureza multicêntrica atenua essa limitação. Segundo, os critérios de inclusão do de Casanova-Sandoval et al.¹¹ também permitiram o recrutamento de pacientes com síndrome coronariana aguda, apesar de a avaliação invasiva de lesões coronarianas ser recomendada principalmente em pacientes com angina estável. No entanto, na prática padrão, os índices coronarianos também são utilizados na síndrome coronariana aguda, o que tem sido apoiado na literatura²² e esse cenário também pode influenciar seus resultados. Terceiro, o tamanho limitado da amostra de nosso estudo pode ser estendido e a metodologia usada pode ser modificada em estudos subsequentes para refinar ainda mais a construção de índices combinados. No entanto, nossa pesquisa encontrou uma melhora em todos os parâmetros diagnósticos. Por fim, cabe destacar que, além de estudos que permitam a derivação de novos índices clínico-fisiológicos, são necessários estudos de validação em populações externas.

Conclusões

Ajustar a RFR integrando as informações fornecidas pelos preditores de discordância para obter a "RFR Ajustada" melhorou a capacidade diagnóstica em nossa população. O desenvolvimento de índices clínico-fisiológicos, incluindo RFR ou outros índices, poderia melhorar a capacidade diagnóstica dos índices da fisiologia coronária. Estudos futuros em grandes populações são necessários para avaliar a utilidade de metodologias semelhantes para refinar estudos da fisiologia coronária.

O que já se sabe sobre o assunto?

Alterações mínimas nos limiares de corte dos testes da fisiologia coronária levam a mudanças significativas na sensibilidade, especificidade e valores preditivos. Além disso, existe variabilidade entre os limiares de corte da RFR nas diferentes séries, sugerindo uma influência das características da população na capacidade diagnóstica desse índice. Já foram documentados preditores de discordância entre os resultados fornecidos pela RFR e o diagnóstico "padrão ouro" para testes da fisiologia coronária, a saber, a FFR. Esses preditores parecem úteis para complementar as informações oferecidas pela RFR na "zona cinzenta" de valores.

O que há de novo?

Doença renal crônica, envolvimento de outras artérias que não a descendente anterior esquerda, indicação de

síndrome coronariana aguda e histórico de cardiopatia isquêmica crônica têm se mostrado preditores independentes de discordância na "zona cinzenta" da RFR em comparação com a FFR. A construção de um índice clínico-fisiológico modificado (a "RFR Ajustada") que inclui informações sobre a RFR e preditores de discordância, melhorou a capacidade diagnóstica na "zona cinzenta". O desenvolvimento de índices clínico-fisiológicos pode ser útil para melhorar tanto a capacidade diagnóstica da RFR quanto de outros índices da fisiologia coronária.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernández-Rodríguez D, Casanova-Sandoval J, Barriuso I, Rivera K, Otaegui I, del Blanco BG, Jiménez TG, López-Pérez M, Rodríguez-Esteban M, Torres-Saura F, Díaz VJ, Ocaranza-Sánchez R, Disdier VP, Elvira GS, Worner F; obtenção de dados: Fernández-Rodríguez D, Casanova-Sandoval J, Rivera K, Otaegui I, del Blanco BG, Jiménez TG, López-Pérez M, Rodríguez-Esteban M, Torres-Saura F, Díaz VJ, Ocaranza-Sánchez R, Disdier VP, Elvira GS; análise e interpretação dos dados, análise estatística, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernández-Rodríguez D.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do CEIm Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida sob o número de protocolo CEIC 2019. 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. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24. doi: 10.1056/NEJMoa0807611.
2. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001. doi: 10.1056/NEJMoa1205361.
3. Götzberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1379-1402. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.770.
4. Parikh RV, Liu G, Plomondon ME, Sehested TSC, Hlatky MA, Waldo SW, et al. Utilization and Outcomes of Measuring Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):409-19. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.060.

5. Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, van 't Veer M, Gore A, Maehara A, et al. Validation of a Novel Non-Hyperaemic Index of Coronary Artery Stenosis Severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) Study. *EuroIntervention*. 2018;14(7):806-814. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00342.
6. Muroya T, Kawano H, Hata S, Shinboku H, Sonoda K, Kusumoto S, et al. Relationship between Resting Full-Cycle Ratio and Fractional Flow Reserve in Assessments of Coronary Stenosis Severity. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(4):E432-E438. doi: 10.1002/ccd.28835.
7. Kawase Y, Omori H, Tanigaki T, Hirakawa A, Hirata T, Ota H, et al. In Vivo Validation of Resting Full-Cycle Ratio and Diastolic Pressure Ratio: Simultaneous Measurement with Instantaneous Wave-Free Ratio. *Cardiovasc Interv Ther*. 2021;36(1):74-80. doi: 10.1007/s12928-020-00648-4.
8. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Echavarría-Pinto M, Escaned J, Francis DP, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Revascularization: Practical Implications of a Diagnostic Gray Zone and Measurement Variability on Clinical Decisions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):222-5. doi: 10.1016/j.jcin.2012.10.014.
9. Agarwal SK, Kasula S, Edupuganti MM, Raina S, Shailesh F, Almomani A, et al. Clinical Decision-Making for the Hemodynamic "Gray Zone" (FFR 0.75-0.80) and Long-Term Outcomes. *J Invasive Cardiol*. 2017;29(11):371-376. doi: 10.1016/S0735-1097(16)30380-1.
10. Petraco R, Park JJ, Sen S, Nijjer SS, Malik IS, Echavarría-Pinto M, et al. Hybrid iFR-FFR Decision-Making Strategy: Implications for Enhancing Universal Adoption of Physiology-Guided Coronary Revascularisation. *EuroIntervention*. 2013;8(10):1157-65. doi: 10.4244/EIJV8I10A179.
11. Casanova-Sandoval J, Fernández-Rodríguez D, Otaegui I, Jiménez TG, Rodríguez-Esteban M, Rivera K, et al. Usefulness of the Hybrid RFR-FFR Approach: Results of a Prospective and Multicenter Analysis of Diagnostic Agreement between RFR and FFR-The RECOPA (REsting Full-Cycle Ratio Comparison versus Fractional Flow Reserve (A Prospective Validation)) Study. *J Interv Cardiol*. 2021;2021:5522707. doi: 10.1155/2021/5522707.
12. Goto R, Takashima H, Ohashi H, Ando H, Suzuki A, Sakurai S, et al. Independent Predictors of Discordance between the Resting Full-Cycle Ratio and Fractional Flow Reserve. *Heart Vessels*. 2021;36(6):790-98. doi: 10.1007/s00380-020-01763-1.
13. Kato Y, Dohi T, Chikata Y, Fukase T, Takeuchi M, Takahashi N, et al. Predictors of Discordance between Fractional Flow Reserve and Resting Full-Cycle Ratio in Patients with Coronary Artery Disease: Evidence from Clinical Practice. *J Cardiol*. 2021;77(3):313-19. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.10.014.
14. Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, van 't Veer M, Gore A, Maehara A, et al. Validation of a Novel Non-Hyperaemic Index of Coronary Artery Stenosis Severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention*. 2018;14(7):806-814. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00342.
15. Kumar G, Desai R, Gore A, Rahim H, Maehara A, Matsumura M, et al. Real World Validation of the Nonhyperemic Index of Coronary Artery Stenosis Severity-Resting Full-Cycle ratio-RE-VALIDATE. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(1):E53-E58. doi: 10.1002/ccd.28523.
16. Muroya T, Kawano H, Hata S, Shinboku H, Sonoda K, Kusumoto S, et al. Relationship between Resting Full-Cycle Ratio and Fractional Flow Reserve in Assessments of Coronary Stenosis Severity. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(4):E432-E438. doi: 10.1002/ccd.28835.
17. Kawase Y, Omori H, Tanigaki T, Hirakawa A, Hirata T, Ota H, et al. In vivo Validation of Resting Full-Cycle Ratio and Diastolic Pressure Ratio: Simultaneous Measurement with Instantaneous Wave-Free Ratio. *Cardiovasc Interv Ther*. 2021;36(1):74-80. doi: 10.1007/s12928-020-00648-4.
18. Grimes DA, Schulz KF. Refining Clinical Diagnosis with Likelihood Ratios. *Lancet*. 2005;365(9469):1500-5. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66422-7.
19. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental Basis of Determining Maximum Coronary, Myocardial, and Collateral Blood Flow by Pressure Measurements for Assessing Functional Stenosis Severity Before and After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Circulation*. 1993;87(4):1354-67. doi: 10.1161/01.cir.87.4.1354.
20. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between Myocardial Fractional Flow Reserve Calculated from Coronary Pressure Measurements and Exercise-Induced Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1995;92(1):39-46. doi: 10.1161/01.cir.92.1.39.
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi: 10.1159/000180580.
22. Van Belle E, Baptista SB, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, et al. Impact of Routine Fractional Flow Reserve on Management Decision and 1-Year Clinical Outcome of Patients with Acute Coronary Syndromes: PRIME-FFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multicenter Registries - Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(6):e004296. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004296.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

Associação Positiva entre Autoanticorpos contra LDL Oxidada e HDL-C: Um Novo Mecanismo para Cardioproteção de HDL?

Positive Association between Autoantibodies Against Oxidized LDL and HDL-C: A Novel Mechanism for HDL Cardioprotection?

Carla Evelyn Coimbra Nunez,¹ Joaquim Barreto Oliveira,² Silvia de Barros-Mazon,¹ Vanessa H. S. Zago,³ Denise Beheregaray Kaplan,¹ Ruy T. Nakamura,⁴ Magnus Ake Gidlund,⁵ Erica I. L. Gomes,⁶ Patricia Miralda Cazita,⁵ Edna Nakandakare,⁵ Helison R. Carmo,⁶ Andrei C. Sposito,² Eliana Cotta de Faria¹

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Departamento de Patologia,¹ Campinas, SP – Brasil

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Laboratório de Aterosclerose e Biologia Vascular (Atherolab),² Campinas, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica (PUC-Campinas),³ Campinas, SP – Brasil

Diagnostic Image Laboratory,⁴ Campinas, SP – Brasil

Universidade de São Paulo (USP),⁵ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),⁶ Campinas, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: No microambiente da placa aterosclerótica, os fosfolipídios oxidados expressos na superfície de lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL) se ligam a receptores *scavenger* em macrófagos provocando a formação de células espumosas e a progressão da placa. Autoanticorpos contra oxLDL (oxLDL-Ab) interagem com epítomos oxidativos levando à formação de imunocomplexos que são incapazes de interagir com receptores de macrófagos, assim suprimindo a aterogênese. A liberação de oxLDL-Ab pelas células B envolve a resposta da interleucina 5 e Th2, que por sua vez são potencializadas pela HDL. Assim, levantamos a hipótese de que indivíduos com níveis mais altos de HDL-C podem apresentar níveis elevados de oxLDL-Ab.

Objetivo: Avaliar a relação entre os níveis de HDL-C e oxLDL-Ab.

Métodos: Indivíduos assintomáticos (n = 193) foram agrupados de acordo com sua concentração de HDL-C para uma das três categorias seguintes: baixa (< 68 mg/dL), intermediária (de 68 a 80 mg/dL) ou alta (> 80 mg/dL). Os valores p < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Nossa análise incluiu 193 indivíduos (média etária: 47 anos; masculino: 26,3%). Em comparação com os indivíduos no menor tercil de HDL-C, os mais elevados foram mais velhos (36 versus 53 anos; p = 0,001) e, menos frequentemente, masculinos (42,6% versus 20,9%; p = 0,001). Os valores médios de oxLDL-Ab aumentaram à medida que o grupo HDL-C aumentou (0,31, 0,33 e 0,43 unidades, respectivamente; p = 0,001 para tendência). A regressão linear simples encontrou uma relação significativa e positiva entre a variável independente, HDL-C, e a variável dependente, oxLDL-Ab (R = 0,293; p = 0,009). Essa relação manteve-se significativa (R = 0,30; p = 0,044), após ajuste por covariáveis. Os níveis de apolipoproteína AI também estiveram relacionados a oxLDL-Ab nos modelos de regressão linear simples e ajustada.

Conclusões: HDL-C e oxLDL-Ab estão independentemente relacionados.

Palavras-chave: HDL-Colesterol; Lipoproteínas IDL; Aterosclerose.

Abstract

Background: In the atherosclerotic plaque microenvironment, oxidized phospholipids expressed in the oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) surface bind to scavenger receptors of macrophages eliciting foam cell formation and plaque progression. Auto-antibodies against oxLDL (oxLDL-Ab) interact with oxidative epitopes leading to the formation of immune complexes that are unable to interact with macrophage receptors, thus abrogating atherogenesis. Release of oxLDL-Ab by B cells involves interleukin 5 and Th2 response, which in turn are potentiated by HDL. Thereby, we hypothesized that individuals with higher levels of HDL-C may plausibly display elevated titers of oxLDL-Ab.

Objective: To evaluate the relationship between HDL-C and oxLDL-Ab levels.

Correspondência: Joaquim Barreto Oliveira •

UNICAMP – Laboratório de Aterosclerose e Biologia Vascular (Atherolab) – Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. CEP 13083-872, Campinas, SP – Brasil

E-mail: joaquimbarretoantunes@gmail.com

Artigo recebido em 17/09/2021, revisado em 14/03/2022, aceito em 06/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210796>

Methods: Asymptomatic individuals ($n = 193$) were grouped according to their HDL-C concentration to one of three categories: low (< 68 mg/dL), intermediate (68 to 80 mg/dL) or high (> 80 mg/dL). P values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: Our analysis included 193 individuals (mean age: 47 years; male: 26.3%). Compared to individuals in the lowest HDL-C tertile, those in the highest tertile were older (36 versus 53 years; $p = 0.001$) and less frequently male (42.6% versus 20.9%; $p = 0.001$). Mean values of oxLDL-Ab increased as the HDL-C group escalated (0.31, 0.33 and 0.43 units, respectively; $p = 0.001$ for trend). Simple linear regression found a significant, positive relationship between the independent variable, HDL-C, and the dependent variable, oxLDL-Ab ($R = 0.293$; $p = 0.009$). This relation remained significant ($R = 0.30$; $p = 0.044$), after adjustment by covariates. Apolipoprotein AI levels were also related to oxLDL-Ab in both simple and adjusted linear regression models.

Conclusion: HDL-C and oxLDL-Ab are independently related.

Keywords: Cholesterol, HDL; Lipoproteins, IDL; Atherosclerosis.

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

Introdução

A acumulação de lipoproteínas contendo apolipoproteína B (ApoB), principalmente lipoproteína de baixa densidade (LDL), na íntima arterial tem sido pesquisada como o passo inicial da aterogênese.¹ Nesse microambiente arterial, a modificação oxidativa gera vários novos epítopos na LDL, que são reconhecidas pelas células imunes e levam à ativação da resposta inflamatória Th1 e Th2, provocando a liberação de autoanticorpos contra LDL oxidada (oxLDL-Ab).^{2,3}

O papel protetor de oxLDL-Ab na aterogênese é apoiado por um crescente corpo de evidências. De fato, o tratamento com oxLDL-Ab diminuiu a progressão da placa aterosclerótica e mitigou significativamente a captação da lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL) por macrófagos em camundongos com deficiência de apolipoproteína E (ApoE).⁴⁻⁷ Além disso, estudos observacionais descobriram que os níveis de oxLDL-Ab estão inversamente relacionados à espessura da camada íntima da carótida e aos níveis de oxLDL em indivíduos saudáveis.⁸ Da mesma maneira, uma grande revisão sistemática concluiu que os níveis de oxLDL-Ab estão inversamente relacionados à gravidade da doença arterial coronariana e à incidência de eventos cardiovasculares.⁹

As propriedades benéficas de oxLDL-Ab desencadearam uma intensa busca por moduladores de sua liberação. Neste assunto, Chou et al.¹⁰ verificaram que a estimulação de células B com interleucina 5 (IL5) induziu a geração de oxLDL-Ab. É importante ressaltar que a IL5 está relacionada à resposta Th2, que por sua vez é comprovadamente inibida por oxLDL, mas incrementada pela lipoproteína de alta densidade (HDL).^{11,12} Considerando isso, projetamos o presente estudo com a hipótese de que a HDL plasmática pode estar independentemente associada aos níveis plasmáticos de oxLDL-Ab. Portanto, nosso estudo avaliou se os níveis de oxLDL-Ab e colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) estão relacionados em indivíduos com uma ampla variedade de concentrações plasmáticas de HDL-C.

Métodos

Desenho da pesquisa

O presente estudo foi realizado como análise transversal de dados de indivíduos saudáveis consecutivamente incluídos em um grande grupo de pacientes assintomáticos atendidos

no Hospital Universitário da Universidade de Campinas, na cidade de Campinas, São Paulo, Brasil. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais, sendo de ambos os sexos. Após a assinatura do termo de consentimento informado, os participantes responderam a um questionário detalhado de elegibilidade.

Os critérios de exclusão foram qualquer doença arterial coronariana prévia ou acidente vascular cerebral; causas secundárias de HDL-C plasmático baixo ou alto; uso regular de tratamentos médicos (especialmente aqueles que interferem no metabolismo lipídico, como estatinas, terapia de reposição hormonal e anticoncepcionais); doenças hepáticas, renais, pulmonares e endócrinas (como diabetes); uso crônico de álcool e tabaco; e mulheres que estavam grávidas ou lactantes devido à possível influência hormonal. Os participantes elegíveis foram submetidos a um exame físico detalhado, medidas de pressão arterial e ultrassonografia carotídea, e suas amostras de sangue periférico foram coletadas para análise bioquímica.

Os participantes foram agrupados de acordo com seus tercís de níveis de HDL-C da seguinte maneira: 1) baixas concentrações de HDL-C (HDL-C abaixo de 68 mg/dL: $n = 59$); 2) concentrações intermediárias (HDL-C 68 a 80 mg/dL: $n = 71$) e altas concentrações de HDL-C (HDL-C > 80 mg/dL: $n = 63$).

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas aprovou todos os procedimentos sob parecer número 790/2006. Todos os participantes assinaram uma declaração de consentimento para participar do estudo.

Coleta de amostras e métodos analíticos

Foram coletadas amostras de sangue venoso após jejum de 12 horas nos indivíduos selecionados para participar do estudo. As amostras foram centrifugadas (4°C , 1000 g, 10 minutos) para separação de soro e plasma EDTA e armazenadas a -80°C até a análise. Foi coletada outra amostra de sangue em jejum de 12 horas durante uma segunda visita 15 minutos após a administração intravenosa de heparina (Liquemine® Roche, 100 U/kg de peso corporal).

Colesterol total, triglicerídeos e fosfolípidios no soro e os dois primeiros analitos em lipoproteínas foram analisados por métodos enzimático-colorimétricos (BM Hitachi 917 Roche, Mannheim, Alemanha). Foram medidas a apolipoproteína B100 e a apolipoproteína AI (ApoAI) em um sistema

Artigo Original

automatizado BN II (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemanha), utilizando ensaios comercialmente disponíveis (Dade-Boehringer®, Deerfield, Illinois, EUA). Foi analisado o HDL-C por um método direto homogêneo. O colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foi calculado pela fórmula de Friedewald.¹³

Para obter as subfrações de HDL, as lipoproteínas que continham ApoB foram precipitadas por sulfato de dextrano, e o sobrenadante foi submetido a micro-ultracentrifugação sequencial utilizando o Airfuge/75B (Beckman Instruments, Palo Alto, California, EUA).

As atividades plasmáticas da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) e da proteína de transferência de fosfolípidios (PLTP) foram determinadas por meio de ensaios radiométricos usando substratos exógenos conforme descrito anteriormente.^{14,15} As atividades da lipase hepática (LH) e da lipoproteína lipase (LPL) foram medidas em amostras de plasma pós-heparina, coletadas 15 minutos após a administração intravenosa de heparina (100 U/kg de peso corporal). O ensaio foi baseado na liberação de ácidos graxos, utilizando uma emulsão de trioleína radiomarcada como substrato, e NaCl 1M como inibidor de LPL.¹⁶

Foi medida a proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) por imunoturbidimetria utilizando o ensaio de alta sensibilidade Tina-quant® CRP (látex) (Roche Diagnostics®, Mannheim, Alemanha) na plataforma analítica Hitachi-Roche. Foi usado um kit ELISA comercial fabricado pela R&D para medir o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).

Foi usado o método ELISA para medir oxLDL-Ab no plasma de todos os participantes.^{17,18} Resumidamente, placas de microtitulação de poliestireno (Costar, Cambridge, Massachusetts, EUA) foram revestidas com 1 µg/ml de oxLDL humana (20 mM Cu²⁺, 24 horas) em tampão carbonato/bicarbonato (20 µL/poço), pH 9,4, e armazenadas durante a noite a 4 °C. As placas foram bloqueadas com uma solução de leite desnatado a 5% (Molico/Nestlé, São Paulo, Brasil) e, na sequência, incubadas por 2 horas em temperatura ambiente seguida por 4 lavagens com PBS (100 µL). Amostras de plasma (20 µL) foram adicionadas e as placas foram incubadas durante a noite a 4 °C seguidas por lavagem com 1% Tween 20 em PBS. O anticorpo IgG anti-rato de coelho conjugado com peroxidase (20 µL; 1:1,500) foi então adicionado e, após 1 hora à temperatura ambiente, as placas foram lavadas. Em seguida, 75 µL de solução de substrato (250 mg de tetrametilbenzidina diluídos em 50 mL de DMSO, 10 µL de 30% H₂O₂, 12 mL de tampão citrato, pH 5,5) foram incorporados à mistura e, após incubação à temperatura ambiente por 15 minutos, a reação foi interrompida pela adição de 25 µL de ácido sulfúrico 2,0 M. A densidade óptica foi lida em um leitor de microplacas (Titertek Multiskan MCC/340P, modelo 2.20, Labsystems, Finlândia) a 450 nm.

Para todas as variáveis medidas, isto é, lipídios, marcadores inflamatórios e atividades enzimáticas, os coeficientes de variação intra/inter-ensaio aceitaram variaram de 3% a 10% e de 10% a 15%, respectivamente.

Análise estatística

Os dados são média ± desvio padrão para dados com distribuição normal e mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos, enquanto as variáveis categóricas são apresentadas como número de casos (porcentagens). A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. ANOVA de uma via com teste post hoc de Bonferroni e o teste Kruskal-Wallis com post hoc de Dunn-Bonferroni foram usados para comparar a distribuição de dados contínuos paramétricos e não paramétricos entre os grupos, respectivamente. O teste do qui-quadrado com ajuste de Bonferroni foi empregado para comparar a frequência entre os grupos de dados categóricos.

A regressão linear foi utilizada para avaliar a relação entre a variável independente, oxLDL-Ab, e a variável dependente, HDL-C. Este teste foi realizado após a verificação dos pressupostos de normalidade, linearidade, homocedasticidade e independência. A análise de regressão linear ajustada foi utilizada para avaliar a relação entre as variáveis independentes, HDL-C, ApoAI e HDL-3C, e a variável dependente, oxLDL-Ab, após ajuste por covariáveis. Os resultados apresentados como coeficientes de determinação (R²) representam a porcentagem de variação da variável dependente explicada pelas variáveis independentes. Valores de probabilidade (p) menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises foram realizadas no software SPSS versão 20.0 para Mac.

Resultados

A Tabela 1 mostra as comparações das características clínicas, antropométricas e bioquímicas entre todos os subgrupos de HDL. Os participantes foram colocados, de acordo com suas concentrações de HDL-C, em uma das três categorias estatisticamente diferentes (p ≤ 0,006): baixa (< 60 mg/dL), intermediária (68 a 80 mg/dL) ou alta (> 80 mg/dL).

Quando comparado ao tercil mais baixo de HDL-C, o tercil mais alto apresentava mais mulheres, idades mais avançadas e, como esperado, maior concentração de colesterol. As atividades de LH e CETP foram reduzidas, e LH e PLTP aumentaram no tercil mais alto de HDL-C em comparação com o tercil mais baixo. Não foram encontradas diferenças em hsCRP e TNFα. Vale ressaltar que os níveis de oxLDL-Ab foram significativamente maiores entre no grupo com HDL-C alta, em comparação ao grupo com HDL-C baixa.

Para explorar a influência das variáveis independentes, concentração de HDL-C, tercís de HDL-C, sexo, ApoAI, ApoB, marcadores inflamatórios e idade, na variável dependente, oxLDL-Ab, foi realizada uma análise de regressão linear, conforme mostrado na Tabela 2. Os níveis de OxLDL-Ab foram influenciados pela idade, HDL-C, tercís de HDL-C, HDL-3C e ApoAI.

Na análise de regressão ajustada, apenas HDL-C e ApoAI foram independentemente relacionados aos níveis de oxLDL-Ab no modelo ajustado pelas covariáveis de idade e ApoB, conforme mostrado na Tabela 3.

Modelos de curva de regressão linear das relações de HDL e ApoAI com oxLDL-Ab são mostrados nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1 – Características clínicas, antropométricas e bioquímicas de indivíduos com concentrações diferentes de HDL-C

Parâmetros	Baixa (< 68 mg/dL)	Intermediária (68 a 80 mg/dL)	Alta (> 80 mg/dL)	Valor p
n	59	71	63	
Idade (anos)	36±14	52±12	53±13	0,001 ^{1,2}
Sexo masculino (%)	42,6	11,7	20,9	0,001
IMC (kg/m ²)	24±5	25±5	25±5	0,158
PAS (mmHg)	119±13	124±14	130±18	0,001 ^{1,3}
PAD (mmHg)	77±9,2	79±10	83±11	0,006 ¹
Colesterol (mg/dL)	170±45	224±37	231±38	0,001 ^{1,2}
TG (mg/dL)	77 (38)	98 (39)	87 (40)	0,008 ²
Fosfolípidios (mg/dL)	206±54	225±41	228±48	0,023 ¹
HDL-C (mg/dL)	51±5,6	73±3,9	86±4,7	0,001 ^{1,2,3}
HDL ₂ -C (mg/dL)	11±2,9	17±4,6	19±4,7	0,001 ^{1,2,3}
HDL ₃ -C (mg/dL)	36±6	55±7,6	64±6,7	0,001 ^{1,2,3}
HDL ₂ TG (mg/dL)	6,8±4,8	8,6±4,7	24±9,8	0,022 ¹
HDL ₃ TG (mg/dL)	51±5,5	73±4	86±4,7	0,001 ^{1,2}
LDL-C (mg/dL)	105±37	130±35	127±35	0,001 ^{1,2}
VLDL (mg/dL)	15±7,9	19±7,9	17±8,0	0,020 ²
ApoAI (mg/dL)	140±27	180±24	195±31	0,001 ^{1,2,3}
ApoB100 (mg/dL)	82±30	104±25	101±26	0,001 ^{1,2}
LH (nmol/AGL/mL/h)	2529 (1361)	1539 (973)	1561 (1018)	0,001 ^{1,2}
LPL (nmol/AGL/mL/h)	2313 (1012)	2497 (1690)	2880 (1522)	0,091
CETP (%)	15,8±8,3	10,4±6,9	10,7±7,6	0,001 ^{1,2}
PLTP (%)	14,4±10,4	19,5±11,4	18,3±16,1	0,020 ²
hsCRP (mg/L)	0,38±0,63	0,44±0,54	0,32±0,41	0,451
TNF-α (pg/mL)	9,8±9,3	11±12,3	12±12,1	0,756
oxLDL-Ab (OD)	0,31±0,17	0,33±0,16	0,43±0,17	0,001 ¹
EMIC média (mm)	0,62±0,12	0,90±0,24	0,86±0,22	0,001 ^{1,2}
Uso de álcool % (n)	16,1	24,7	28,4	0,265
DAC % (n)	9,4	6,8	9,0	0,866

Os dados são representados como média ± desvio padrão e mediana (intervalo interquartil) quando distribuídos normalmente e não normalmente, respectivamente, e como número (%) quando categóricos. Baixa: HDL-C < 68; intermediária: HDL-C 68 a 80 mg/dL; alta: HDL-C > 80 mg/dL. AGL: ácidos graxos livres; ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB100: apolipoproteína B100; C: colesterol; CETP: proteína de transferência de éster de colesterol; DAC: doença arterial coronariana; EMIC: espessura médio-intimal carotídea; HDL: lipoproteína de alta densidade; hsCRP: proteína C-reativa de alta sensibilidade; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LH: lipase hepática; LPL: lipoproteína lipase; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; oxLDL-Ab: autoanticorpos contra lipoproteína de baixa densidade oxidada; PLTP: proteína de transferência de fosfolípidios; TG: triglicerídeos; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade. Os valores de p foram obtidos por ANOVA de uma via e teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas com distribuição normal e não normal, e pelo teste qui-quadrado para dados categóricos. As diferenças entre os grupos são representadas por ¹(baixo ≠ alto), ²(baixo ≠ intermediário), ³(intermediário ≠ alto).

Discussão

A retenção de oxLDL na camada subendotelial da parede arterial é um passo inicial da aterosclerose.¹⁹ A oxLDL liga-se a receptores scavenger, como Lox1 e SR-B1, para desencadear vias deletérias que culminam na progressão da placa.²⁰ Além do transporte reverso de colesterol, a HDL modula a imunidade humoral da placa aterosclerótica, regulando positivamente a resposta de IL5 e Th2, que estão

envolvidas na ativação de células B e na liberação de oxLDL-Ab.²¹ Correspondentemente, nosso estudo, pela primeira vez, encontrou uma correlação positiva independente entre níveis séricos de HDL-C e oxLDL-Ab.

Dados experimentais anteriores demonstraram consistentemente um papel ateroprotetor para oxLDL-Ab. De uma perspectiva mecanicista, oxLDL-Ab coloca-se na placa aterosclerótica, onde se liga a epítomos de oxLDL,

Tabela 2 – Regressão linear simples usando oxLDL-Ab como variável dependente

Variáveis independentes	B (SE)	Valor p	R	R ²
Idade	0,002 (,001)	0,027	0,216	0,047
Sexo masculino	8,66 (,029)	0,998	0,000	0,000
HDL-C	0,002 (,001)	0,004	0,293	0,086
Tercis de HDL	0,042 (,015)	0,006	0,276	0,076
HDL-2C	0,004 (,002)	0,054	0,191	0,036
HDL-3C	0,002 (,001)	0,016	0,237	0,056
ApoAI	0,001 (,000)	0,002	0,308	0,095
LDL	0,000 (,000)	0,179	0,132	0,017
ApoB	0,001 (,000)	0,204	0,126	0,016
hsCRP	0,052 (,032)	0,105	0,177	0,031
TNF- α	0,002 (,001)	0,086	0,225	0,051
EMIC	0,146 (,085)	0,093	-0,25	0,316

Regressão linear simples. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; C: colesterol; EMIC: espessura médio-intimal da carótida; HDL: lipoproteína de alta densidade; hsCRP: proteína C reativa de alta sensibilidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; oxLDL-Ab: autoanticorpos contra lipoproteína de baixa densidade oxidada; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa.

Tabela 3 – Regressão linear ajustada por covariáveis

Variáveis independentes	Modelos	B (SE)	Valor p	R	R ²
HDL-C	HDL-C Idade	0,002 (,001)	0,044	0,30	0,090
	HDL-C ApoB	0,002 (,001)	0,011	0,279	0,078
HDL-3C	HDL-3C Idade	0,001 (,001)	0,166	0,272	0,074
	HDL-3C ApoB	0,002 (,001)	0,054	0,234	0,055
ApoAI	ApoAI Idade	0,153 (,059)	0,019	0,318	0,101
	ApoAI ApoB	0,001 (,00)	0,004	0,310	0,096

Regressão linear ajustada. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade.

formando complexos imunes que não podem interagir com os receptores Fc γ de macrófagos.^{13,22} Como resultado, a neutralização de epítomos de oxLDL por oxLDL-Ab impede a ativação de macrófagos, interrompendo uma via imperativa de progressão da placa.¹³ Em consonância com isso, Dai et al.²³ demonstraram que o pré-tratamento de macrófagos com oxLDL-Ab preveniu a morte celular induzida por oxLDL e a ativação de NF-kappaB. De acordo com isso, o tratamento com oxLDL-Ab significativamente reduziu a área transversal da placa aterosclerótica e a molécula de adesão celular vascular 1, e mitigou a captação de macrófagos em camundongos LDLr^{-/-}.^{22,24}

Dados cumulativos de estudos clínicos também apoiaram o papel de oxLDL-Ab como marcador de doença cardiovascular. A esse respeito, os níveis séricos

de oxLDL-Ab consistentemente mostraram uma correlação inversa independente com a espessura íntima-média da artéria carótida comum e a progressão da aterosclerose carotídea.^{16,25-30} Por exemplo, em uma coorte de 226 pacientes com hipertensão inscritos prospectivamente na análise por ultrassonografia carotídea, aqueles com menor valor de oxLDL-Ab mostraram um risco 3 vezes menor que qualquer progressão da espessura íntima-média das artérias carótidas ao longo 4 anos.³¹ De forma semelhante, entre os indivíduos submetidos à angiografia coronária clinicamente indicada, aqueles nos tercis mais altos de oxLDL-Ab tiveram um risco 37% menor de aterosclerose coronariana angiograficamente significativa e apresentaram um número menor de artérias com doença quando comparados àqueles com os níveis mais baixos de

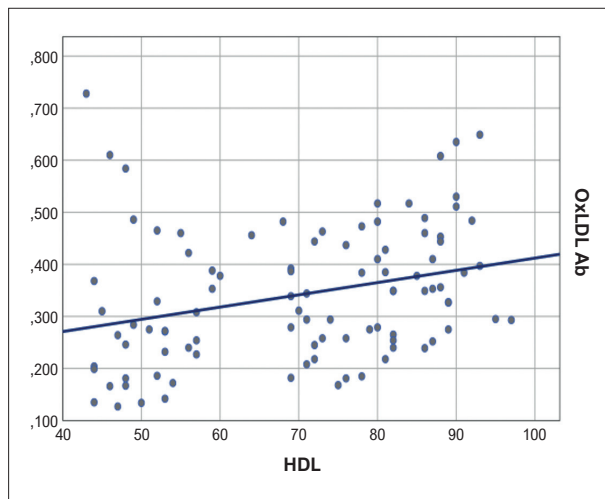


Figura 1 – Modelo de curva: oxLDL-Ab versus HDL. HDL: lipoproteína de alta densidade; oxLDL-Ab: autoanticorpos contra lipoproteína de baixa densidade.

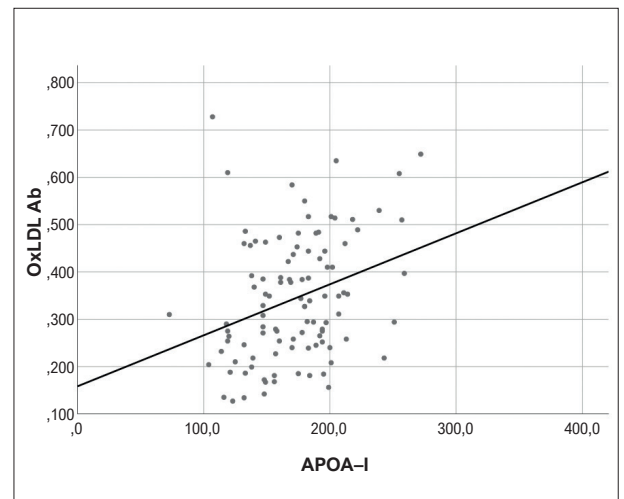


Figura 2 – Modelo de curva: oxLDL-Ab versus ApoAI. ApoAI: apolipoproteína AI; oxLDL-Ab: autoanticorpos contra lipoproteína de baixa densidade.

anticorpos.^{32,33} Consistentemente, Shoji et al.³⁴ observaram um aumento de 2 vezes na mortalidade cardiovascular em 5 anos entre indivíduos com doença renal em estágio final e baixo oxLDL-Ab, quando comparados a pacientes com doença renal em estágio final com níveis mais elevados de oxLDL-Ab.

Além do exposto, verificamos uma correlação independente positiva entre os níveis séricos de HDL-C e oxLDL-Ab. De uma perspectiva mecanicista, esse achado pode derivar dos efeitos imunomoduladores de HDL na resposta Th2, que razoavelmente potencializa a liberação de oxLDL-Ab. Essa hipótese ainda merece uma investigação mais profunda. Outras razões potenciais para a correlação verificada podem ser destacadas, por exemplo, experimentalmente, a captação de HDL atenuada de oxLDL por macrófagos. Isso pode resultar no acúmulo de oxLDL no microambiente da placa, favorecendo a resposta humoral local.³⁵

O presente estudo teve algumas limitações. Mais importante, assumimos que HDL induz oxLDL-Ab modulando a resposta Th2 relacionada a IL5. No entanto, não foi realizada a medição da IL5. Além disso, os níveis de oxLDL, que estão intimamente relacionados à liberação de oxLDL-Ab, também não foram avaliados e teriam sido uma variável de ajuste razoável em nossos modelos. Por fim, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno, o que pode ter comprometido o poder estatístico para afirmar a correlação.

Conclusão

Os níveis séricos de oxLDL-Ab e HDL-C estão positivamente relacionados.

Agradecimentos

Agradecemos a assistência técnica e estatística prestada por Mirian Danelon e por Helymar Machado (Universidade

de Campinas). Também agradecemos o apoio laboratorial de Dr. Eder CR Quintão, do Laboratório Lipídio da Universidade de São Paulo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sposito AC, Faria EC; Obtenção de dados: Nunez CEC, Zago VHS, Kaplan DB, Gomes EIL, Sposito AC; Análise e interpretação dos dados: Oliveira JB, Barros-Mazon S, Cazita PM, Nakandakare E, Carmo HR, Faria EC; Análise estatística: Oliveira JB; Obtenção de financiamento: Faria EC; Redação do manuscrito: Nunez CEC, Oliveira JB, Zago VHS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira JB, Barros-Mazon S, Cazita PM, Nakandakare E, Carmo HR, Sposito AC, Faria EC; Realizou todas as medições da espessura íntima-média da carótida: Nakamura RT; Realizou os ensaios para quantificar os títulos de anti-oxLDL Ab: Gidlund MA; Auxiliou na coleta de amostras, realizou os experimentos: Gomes EIL.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Bolsa de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) n° 2006/60585-9, da Fundação de Amparo ao Ensino e à Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Fapex) n° 179/18 e 2634/19, e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, bolsa n° 308169/2018-0, Brasil.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Carla Evelyn Coimbra Nunez pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Referências

- Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively Modified Low Density Lipoproteins: A Potential Role in Recruitment and Retention of Monocyte/Macrophages During Atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(9):2995-8. doi: 10.1073/pnas.84.9.2.
- Lopes-Virella MF, Virella G. Clinical Significance of the Humoral Immune Response to Modified LDL. *Clin Immunol*. 2010;134(1):55-65. doi: 10.1016/j.clim.2009.04.001.
- Tsiantoulas D, Gruber S, Binder CJ. B-1 Cell Immunoglobulin Directed Against Oxidation-Specific Epitopes. *Front Immunol*. 2013;3:415. doi: 10.3389/fimmu.2012.00415.
- George J, Afek A, Gilburd B, Levkovitz H, Shaish A, Goldberg I, et al. Hyperimmunization of Apo-E-Deficient Mice with Homologous Malondialdehyde Low-Density Lipoprotein Suppresses Early Atherogenesis. *Atherosclerosis*. 1998;138(1):147-52. doi: 10.1016/s002.
- Zhou X, Caligiuri G, Hamsten A, Lefvert AK, Hansson GK. LDL Immunization Induces T-Cell-Dependent Antibody Formation and Protection Against Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(1):108-14. doi: 10.1161/01.atv.21.1.108.
- Shaw PX, Hökkö S, Tsimikas S, Chang MK, Palinski W, Silverman GJ, et al. Human-Derived Anti-Oxidized LDL Autoantibody Blocks Uptake of Oxidized LDL by Macrophages and Localizes to Atherosclerotic Lesions in Vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(8).
- Schiopu A, Frendéus B, Jansson B, Söderberg I, Ljungcrantz I, Araya Z, et al. Recombinant Antibodies to an Oxidized Low-Density Lipoprotein Epitope Induce Rapid Regression of Atherosclerosis in Apobec-1(-)/Low-Density Lipoprotein Receptor(-) Mice. *J A*.
- Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H, et al. Inverse Relationship Between Circulating Oxidized Low Density Lipoprotein (oxLDL) and Anti-oxLDL Antibody Levels in Healthy Subjects. *Atherosclerosis*. 2000;148(1):171-7. doi: 10.1016.
- van den Berg VJ, Vroegindewey MM, Kardys I, Boersma E, Haskard D, Hartley A, et al. Anti-Oxidized LDL Antibodies and Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *Antioxidants*. 2019;8(10):484. doi: 10.3390/antiox8100484.
- Chou MY, Fogelstrand L, Hartvigsen K, Hansen LF, Woelkers D, Shaw PX, et al. Oxidation-Specific Epitopes are Dominant Targets of Innate Natural Antibodies in Mice and Humans. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1335-49. doi: 10.1172/JCI36800.
- Newton AC. Regulation of the ABC Kinases by Phosphorylation: Protein Kinase C as a Paradigm. *Biochem J*. 2003;370(Pt 2):361-71. doi: 10.1042/BJ20021626.
- Catapano AL, Pirillo A, Bonacina F, Norata GD. HDL in Innate and Adaptive Immunity. *Cardiovasc Res*. 2014;103(3):372-83. doi: 10.1093/cvr/cvu150.
- Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in Atherosclerosis: A Dynamic Balance. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(10):709-21. doi: 10.1038/nri3520.
- Lagrost L. Determination of the Mass Concentration and the Activity of the Plasma Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP). *Methods Mol Biol*. 1998;110:231-41. doi: 10.1385/1-59259-582-0:231.
- Jauhiainen M, Ehnholm C. Determination of Human Plasma Phospholipid Transfer Protein Mass and Activity. *Methods*. 2005;36(2):97-101. doi: 10.1016/j.ymeth.2004.11.006.
- Fukumoto M, Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Okuno Y, Nishizawa Y. Antibodies Against Oxidized LDL and Carotid Artery Intima-Media Thickness in a Healthy Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(3):703-7. doi: 10.1161/01.atv.20.3.703.
- Gidlund, Damasceno NR, Lindoso JA, Abdalla DS, Goto H. Monoclonal Antibodies Against Low Density Lipoprotein with Various Degrees of Oxidative Modifications. *Braz J Med Biol Res*. 1996;29(12):1625-8.
- Cazita PM, Berti JA, Aoki C, Gidlund M, Harada LM, Nunes VS, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Expression Attenuates Atherosclerosis in Ovariectomized Mice. *J Lipid Res*. 2003;44(1):33-40. doi: 10.1194/jlr.m100440-jlr20.
- Skälén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial Retention of Atherogenic Lipoproteins in Early Atherosclerosis. *Nature*. 2002;417(6890):750-4. doi: 10.1038/nature00804.
- Barreto J, Karathanasis SK, Remaley A, Sposito AC. Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor: Mechanistic Insight and Potential Clinical Use. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):153-16.
- Rosenson RS, Brewer HB Jr, Barter PJ, Björkegren JLM, Chapman MJ, Gaudet D, et al. HDL and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Genetic Insights Into Complex Biology. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):9-19. doi: 10.1038/nrcardio.2017.115.
- Li Y, Lu Z, Huang Y, Lopes-Virella MF, Virella G. (ab')₂ Fragments of Anti-Oxidized LDL IgG Attenuate Vascular Inflammation and Atherogenesis in Diabetic LDL Receptor-Deficient Mice. *Clin Immunol*. 2016;173:50-56. doi: 10.1016/j.clim.2016.07.020.
- Dai R, Dong J, Li W, Zhou Y, Zhou W, Zhou W, et al. Antibody to Oxidized Low-Density Lipoprotein Inhibits THP1 Cells From Apoptosis by Suppressing NF-κB Pathway Activation. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(4):355-61. doi: 10.21037/cdt.2019.08.01.
- Grosso DM, Ferderbar S, Wanschel AC, Krieger MH, Higushi ML, Abdalla DS. Antibodies Against Electronegative LDL Inhibit Atherosclerosis in LDLr-/- Mice. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(12):1086-92. doi: 10.1590/s0100-879x2008001200007.
- Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D. Oxidized LDL to Autoantibodies Against oxLDL Ratio - The New Biomarker Associated with Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Complications in Dialyzed Patients. *Atherosclerosis*. 2012;224(1):252-7. doi: 10.1016/j.ather.
- Chen HW, Kuo CL, Huang CS, Kuo SJ, Liu CS. Oxidized Low-Density Lipoproteins, Autoantibodies Against Oxidized Low-Density Lipoproteins and Carotid Intima Media Thickness in a Clinically Healthy Population. *Cardiology*. 2008;110(4):252-9. doi: 10.1159/00011.
- Nowak B, Madej M, Łuczak A, Malecki R, Wiland P. Disease Activity, Oxidized-LDL Fraction and Anti-Oxidized LDL Antibodies Influence Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):43-50. doi: 10.17219/acem/29847.
- Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Emoto M, Ishimura E, Miki T, et al. The Association of Antibodies Against Oxidized Low-Density Lipoprotein with Atherosclerosis in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Suppl*. 2003;(84):S128-30. doi: 10.1046/j.1523-1755.63.s84.
- Hulthe J, Wiklund O, Hurt-Camejo E, Bondjers G. Antibodies to Oxidized LDL in Relation to Carotid Atherosclerosis, Cell Adhesion Molecules, and Phospholipase A(2). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(2):269-74. doi: 10.1161/01.atv.21.2.269.
- Karvonen J, Päiväsalo M, Kesäniemi YA, Hökkö S. Immunoglobulin M Type of Autoantibodies to Oxidized Low-Density Lipoprotein has an Inverse Relation to Carotid Artery Atherosclerosis. *Circulation*. 2003;108(17):2107-12. doi: 10.1161/01.CIR.0000092891.5515.
- Su J, Georgiades A, Wu R, Thulin T, Faire U, Frostegård J. Antibodies of IgM Subclass to Phosphorylcholine and Oxidized LDL are Protective Factors for Atherosclerosis in Patients with Hypertension. *Atherosclerosis*. 2006;188(1):160-6. doi: 10.1016/j.athero.

32. Garrido-Sánchez L, Chinchurreta P, García-Fuentes E, Mora M, Tinahones FJ. A Higher Level of IgM Anti-Oxidized LDL Antibodies is Associated with a Lower Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients on statins. *Int J Cardiol.* 2010;145(2):263-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.472.
33. Tsimikas S, Brilakis ES, Lennon RJ, Miller ER, Witztum JL, McConnell JP, et al. Relationship of IgG and IgM Autoantibodies to Oxidized Low Density Lipoprotein with Coronary Artery Disease and Cardiovascular Events. *J Lipid Res.* 2007;48(2):425-33. doi: 10.1194/jlr.M600361-JLR200.
34. Shoji T, Fukumoto M, Kimoto E, Shinohara K, Emoto M, Tahara H, et al. Antibody to Oxidized Low-Density Lipoprotein and Cardiovascular Mortality in End-Stage Renal Disease. *Kidney Int.* 2002;62(6):2230-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00692.x.
35. Carvalho MD, Vendrame CM, Ketelhuth DF, Yamashiro-Kanashiro EH, Goto H, Gidlund M. High-Density Lipoprotein Inhibits the Uptake of Modified Low-Density Lipoprotein and the Expression of CD36 and FcγRI. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(8):844-57. doi: 10.5551/jat.3905.



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

Efeitos Anti-inflamatórios e Cardioprotetores do HDL-C: Associação com Autoanticorpos contra LDL Oxidada?

Antiinflammatory and Cardioprotective Effects of HDL-C: Association With Autoantibodies Against Oxidized LDL?

Estêvão Lanna Figueiredo¹ e Ricardo Wang¹ 

Instituto Orizonti,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação Positiva entre Autoanticorpos contra LDL Oxidada e HDL-C: Um Novo Mecanismo para Cardioproteção de HDL?

O acúmulo de lipoproteínas contendo apolipoproteína B (ApoB), principalmente lipoproteína de baixa densidade (LDL), na íntima arterial tem sido atribuído a um dos passos iniciais da aterogênese.¹ Em outros estudos, a LDL oxidada e os macrófagos são os principais fatores patogênicos para o desenvolvimento da aterosclerose.^{2,3} Por sua vez, há evidências crescentes do papel protetor de autoanticorpos contra LDL oxidada (oxLDL-AboxLDL-Ab na aterogênese, fato que pode ser potencializado pela lipoproteína de alta densidade (HDL).^{4,5}

Neste volume dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Nunez et al.,⁶ avaliaram a hipótese de que indivíduos com níveis mais altos de HDL-C apresentariam níveis elevados de oxLDL-Ab. Trata-se de um estudo transversal que incluiu 193 indivíduos consecutivos saudáveis ≥ 18 anos e excluiu pacientes com doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), causas secundárias de elevação ou redução do HDL, uso de hipolipemiantes, alcoolismo e tabagismo. Os indivíduos foram submetidos a exame físico detalhado, medidas da pressão arterial e ultrassonografia de carótidas, além de análises bioquímicas de sangue periférico. Dividiu-se os participantes em tercís, de acordo com os níveis de HDL-C: baixo (< 68 mg/dL: $n = 59$); intermediário ($68-80$ mg/dL: $n = 71$) e alto (> 80 mg/dL: $n = 63$).

Quando comparado ao tercil mais baixo de HDL-C, o tercil mais alto apresentava mais mulheres, idades mais avançadas e maior concentração de colesterol. As atividades da lipase hepática (LH) e da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) estavam reduzidas; e LH e a proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP) aumentaram no tercil mais alto de HDL-C em comparação ao tercil mais baixo. Não houve diferenças significativas nos níveis da proteína C reativa

de alta sensibilidade (hsCRP) e do fator de necrose tumoral (TNF α). Entretanto, os níveis de oxLDL-Ab foram significativamente maiores no grupo com HDL-C alta, em comparação ao grupo com HDL-C baixa. A análise de regressão linear revelou que os níveis de OxLDL-Ab foram influenciados pela idade, HDL-C, tercís de HDL-C, HDL-3C e ApoAI. Na análise de regressão ajustada, apenas HDL-C e ApoAI relacionaram-se independentemente aos níveis de oxLDL-Ab.⁶

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica da parede arterial, caracterizada pela formação de placas contendo lipídios, tecido conjuntivo e células imunológicas na íntima das artérias. A LDL oxidada seria um gatilho para ativar esta resposta imune.⁷ O estudo CANTOS comprovou, pela primeira vez, que o tratamento anti-inflamatório (no caso, com o anticorpo contra interleucina IL-1 β) reduziu desfechos clínicos em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM).⁸ Subsequentemente, os efeitos anti-inflamatórios da colchicina reduziram eventos em pacientes com IAM⁹ ou DAC.¹⁰

No estudo de Nunez et al.,⁶ os autores observaram correlação positiva e independente entre os níveis séricos da HDL-C e ox-LDL-Ab. Isto está em concordância com a hipótese de que a HDL modularia a imunidade humoral da placa aterosclerótica e mostra o papel da oxLDL-Ab como potencial marcador de doença cardiovascular. Dentre as limitações do estudo, cita-se o fato de não terem dosado as interleucinas (especialmente IL5, que induziria a liberação de ox-LDL-Ab induzida pela HDL-C). Além disso, trata-se de um estudo realizado em um único centro e com uma amostra relativamente pequena ($n = 193$). De toda forma, é um estudo muito elegante e que abre caminho para futuras pesquisas.

Palavras-chave

Aterosclerose; HDL-Colesterol; Lipoproteínas-HDL.

Correspondência: Ricardo Wang •

Rua José do Patrocínio Pontes, 1355. CEP 30210-090, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: rwang@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220703>

Referências

1. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively Modified Low Density Lipoproteins: A Potential Role in Recruitment and Retention of Monocyte/Macrophages During Atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(9):2995-8. doi: 10.1073/pnas.84.9.2.
2. Luo C, Lian X, Hong L, Zou J, Zhu Y, Huang T, et al. High uric acid activates the ROS-AMPK pathway, impairs CD68 expression and inhibits OxLDL-induced foam-cell formation in a human monocytic cell line, THP-1," *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(3-4):538-48. doi: 10.1159/000452567.
3. Zhang BC, Zhang CW, Wang C, Pan DF, Xu TD, Li DY, et al. Luteolin attenuates foam cell formation and apoptosis in ox-LDL-stimulated macrophages by enhancing autophagy. *Cekll Physiol Biochem*. 2016;39(5):2065-76. Doi:10.1169/ooo447902
4. van den Berg VJ, Vroegindewey MM, Kardys I, Boersma E, Haskard D, Hartley A, et al. Anti-Oxidized LDL Antibodies and Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *Antioxidants*. 2019;8(10):484. doi: 10.3390/antiox8100484.
5. Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial Retention of Atherogenic Lipoproteins in Early Atherosclerosis. *Nature*. 2002;417(6890):750-4. doi: 10.1038/nature00804.
6. Nunez CEC, Oliveira JB, Barros-Mazon S, Zago VHS, Kaplan DB, Nakamura RT, et al. Associação positiva entre autoanticorpos contra LDL Oxidada e HDL-C: um novo mecanismo para cardioproteção de HDL? *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(5):714-721. Doi:10.36660/abc.20210796.
7. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(8):522-42. doi: 10.1038/s41569-021-00668-4
8. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JC, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. PMID:28845751
9. Tardif JC, Kouz S, Waters D, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. Doi:10.1056/NEJMMoa1912388
10. Nidorf SM, Fiolet AT, Mosterd A, Elkelboom JW, Schut A, Opstal TS, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 383(19):1838-47. Doi: 10.1056/NEJMoatMoa221372



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

Saúde Cardiovascular e Fibrilação ou Flutter Atrial: Um Estudo Transversal do ELSA-Brasil

Cardiovascular Health and Atrial Fibrillation or Flutter: A Cross-Sectional Study from ELSA-Brasil

Itamar S. Santos,^{1,2} Paulo A. Lotufo,^{1,2} Alessandra C. Goulart,² Luisa C. C. Brant,³ Marcelo M. Pinto Filho,⁴ Alexandre C. Pereira,⁵ Sandhi M. Barreto,⁶ Antonio L. P. Ribeiro,³ G Neil Thomas,⁷ Gregory Y. H. Lip,⁸ Isabela M. Bensenor,^{1,2} em nome do NIHR Global Health Research Group on Atrial Fibrillation Management*

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,⁴

Belo Horizonte, MG – Brasil

Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,⁶ Belo Horizonte, MG – Brasil

Institute of Applied Health Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham,⁷ Birmingham – Reino Unido

Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital and Aalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Aalborg University,⁸ Liverpool – Reino Unido

Resumo

Fundamento: A associação entre o status de saúde cardiovascular ideal (*ideal cardiovascular health* (ICVH)) e diagnóstico de fibrilação ou flutter atrial (FFA) foi menos estudado em comparação a outras doenças cardiovasculares.

Objetivos: Analisar a associação entre o diagnóstico de FFA e métricas e escores de ICVH no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

Métodos: Este estudo analisou dados de 13141 participantes com dados completos. Os traçados eletrocardiográficos foram codificados de acordo com o Sistema de Minnesota, em um centro de leitura centralizado. As métricas do ICVH (dieta, atividade física, índice de massa corporal, tabagismo, glicemia de jejum, e colesterol total) e escores do ICVH foram calculados conforme proposto pela *American Heart Association*. Modelos de regressão logística bruta e ajustada foram construídos para analisar associações de métricas e escores do ICVH com diagnóstico de FFA. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

Resultados: A idade mediana da amostra foi de 55 anos, e 54,4% eram mulheres. Nos modelos ajustados, os escores de ICVH não apresentaram associação significativa com diagnóstico de FFA prevalente [odds ratio (OR):0,96; intervalo de confiança de 95% (IC95%):0,80-1,16; p=0,70]. Perfis de pressão arterial ideal (OR:0,33; IC95%:0,1-0,74; p=0,007) e colesterol total ideal (OR:1,88; IC95%:1,19-2,98; p=0,007) foram significativamente associados com o diagnóstico de FFA.

Conclusões: Não foram identificadas associações significativas entre escores de ICVH global e diagnóstico de FFA após ajuste multivariado em nossas análises, devido, ao menos em parte, às associações antagônicas da FFA com métricas de pressão arterial e de colesterol total do ICVH. Nossos resultados sugerem que estimar a prevenção da FFA por meio de escore de ICVH global pode não ser adequado, e as métricas do ICVH devem ser consideradas separadamente.

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Flutter Atrial; Epidemiologia; Acidente Vascular Cerebral.

Abstract

Background: The association between ideal cardiovascular health (ICVH) status and atrial fibrillation or flutter (AFF) diagnosis has been less studied compared to other cardiovascular diseases.

Correspondência: Itamar S. Santos •

Universidade de São Paulo – Av. Prof. Lineu Prestes, 2565. CEP 05508-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: itamarss@usp.br

Artigo recebido em 21/11/2021, revisado em 13/03/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210970>

Objective: To analyze the association between AFF diagnosis and ICVH metrics and scores in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).

Methods: This study analyzed data from 13,141 participants with complete data. Electrocardiographic tracings were coded according to the Minnesota Coding System, in a centralized reading center. ICVH metrics (diet, physical activity, body mass index, smoking, blood pressure, fasting plasma glucose, and total cholesterol) and scores were calculated as proposed by the American Heart Association. Crude and adjusted binary logistic regression models were built to analyze the association of ICVH metrics and scores with AFF diagnosis. Significance level was set at 0.05.

Results: The sample had a median age of 55 years and 54.4% were women. In adjusted models, ICVH scores were not significantly associated with prevalent AFF diagnosis (odds ratio [OR]:0.96; 95% confidence interval [95% CI]:0.80-1.16; $p=0.70$). Ideal blood pressure (OR:0.33; 95% CI:0.15-0.74; $p=0.007$) and total cholesterol (OR:1.88; 95% CI:1.19-2.98; $p=0.007$) profiles were significantly associated with AFF diagnosis.

Conclusions: No significant associations were identified between global ICVH scores and AFF diagnosis after multivariable adjustment in our analyses, at least partially due to the antagonistic associations of AFF with blood pressure and total cholesterol ICVH metrics. Our results suggest that estimating the prevention of AFF burden using global ICVH scores may not be adequate, and ICVH metrics should be considered in separate.

Keywords: Atrial Fibrillation; Atrial Flutter; Epidemiology; Stroke.

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

Introdução

Em 2010, a *American Heart Association* (AHA) determinou uma meta de redução da mortalidade por doença cardiovascular (DCV) e acidente vascular cerebral (AVC) em 20% em dez anos.¹ A principal estratégia para alcançar essa meta incluiu o aumento da prevalência de perfis cardiovasculares ideais, medidos por meio de sete métricas de saúde cardiovascular ideal (ICVH, *ideal cardiovascular health*): dieta, atividade física, tabagismo, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, glicose plasmática de jejum, e colesterol total. A AHA estabeleceu definições específicas para cada uma dessas métricas, bem como um escore de ICVH para um indivíduo como a soma dos perfis ideais.

A eficácia dessa estratégia está sujeita à força das associações entre cada métrica de ICVH e ocorrência de DCV fatal e não fatal. Alguns autores avaliaram a associação entre escore de ICVH e seus componentes com DCV subclínica,² DCV clínica³ e mortalidade cardiovascular.⁴ Uma condição cardiovascular menos estudada neste contexto é a fibrilação ou o *flutter* atrial (FFA). A FFA tem risco de 25% de ocorrência,⁵ a qual está associada a múltiplos fatores de risco cardiovascular, com uma fração atribuível à população de AVC estimada entre 2 e 6%.⁶⁻⁸ Ogunmoroti et al.⁹ analisaram dados de 6506 participantes do estudo MESA - *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* e encontraram que indivíduos com um escore ICVH ótimo no período basal apresentaram um risco 27% mais baixo de FFA após um acompanhamento mediano de 11,2 anos em comparação àqueles com escores do ICVH inadequado. Garg et al.¹⁰ analisaram dados de 13182 participantes do estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) e encontraram que, após um seguimento de 25,1 anos, o aumento em cada componente ideal associou-se a um risco 17% menor para FFA. Análises similares foram realizadas por Garg et al. no estudo REGARDS (*Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study*),¹¹ resultando em uma redução menor (7%) porém significativa no risco para FFA para cada aumento no componente ideal. Recentemente, Lee et al.¹² analisaram 208 598 indivíduos que se submeteram a exames de check-up na Coreia do Sul

e encontraram, após um seguimento mediano de 7,2 anos, que os escores do ICVH associaram-se significativamente com incidência de FFA.

A maioria das informações sobre a associação entre FFA e métricas e escore do ICVH derivam de grandes coortes dos Estados Unidos; no entanto, estima-se que 72% dos anos de vida ajustados pela incapacidade e 67% das mortes por AVC tenham ocorrido em países com índices sociodemográficos baixos ou médios em 2016.¹³ A FFA também é comum no Brasil, com frequência de aproximadamente 2% em estudos baseados na atenção primária,¹⁴ e frequências maiores associadas ao avanço na idade.

O objetivo do presente estudo foi relatar associações do diagnóstico de FFA com métricas e escore do ICVH no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), um estudo brasileiro multicêntrico do tipo coorte de indivíduos com idade entre 35 e 74 anos no momento basal.

Métodos

O delineamento do estudo ELSA-Brasil¹⁵ e o perfil de sua coorte¹⁶ foram previamente descritos com detalhes. O ELSA-Brasil é um estudo multicêntrico tipo coorte em andamento no Brasil, em que foram incluídos 15105 servidores públicos ativos ou aposentados, com idade entre 35 e 74 anos, de seis instituições de seis cidades brasileiras. A avaliação basal ocorreu entre agosto de 2008 e dezembro de 2010. Nesse período, uma equipe treinada conduziu entrevistas presenciais, e exames clínicos, laboratoriais e de imagem. Após o período basal, todos os participantes eram contatados por telefone anualmente. De agosto de 2012 a dezembro de 2014, todos os participantes foram convidados para uma segunda visita, em que foram aplicados novos questionários, juntamente com avaliações clínicas e laboratoriais. Um total de 14014 (92,8%) indivíduos participaram dessa reavaliação. No presente artigo, as informações usadas foram obtidas dessa segunda avaliação presencial, salvo se indicado o contrário. O protocolo do estudo esteve de acordo com as normas éticas da Declaração de Helsinki de 1975 e foi aprovado

Artigo Original

pelo comitê de ética de todas as instituições participantes do ELSA-Brasil. Um termo de consentimento de todos os participantes foi obtido.

Amostra do estudo

Dos 14014 indivíduos que estiveram presentes na segunda avaliação presencial, 505 foram excluídos por falta de informação de eletrocardiograma (ECG) e 368 participantes por métricas do ICVH faltantes. Assim, nossa amostra principal consistiu em 13141 indivíduos. Para algumas análises de sensibilidade, a amostra restringiu-se a 12307 indivíduos sem relato de infarto do miocárdio, AVC ou insuficiência cardíaca prévio.

Coleta de dados

Os protocolos do ELSA-Brasil^{17,18} para a avaliação de dados antropométricos, clínicos e laboratoriais não mudaram entre a primeira e a segunda avaliação. Idade, sexo, raça, nível de escolaridade, e renda familiar mensal foram autorrelatadas e estratificadas. A renda mensal foi analisada como múltiplos de salários mínimos brasileiros (a média de um salário mínimo brasileiro durante a coleta de dados foi de aproximadamente 310 dólares americanos). Medidas de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram aferidas utilizando-se um aparelho oscilométrico (Omron HEM 705 CPINT). Três medidas foram tomadas em intervalos de um minuto após um período de descanso de cinco minutos com os indivíduos sentados. A média da segunda e da terceira medida foi considerada para definição da PAS e PAD. A glicemia de jejum foi determinada pelo método da hexoquinase e o colesterol total usando o método do colesterol oxidase, realizados em um equipamento ADVIA 1200 Siemens®.

Diagnóstico de FFA

Os registros de ECG foram obtidos no ELSA-Brasil conforme descrito anteriormente.^{19,20} O ECG nas avaliações presenciais foi realizado utilizando um aparelho Burdick Atria 6100, calibrado a 10mm/mV e velocidade de 25 mm/segundo. Os registros foram transmitidos para o centro de leitura no Centro de Investigação em Minas Gerais. Os traçados foram analisados seguindo-se o sistema de Glasgow e codificados de acordo com o Sistema de Minnesota. Os códigos selecionados (incluindo FFA) foram manualmente revisados por uma equipe treinada. Esses métodos foram adotados em todas as avaliações do ELSA-Brasil até o presente. O diagnóstico de FFA neste artigo foi definido como sua presença no traçado de ECG no período basal ou na segunda visita.

Escore ICVH

Informações detalhadas sobre o sistema de escore do ICVH no ELSA-Brasil podem ser encontradas em outro estudo.²¹ As seguintes definições foram usadas para as sete métricas do ICVH, baseadas nas recomendações da AHA:¹

1. Dieta: quatro componentes adequados de (a) ≥ 4 porções de frutas e verduras por dia, (b) ≥ 200 g de peixe por semana, (c) ≥ 2 porções de grãos integrais

ricos em fibra por dia, (d) ≤ 450 kcal de bebidas adoçadas com açúcar por semana, e (e) consumo de sódio ≤ 1500 mg/dia;

2. Atividade física: ≥ 75 minutos / semana ou atividade física rigorosa, ou ≥ 150 minutos / semana de atividade física moderada, ou ≥ 150 minutos / semana de atividade física moderada e atividade física vigorosa;
3. Tabagismo: nunca ter fumado ou ter idade ao parar de fumar ao menos dois anos menor que a idade atual;
4. IMC < 25 kg/m²;
5. Pressão arterial: PAS < 120 mmHg e PAD < 80 mmHg, sem medicação anti-hipertensiva;
6. Glicemia de jejum: < 100 mg/dL sem uso de medicamentos hipoglicemiantes;
7. Colesterol total < 200 mg/dL, sem uso de medicamentos hipolipemiantes.

Todas as informações para o escore ICVH foram obtidas da segunda visita, exceto informações relacionadas à dieta. A métrica do ICVH correspondente à dieta foi avaliada a partir de informações obtidas do questionário de frequência alimentar, aplicado no momento basal do ELSA-Brasil. O escore ICVH global foi calculado como a soma de todos os perfis ideais (intervalo: 0 a 7 pontos). Escores do estilo de vida dos participantes (dieta, atividade física, tabagismo, e IMC, intervalo; 0-4) e saúde (pressão arterial, glicemia de jejum, colesterol total; intervalo 0-3) foram avaliados separadamente.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas em contagens e proporções, e as variáveis contínuas em medianas e intervalos interquartis. A normalidade dos dados foi avaliada usando gráficos de densidade e o teste de Anderson-Darling. Nós calculamos a sensibilidade e a especificidade de diferentes pontos de corte do escore do ICVH global para classificar indivíduos com ou sem FFA na amostra. Construímos uma curva característica de operação do receptor (ROC) usando esses valores e calculamos a área sob a curva ROC para estimar a capacidade discriminatória dos escores do ICVH para identificar os indivíduos com FFA neste cenário. Modelos de regressão logística binária foram construídos para analisar a associação de métricas e escores do ICVH (global, estilo de vida, e saúde) com o diagnóstico de FFA. Esses modelos foram apresentados na forma bruta ou ajustada quanto à idade, sexo e raça. Foram feitas análises de sensibilidade restringindo a amostra a indivíduos sem relato de história de infarto do miocárdio, AVC ou insuficiência cardíaca. Após observar uma associação paradoxal entre a métrica do ICVH de colesterol total e FFA, realizamos algumas análises *a posteriori*, (1) excluindo indivíduos em uso de estatina, uma vez que alguns autores indicaram um benefício potencial das estatinas sobre incidência de fibrilação atrial;^{22,23} (2) excluindo a métrica de colesterol total do escore de saúde e do escore global do ICVH. Os modelos de regressão logística binária bruta e ajustada também foram apresentados para analisar a associação entre esses escores

modificados e o diagnóstico de FFA. As análises foram realizadas usando o programa R, versão 4.0.0. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

Resultados

A Tabela 1 resume as características da amostra. A idade mediana foi de 55 anos, e 7147 (54,4%) eram mulheres. A maioria dos participantes era da raça branca, tinham educação superior e renda familiar entre seis e 15 salários mínimos brasileiros (aproximadamente 1860 a 4650 dólares americanos/mês). A FFA foi detectada em traçados de ECG em 80 (0,6%) participantes. A métrica do ICVH mais frequente foi

tabagismo, presente em 11548 (87,9%) participantes. A Tabela 1 Suplementar apresenta as características dos participantes do estudo após exclusão daqueles com história de infarto do miocárdio, AVC ou insuficiência cardíaca.

A Figura Suplementar 1 apresenta a curva ROC referente à acurácia dos escores de ICVH global em identificar indivíduos com FFA na amostra. A área sob a curva ROC é 0,59, indicando um poder discriminatório relativamente baixo dos escores de ICVH global neste cenário. Mais detalhes são apresentados na Tabela Suplementar 2, que mostra valores de sensibilidade e especificidade para diferentes pontos de corte do escore de ICVH global.

Tabela 1 – Características da amostra do estudo

	Sem fibrilação ou flutter atrial (N=13061)	Com Sem fibrilação ou flutter atrial (N=80)	Total (N=13141)
Idade (anos; média ± DP)	55,0 [49,0 - 62,0]	64,5 [57,0 - 73,2]	55,0 [49,0 - 62,0]
Sexo feminino (N (%))	7117 (54,5%)	30 (37,5%)	7147 (54,4%)
Raça (N (%))			
Branca	6750 (52,3%)	46 (60,5%)	6796 (52,3%)
Mulata	3625 (28,1%)	21 (27,6%)	3646 (28,1%)
Negra	2071 (16,0%)	9 (11,8%)	2080 (16,0%)
Outras	471 (3,6%)	0 (0,0%)	471 (3,6%)
Nível educacional, N (%)			
Ensino médio incompleto	1472 (11,3%)	13 (16,2%)	1485 (11,3%)
Ensino médio completo	4110 (31,5%)	25 (31,2%)	4135 (31,5%)
Superior	7476 (57,3%)	42 (52,5%)	7518 (57,2%)
Renda familiar mensal (N (%))			
< 6 SMs	2816 (21,7%)	16 (20,0%)	2832 (21,6%)
6 - 15 SMs	6112 (47,0%)	29 (36,2%)	6141 (46,9%)
> 15 SMs	4073 (31,3%)	35 (43,8%)	4108 (31,4%)
Uso de medicamento anti-hipertensivo (N (%))	5800 (44,4%)	61 (76,2%)	5861 (44,6%)
Uso de medicamento hipoglicemiante, N (%)	2577 (20,9%)	30 (39,5%)	2607 (21,0%)
Uso de medicamento hipolipemiante, N (%)	6658 (51,0%)	37 (46,2%)	6695 (51,0%)
Métricas do ICVH (N (%))			
Dieta	177 (1,4%)	0 (0,0%)	177 (1,3%)
Atividade física	3488 (26,7%)	15 (18,8%)	3503 (26,7%)
Índice de massa corporal	4229 (32,4%)	27 (33,8%)	4256 (32,4%)
Tabagismo	11474 (87,8%)	74 (92,5%)	11548 (87,9%)
Pressão arterial	4499 (34,4%)	7 (8,8%)	4506 (34,3%)
Glicemia de jejum	5927 (45,4%)	23 (28,7%)	5950 (45,3%)
Colesterol Total	5213 (39,9%)	38 (47,5%)	5251 (40,0%)
Escore ICVH (média ± DP)			
Global	3,0 [2,0 - 4,0]	2,0 [1,0 - 3,0]	3,0 [2,0 - 4,0]
Estilo de vida	1,0 [1,0 - 2,0]	1,0 [1,0 - 2,0]	1,0 [1,0 - 2,0]
Saúde	1,0 [0,0 - 2,0]	1,0 [0,0 - 1,0]	1,0 [0,0 - 2,0]

SM: salário mínimo; o salário mínimo brasileiro durante a coleta de dados foi de aproximadamente 310 dólares americanos. ICVH: Ideal cardiovascular health (saúde cardiovascular ideal). Fonte: os autores.

Artigo Original

A Tabela 2 apresenta os valores de *odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC95%) para a associação de escores e métricas de ICVH com prevalência de FFA. Em toda a amostra, os escores de ICVH foram inversamente associados com o diagnóstico de FFA no modelo bruto ($p < 0,001$) e no modelo ajustado ($p = 0,007$). A exclusão dos indivíduos em uso de estatina das análises levou a uma perda de significância da associação entre o perfil de colesterol total no ICVH e a FFA nos modelos ajustados (OR: 2,22; IC95%: 0,86 – 5,70; $p = 0,098$). Contudo, essa perda de significância parece ser devida principalmente a uma perda de poder estatístico, uma vez que 46,2% dos participantes com FFA e 51,0% dos participantes sem FFA usavam estatinas.

Uma vez que as associações da FFA com a pressão arterial e a métrica de colesterol total do ICVH eram antagônicas, a FFA não se associou com escore de ICVH global nos modelos ajustados ($p = 0,76$). Após exclusão de indivíduos com relato de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca prévia, as associações da FFA com pressão arterial ($p = 0,023$) e métrica de colesterol total do ICVH ($p = 0,007$) nos modelos ajustados foram mantidas.

Também verificamos se os escores de saúde e os escores de ICVH global foram associados com FFA após exclusão da métrica de colesterol total. O escore de ICVH global mostrou-se inversamente associado com um diagnóstico de FFA nos modelos brutos (OR: 0,70; IC95%: 0,57 – 0,86; $p = 0,001$) com uma tendência não significativa a uma associação inversa nos modelos ajustados (OR: 0,84; IC95%: 0,67 – 1,04; $p = 0,11$). Os escores de saúde do ICVH foram inversamente associados com um diagnóstico de FFA no modelo absoluto (OR: 0,41; IC95%: 0,28 – 0,59; $p < 0,001$) e no modelo ajustado (OR: 0,63; IC95%: 0,42 – 0,93; $p = 0,020$).

Discussão

Na amostra do ELSA-Brasil, os escores de ICVH global foram associados com prevalência de FFA nos modelos brutos. No entanto, os escores foram ajustados com valores de área sob a curva ROC e a significância estatística desapareceu nos modelos ajustados para idade, sexo e raça. Analisando as métricas de ICVH separadamente, encontrou-se uma forte associação inversa entre a métrica de pressão arterial do ICVH e a FFA. Uma associação positiva, mas paradoxal, foi observada entre métrica de colesterol total do ICVH e FFA: uma métrica de colesterol total ideal do ICVH foi associada com diagnóstico de FFA. A restrição da amostra para indivíduos sem relato de infarto do miocárdio, AVC ou insuficiência cardíaca levou a resultados similares. A exclusão da métrica de colesterol total do ICVH levou a uma associação inversa significativa entre escores de saúde do ICVH e FFA.

A importância da hipertensão como um fator de risco para FFA está bem definida na literatura. Em uma revisão sistemática de fatores de risco para FFA Allan et al.²⁴ revisaram dados de 32 estudos de coortes de base populacional, incluindo mais de 20 milhões de indivíduos. Os autores encontraram que o diagnóstico de hipertensão e pressão arterial sistólica elevada foram consistentemente associados com incidência de FFA. Recentemente, Rattani et al.²⁵ utilizaram dados do estudo ARIC para calcular o risco atribuível na população de hipertensão para FFA. Os autores definiram hipertensão de acordo com os critérios do Sétimo Relatório do *Joint National Committee* ($\geq 140/90$ mmHg) e as diretrizes da *American Heart Association/American College of Cardiology* de 2017 ($\geq 130/80$ mmHg), e encontraram valores de fração atribuível populacional de 11% e 13%, respectivamente. Como esperado, a presença de um perfil

Tabela 2 – Odds ratios (IC95%) para a associação de escores e métricas de ICVH e diagnóstico de fibrilação ou flutter atrial

	Toda a amostra		Excluindo pacientes que relataram história de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca	
	Bruta	Ajustada para idade, sexo e raça	Bruta	Ajustada para idade, sexo e raça
Escore de ICVH global	0,80 (0,67 - 0,95)*	0,96 (0,80 - 1,16)	0,87 (0,71 - 1,08)	1,01 (0,81 - 1,26)
Escore de estilo de vida do ICVH	0,95 (0,71 - 1,26)	0,96 (0,70 - 1,30)	1,00 (0,70 - 1,42)	0,96 (0,67 - 1,38)
Dieta	†	†	†	†
Atividade física	0,63 (0,36 - 1,11)	0,65 (0,37 - 1,15)	0,71 (0,36 - 1,38)	0,67 (0,34 - 1,31)
Índice de massa corporal	1,06 (0,67 - 1,69)	1,19 (0,74 - 1,92)	1,33 (0,77 - 2,32)	1,38 (0,79 - 2,40)
Tabagismo	1,71 (0,74 - 3,93)	1,40 (0,60 - 3,23)	1,08 (0,46 - 2,52)	0,92 (0,39 - 2,18)
Escore de saúde do ICVH	0,66 (0,51 - 0,85)*	0,96 (0,73 - 1,26)	0,77 (0,57 - 1,03)	1,06 (0,77 - 1,46)
Pressão arterial	0,18 (0,08 - 0,40)*	0,33 (0,15 - 0,74)*	0,23 (0,10 - 0,53)*	0,36 (0,15 - 0,87)*
Glicose	0,49 (0,30 - 0,79)*	0,79 (0,48 - 1,31)	0,65 (0,37 - 1,13)	0,97 (0,54 - 1,74)
Colesterol Total	1,36 (0,88 - 2,12)	1,88 (1,19 - 2,98)*	1,62 (0,95 - 2,79)	2,14 (1,23 - 3,72)*

ICVH: Ideal cardiovascular health (saúde cardiovascular ideal); † Estimativas de odds ratio para a associação entre métrica de dieta do ICVH e fibrilação ou flutter atrial não puderam ser estimadas devido à ausência de indivíduos com um perfil ótimo de dieta e um diagnóstico de fibrilação ou flutter atrial; * $p < 0,05$. Fonte: os autores

ideal de pressão arterial também foi inversamente associada à FFA nos estudos de tipo coorte ARIC,¹⁰ REGARDS,¹¹ e MESA.⁹

Embora o colesterol total (principalmente por fração LDL-colesterol) seja um fator de risco importante para DCV aterosclerótica, sua associação com FFA não é tão bem estabelecida. Outros autores indicaram o paradoxo do colesterol na FFA, descrevendo níveis mais baixos de colesterol em indivíduos com FFA, em comparação a controles em vários cenários, tais como indivíduos tratados em centros de atenção primária,^{26,27} ou mesmo indivíduos de amostras da comunidade.²⁸ Em uma revisão sistemática recente, Guan et al.²⁹ encontraram que níveis elevados de colesterol total (definidos em pontos de corte entre 220 e 260 mg/dL, ou com base na distribuição empírica na amostra) foram associados a uma razão de risco agrupado (*pooled hazard ratio*) para FFA de 0,81 (IC95%: 0,72-0,92), o que foi consistente com nossos achados. Na mesma revisão sistemática, análises utilizando níveis de LDL-colesterol em vez de níveis de colesterol total mostraram resultados similares.

Existem evidências de que as estatinas possam ter potencial benefício sobre a incidência de fibrilação atrial.^{22,23} No entanto, a métrica do ICVH considera um perfil como não ideal se os indivíduos estão em uso de medicamentos hipolipemiantes, independentemente de seus níveis de colesterol total. Portanto, poderia ser argumentado que a associação paradoxal entre perfil de ICVH quanto ao colesterol total e FFA é explicada pelo uso de estatina; porém, nossos dados sugerem que esse não é o caso. A proporção de indivíduos de nossa amostra usando medicamentos hipolipemiantes é similar. Ainda, embora a exclusão de indivíduos que usam estatinas tenha levado à perda de significância estatística, isso provavelmente tenha ocorrido pelo elevado número de exclusões dessa análise de sensibilidade (51,0% da nossa amostra), uma vez que as estimativas do OR também eram similares (1,88 para toda a amostra; 2,22 após exclusão dos pacientes usando agentes hipolipemiantes).

O critério usado como a métrica de colesterol total do ICVH (<200 mg/dL sem uso de hipolepimantes) é mais rígido que aqueles adotados nos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Os estudos coorte⁹⁻¹¹ que avaliaram os escores de ICVH e sua relação com diagnóstico de FFA também investigaram a métrica de colesterol total do ICVH separadamente. Em todos os casos, as estimativas do risco sugeriram maior chance para FFA nos indivíduos com colesterol total ideal, mas sem diferença estatisticamente significativa. Essa ausência de significância nesses estudos contrasta com nossos achados de uma associação significativa, positiva, mas paradoxal entre a métrica de colesterol total ICVH e o diagnóstico de FFA nos modelos ajustados. Essa associação estatisticamente significativa em nosso estudo foi evidente mesmo com menos casos de FFA na amostra, em comparação a publicações anteriores. Diferenças de populações e delineamento dos estudos, podem ser parcialmente responsáveis por tal discrepância. Similar ao que se observa nos Estados Unidos, indivíduos brasileiros da raça negra apresentam uma prevalência maior de hipertensão³⁰ e uma prevalência mais baixa de dislipidemia³¹ em comparação aos de raça branca. Dada a forte associação inversa entre

pressão arterial e FFA, poderia ser argumentado que a raça seria um fator de confusão na associação positiva entre perfil de colesterol total do ICVH e diagnóstico de FFA. No entanto, é importante notar que nossos resultados se mantiveram mesmo após o ajuste por raça. Análises longitudinais futuras do ELSA-Brasil, incluindo a ocorrência de mais casos de FFA, irá esclarecer se o paradoxo do colesterol em indivíduos com FFA é particularmente forte na população brasileira.

Em 2018, Isakadze et al.³² propuseram que o uso do escore ICVH para melhorar a saúde cardiovascular global pode reduzir substancialmente a prevalência de FFA. Embora evidências atuais sugiram que tal fato seja verdadeiro, nossos resultados e dados prévios também destacam que métricas individuais do ICVH podem ter efeitos diferentes (e mesmo antagônicos) sobre a prevalência da FFA. Assim, é discutível se o progresso na prevenção da FFA resultante não só de melhorias nos escores do ICVH devam ser estimadas considerando não só o impacto de todas as métricas do ICVH em conjunto como também cada métrica separadamente.

O presente estudo tem pontos fortes. Primeiro, o estudo avaliou dados de uma grande amostra no Brasil. Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a analisar a associação entre FFA e métricas do ICVH em uma amostra da América do Sul com diferentes características comparadas às amostras analisadas em estudos prévios. Os traçados de ECG também foram analisados em um local de leitura centralizado, usando um protocolo padronizado,¹⁹ e os critérios de escore do ICVH pôde ser aplicado com mínimas adaptações.

O estudo também precisa ser interpretado no contexto de suas limitações. A amostra deste estudo incluiu um pequeno número de participantes com FFA. Isso deve-se muito provavelmente à alta proporção de indivíduos com idade inferior a 60 anos de idade. Com o passar do tempo, os casos incidentes de FFA podem aumentar o poder de nossas análises. Isso pôde ter influenciado nosso resultado de não associação entre diagnóstico de FFA e escores de ICVH. O questionário de frequência alimentar não foi aplicado na segunda visita dos participantes no estudo ELSA-Brasil; portanto, considerou-se que os participantes mantiveram o status de dieta no ICVH após o basal. A prevalência de uma dieta ideal (segundo critérios do ICVH) foi muito baixa no período basal do ELSA-Brasil (1,3%),²¹ que é consistente com os achados de outras populações.³³ Assim, é improvável que uma grande proporção de participantes teria adotado uma dieta ideal entre o período basal e a segunda visita. A FFA foi definida com base somente nos traçados de ECG do ELSA-Brasil e, apesar de conferir alta especificidade, FFA paroxística pode ser pouco representada em nossas análises.

Conclusões

Não foram observadas associações significativas entre escores de ICVH global e diagnóstico de FFA em nossas análises, devido, ao menos em parte, às associações antagônicas de FFA com pressão arterial e colesterol total. Nossos resultados sugerem que estimar o efeito da prevenção de FFA usando escores de ICVH global pode não ser adequado, e as métricas do ICVH devem ser consideradas separadamente.

Agradecimentos

A fase basal do ELSA-Brasil teve apoio do Ministério da Saúde (Departamento de Ciência e Tecnologia) e do Ministério de Ciências, tecnologia e Inovação (financiadora de estudos e projetos e CNPq) (auxílios 01 06 0010.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ). ALR recebeu apoio financeiro do CNPq (auxílio 310679/2016–8), do Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde - IATS, auxílio 465518/2014–1) e da FAPEMIG (Programa Pesquisador Mineiro, PPM-00 428–17). Este estudo também foi financiado pelo *National Institute for Health Research* (projeto 17/63/121, *Global Health Research Group on Atrial Fibrillation Management* do NIHR).

*Membros do NIHR Global Health Group para o manejo de fibrilação atrial, listados em ordem alfabética

Ajini Arasalingam, Abi Beane, Isabela M Bensenor, Peter Brocklehurst, Kar Keung Cheng, Wahbi El-Bouri, Mei Feng, Alessandra C Goulart, Sheila Greenfield, Yutao Guo, Mahesan Guruparan, Gustavo Gusso, Tiffany E Gooden, Rashan Haniffa, Lindsey Humphreys, Kate Jolly, Sue Jowett, Balachandran Kumarendran, Emma Lancashire, Deirdre A Lane, Xuewen Li, Gregory Y.H. Lip (Co-PI), Yan-guang Li, Trudie Lobban, Paulo A Lotufo, Semira Manseki-Holland, David J Moore, Krishnarajah Nirantharakumar, Rodrigo D Olmos, Elisabete Paschoal, Paskaran Pirasanth, Uruthirakumar Powsiga, Carla Romagnoli, Itamar S Santos, Alena Shantsila, Vethanayagam Antony Sheron, Kanesamoorthy Shribavan, Isabelle Szmigin, Kumaran Subaschandren, Rajendra Surenthirakumaran, Meihui Tai, G. Neil Thomas (Co-PI), Ana C Varella, Hao Wang, Jingya Wang, Hui Zhang, Jiaoyue Zhong.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos IS, Lotufo PA, Goulart AC, Barreto SM, Ribeiro ALP, Bensenor IM;

Obtenção de dados: Brant LCC, Pinto Filho MM, Barreto SM, Ribeiro ALP; Análise e interpretação dos dados: Santos IS, Lotufo PA, Goulart AC, Brant LCC, Pinto Filho MM, Pereira AC, Barreto SM, Ribeiro ALP, Thomas GN, Lip GYH, Bensenor IM; Análise estatística: Santos IS; Obtenção de financiamento: Lotufo PA, Barreto SM, Ribeiro ALP, Thomas GN, Lip GYH, Bensenor IM; Redação do manuscrito: Santos IS, Bensenor IM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lotufo PA, Goulart AC, Brant LCC, Pinto Filho MM, Pereira AC, Barreto SM, Ribeiro ALP, Thomas GN, Lip GYH.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil, Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil e Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da USP sob o número de protocolo 659/06. 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. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction: The American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and Beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
2. Santos IS, Goulart AC, Pereira AC, Lotufo PA, Bensenor IM. Association between Cardiovascular Health Score and Carotid Intima-Media Thickness: Cross-Sectional Analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) Baseline Assessment. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(12):1207-1216.e4. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.001.
3. Isozori NM, Kunutsor SK, Voutilainen A, Kurl S, Kauhanen J, Laukkanen JA. Ideal Cardiovascular Health and Risk of Acute Myocardial Infarction Among Finnish Men. *Atherosclerosis*. 2019;289:126-131. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.024.
4. Corlin L, Short MI, Vasan RS, Xanthakis V. Association of the Duration of Ideal Cardiovascular Health Through Adulthood With Cardiometabolic Outcomes and Mortality in the Framingham Offspring Study. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):549-556. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0109.
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
6. Kitamura A, Yamagishi K, Imano H, Kiyama M, Cui R, Ohira T, et al. Impact of Hypertension and Subclinical Organ Damage on the Incidence of Cardiovascular Disease Among Japanese Residents at the Population and Individual Levels - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ J*. 2017;81(7):1022-28. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1129.
7. Nakayama T, Yokoyama T, Yoshiike N, Zaman MM, Date C, Tanaka H, et al. Population Attributable Fraction of Stroke Incidence in Middle-Aged and Elderly People: Contributions of Hypertension, Smoking and Atrial Fibrillation. *Neuroepidemiology*. 2000;19(4):217-26. doi: 10.1159/000026259.
8. Iwahana H, Ishikawa S, Ishikawa J, Kabutoya T, Kayaba K, Gotoh T, et al. Atrial Fibrillation is a Major Risk Factor for Stroke, Especially in Women: The Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol*. 2011;21(2):95-101. doi: 10.2188/jea.je20090149.
9. Ogunmoroti O, Michos ED, Aronis KN, Salami JA, Blankstein R, Virani SS, et al. Life's Simple 7 and the Risk of Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;275:174-181. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.050.

10. Garg PK, O'Neal WT, Chen LY, Loefer LR, Sotoodehnia N, Soliman EZ, et al. American Heart Association's Life Simple 7 and Risk of Atrial Fibrillation in a Population Without Known Cardiovascular Disease: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8):e008424. doi: 10.1161/JAHA.117.008424.
11. Garg PK, O'Neal WT, Ogunsua A, Thacker EL, Howard G, Soliman EZ, et al. Usefulness of the American Heart Association's Life Simple 7 to Predict the Risk of Atrial Fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke [REGARDS] Study). *Am J Cardiol.* 2018;121(2):199-204. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.033.
12. Lee JH, Yang PS, Yu HT, Kim TH, Jang E, Uhm JS, et al. Association of Cardiovascular Health and Incident Atrial Fibrillation in Elderly Population. *Heart.* 2021;heartjnl-2020-318858. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318858.
13. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Stroke, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
14. Santos JPAD, Ribeiro ALP, Andrade-Junior D, Marcolino MS. Prevalence of Electrocardiographic Abnormalities in Primary Care Patients According to Sex and Age Group. A Retrospective Observational Study. *Sao Paulo Med J.* 2018;136(1):20-8. doi: 10.1590/1516-3180.2017.0222290817.
15. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):315-24. doi: 10.1093/aje/kwr294.
16. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):68-75. doi: 10.1093/ije/dyu027.
17. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Medical Assessments and Measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47 Suppl 2:54-62. doi: 10.1590/s0034-8910.2013047003851.
18. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logistics of Collection and Transportation of Biological Samples and the Organization of the Central Laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47 Suppl 2:63-71. doi: 10.1590/s0034-8910.2013047003807.
19. Pinto MM Filho, Brant LCC, Silva JLP, Foppa M, Lotufo PA, Mill JG, et al. Electrocardiographic Findings in Brazilian Adults without Heart Disease: ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(5):416-24. doi: 10.5935/abc.20170146.
20. Santos IS, Lotufo PA, Brant LCC, Pinto MM Filho, Pereira ADC, Barreto SM, et al. Atrial Fibrillation Diagnosis using ECG Records and Self-Report in the Community: Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(3):426-434. doi: 10.36660/abc.20190873.
21. Machado LBM, Silva BLS, Garcia AP, Oliveira RAM, Barreto SM, Fonseca MJM, et al. Ideal Cardiovascular Health Score at the ELSA-Brasil Baseline and its Association with Sociodemographic Characteristics. *Int J Cardiol.* 2018;254:333-337. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.037.
22. Hung CY, Lin CH, Wang KY, Huang JL, Hsieh YC, Loh el-W, ET AL. Dosage of Statin, Cardiovascular Comorbidities, and Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1131-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.087.
23. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin Therapy and Atrial Fibrillation: Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28(1):7-18. doi: 10.1097/HCO.0b013e32835b0956.
24. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, et al. Are Cardiovascular Risk Factors Also Associated with the Incidence of Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Field Synopsis of 23 Factors in 32 Population-Based Cohorts of 20 Million Participants. *Thromb Haemost.* 2017;117(5):837-850. doi: 10.1160/TH16-11-0825.
25. Rattani A, Claxton JS, Ali MK, Chen LY, Soliman EZ, Alvaro A. Association and Impact of Hypertension Defined Using the 2017 AHA/ACC Guidelines on the Risk of Atrial Fibrillation in The Atherosclerosis Risk in Communities study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):262. doi: 10.1186/s12872-019-1259-0.
26. Annoura M, Ogawa M, Kumagai K, Zhang B, Saku K, Arakawa K. Cholesterol Paradox in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Cardiology.* 1999;92(1):21-7. doi: 10.1159/000006942.
27. Mourtzinis G, Kahan T, Boström KB, Schiöler L, Wallin LC, Hjerpe P, et al. Relation Between Lipid Profile and New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Systemic Hypertension (From the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD)). *Am J Cardiol.* 2018;122(1):102-107. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.03.024.
28. Lee HJ, Lee SR, Choi EK, Han KD, Oh S. Low Lipid Levels and High Variability are Associated with the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(23):e012771. doi: 10.1161/JAHA.119.012771.
29. Guan B, Li X, Xue W, Tse G, Waleed KB, Liu Y, et al. Blood Lipid Profiles and Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Clin Lipidol.* 2020;14(1):133-142.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2019.12.002.
30. Chor D, Ribeiro ALP, Carvalho MS, Duncan BB, Lotufo PA, Nobre AA, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127382. doi: 10.1371/journal.pone.0127382.
31. Santos RD, Bensenor IM, Pereira AC, Lotufo PA. Dyslipidemia According to Gender and Race: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol.* 2016;10(6):1362-1368. doi: 10.1016/j.jacl.2016.08.008.
32. Isakadze N, Pratik B, Sandesara B, Patel R, Baer J, Isadinso I, et al. Life's Simple 7 Approach to Atrial Fibrillation Prevention. *J Atr Fibrillation.* 2018;11(3):2051. doi: 10.4022/jafib.2051.
33. Younus A, Aneni EC, Spatz ES, Osondu CU, Roberson L, Ogunmoroti O, et al. A Systematic Review of the Prevalence and Outcomes of Ideal Cardiovascular Health in US and Non-US Populations. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(5):649-70. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.019.

*Material suplementar

Para informação adicional da Figura Suplementar 1, por favor, clique aqui.

Para informação adicional das Tabelas Suplementares, por favor, clique aqui.



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

Análise de Prevalência de Fibrilação Atrial e a Saúde Cardiovascular em Coorte Derivada do Projeto ELSA-Brasil

Analysis of Atrial Fibrillation Prevalence and Cardiovascular Health in Cohort Derived from the ELSA-Brasil Project

Henrique Tria Bianco¹ 

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Saúde Cardiovascular e Fibrilação ou Flutter Atrial: Um Estudo Transversal do ELSA-Brasil

Este interessante estudo¹ de prevalência analisou a associação entre a fibrilação (FA) e o flutter atrial (FT), com o *status* da saúde cardiovascular, em coorte derivada do projeto ELSA-BRASIL, em desenho observacional e do tipo transversal. Foram incluídos nesta análise 13.141 participantes. Métricas de biomarcadores e dados epidemiológicos foram inseridos, com posterior análise de associação, em modelo ajustado e em regressão logística para as variáveis de interesse.

Os mecanismos de associação entre FA e o risco de acidente vascular cerebral (AVC) são bem conhecidos. A FA está associada à estase sanguínea anormal, que envolve hipocontratibilidade atrial, remodelação estrutural atrial, ativação plaquetária e da cascata de coagulação, promovendo a formação de trombos e isquemia.^{2,3} Desta forma, a FA é preditor independente de doenças isquêmicas, notadamente o AVC. O risco estimado de FA durante a vida é entre 22% e 26%.^{4,5} Métricas para avaliar o impacto desta associação são constantemente publicadas em documentos, como as recomendações do Comitê de Metas e Métricas da Força-Tarefa de Planejamento Estratégico da *American Heart Association*, que desenvolveu estratégias de monitoramento contínuo e em longo prazo.⁶ Dentro de um conceito generalista, a saúde cardiovascular deve conter aspectos clínicos e comportamentais, como o estilo de vida adequado (não fumar, evitar a obesidade), concomitante a correção e adequação de biomarcadores metabólicos, como níveis de colesterol e triglicérides; glicemia; e controle adequado da pressão arterial. Desta forma, este comitê propôs um desafio para o alcance destas metas: “Até 2020, melhorar a saúde cardiovascular de todos os americanos em 20%, reduzindo as mortes por doenças cardiovasculares e AVC em 20%”. Desta forma, a identificação de indivíduos com risco para desenvolver FA é um imperativo clínico, pois a modificação de algumas variáveis pode reduzir a incidência desta afecção.^{7,8}

Em estudo recentemente publicado, foi demonstrado que, em modelo utilizando “machine learning”, usando o eletrocardiograma (ECG) para estimar o risco de FA, foram robustos e validados em várias populações utilizando-se de

rigorosas métricas epidemiológicas. A previsão de FA pode ser realizada pela avaliação dos fatores de risco clínicos ou análise de ECGs baseada em inteligência artificial. Entretanto, a combinação de ambos fornece maior precisão preditiva.⁹

No estudo intitulado: Saúde Cardiovascular e Fibrilação ou Flutter Atrial: Um Estudo Transversal do ELSA-Brasil,¹ não foram observadas associações significativas entre os escores globais (saúde cardiovascular ideal) e o diagnóstico de FA, pelo menos parcialmente, em virtude de correlações antagônicas com a pressão arterial e com o colesterol total, dados estes extensivamente discutidos neste manuscrito. Este paradoxo entre o colesterol e a FA, foi consistente com dados previamente publicados. Em revisão sistemática, Guan et al. apontaram que níveis elevados de colesterol total (definidos em estudos com pontos de corte entre 220 e 260 mg/dL), estavam associados à FA, [HR 0,81 (IC 95%: 0,72-0,92)]. Na mesma revisão sistemática, análises usando LDL-C em vez de níveis de colesterol total, produziram resultados semelhantes.¹⁰ Entretanto, existem robustas evidências de que estatinas têm um benefício potencial na saúde incidência de FA ou FT.^{11,12} Desta maneira, métricas devem considerar um perfil não ideal de saúde cardiovascular se os pacientes estiveram sob medicação hipolipemiante, independentemente de seus níveis de colesterol total.

Com relação à hipertensão arterial, o presente manuscrito proveniente da coorte ELSA-BRASIL, analisou de forma separada as métricas dos escores globais de saúde. Os autores deste encontraram uma forte e inversa associação da pressão arterial com a presença de FA. Destacando desta forma, a relevância do controle e do tratamento adequado deste importante fator de risco, em consonância com dados da literatura.¹³⁻¹⁵

Os autores declaram algumas limitações que poderiam impactar nos resultados obtidos, como o pequeno número de participantes e sobretudo pela alta proporção de indivíduos com menos de 60 anos, havendo possível influência dos achados de “não associação” entre o diagnóstico FA e os escores de saúde global avaliados.

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Flutter Atrial; Fatores de Risco.

Correspondência: Henrique Tria Bianco •

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina,¹ São Paulo, SP – Brasil - Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-001, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: henriquetria@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220676>

Referências

1. Santos IS, Lotufo PA, Goulart AC, Brant LCC, Pinto Filho MM, Pereira AC, Barreto SM, et al. Cardiovascular Health and Atrial Fibrillation or Flutter: A Cross-Sectional Study from ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(5):724-731.
2. Kim YH, Roh SY. The Mechanism of and Preventive Therapy for Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *J Stroke.* 2016;18(2):129-37. doi: 10.5853/jos.2016.00234.
3. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships Between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 2004;109(12):1509-13. doi: 10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11.
4. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circ Res.* 2014;114(9):1453-68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
5. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal Relationship between Subclinical Atrial Fibrillation and Embolic Events. *Circulation.* 2014;129(21):2094-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
6. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction: The American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and Beyond. *Circulation.* 2010;121(4):586-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
7. Voskoboinik A, Kalman JM, Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;382(1):20-28. doi: 10.1056/NEJMoa1817591.
8. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, et al. PREVENTion and regressive Effect of Weight-Loss and Risk Factor Modification on Atrial Fibrillation: The REVERSE-AF study. *Europace.* 2018;20(12):1929-35. doi: 10.1093/europace/euy117.
9. Khurshid S, Friedman S, Reeder C, Di Achille P, Diamant N, Singh P, et al. ECG-Based Deep Learning and Clinical Risk Factors to Predict Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2022;145(2):122-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057480.
10. Guan B, Li X, Xue W, Tse G, Waleed KB, Liu Y, et al. Blood Lipid Profiles and Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Clin Lipidol.* 2020;14(1):133-142.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2019.12.002.
11. Hung CY, Lin CH, Wang KY, Huang JL, Hsieh YC, Loh el-W, et al. Dosage of Statin, Cardiovascular Comorbidities, and Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1131-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.087.
12. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin Therapy and Atrial Fibrillation: Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28(1):7-18. doi: 10.1097/HCO.0b013e32835b0956.
13. Ogunmoroti O, Michos ED, Aronis KN, Salami JA, Blankstein R, Virani SS, et al. Life's Simple 7 and the Risk of Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2018;275:174-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.050.
14. Garg PK, O'Neal WT, Chen LY, Loehr LR, Sotoodehnia N, Soliman EZ, et al. American Heart Association's Life Simple 7 and Risk of Atrial Fibrillation in a Population Without Known Cardiovascular Disease: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8):e008424. doi: 10.1161/JAHA.117.008424.
15. Garg PK, O'Neal WT, Ogunsoye A, Thacker EL, Howard G, Soliman EZ, et al. Usefulness of the American Heart Association's Life Simple 7 to Predict the Risk of Atrial Fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke [REGARDS] Study). *Am J Cardiol.* 2018;121(2):199-204. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.033.



Aspectos Clínicos e de Sobrevida de Pacientes pós Implante de Valva Mecânica, com Ênfase em Trombose de Prótese Valvar

Clinical Features and Survival Analysis of Patients after Mechanical Heart Valve Replacement, with an Emphasis on Prosthetic Valve Thrombosis

Fábio Tagliari,¹ Marcelo Goulart Correia,¹ Guilherme Dalcol Amorim,¹ Alexandre Siciliano Colafranceschi,¹ João Manoel Pedroso,¹ Luiz Fernando Rodrigues Junior,^{1,2} Thaisa Rodrigues Tagliari,¹ Clara Weksler,¹ Cristiane Lamas^{1,3,4}

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO),³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: As doenças oro-valvares têm prevalência mundial expressiva, e a cirurgia de troca valvar melhorou a sobrevida dos pacientes.

Objetivos: Descrever aspectos clínico-laboratoriais dos pacientes submetidos a implante valvar mecânico e determinar a incidência de trombose de próteses valvares (TPV).

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo com seguimento até nove anos; as variáveis de estudo foram buscadas em prontuários físicos e eletrônicos. Os cálculos foram realizados pelo programa Jamovi 1.2.2.; $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Foram construídas curvas de Kaplan Meier, e realizada análise de regressão de Cox para fatores relacionados à mortalidade.

Resultados: Foram incluídos 473 pacientes com média de idade de $46,9 \pm 11,3$ anos. A doença reumática foi a principal etiologia. Em média de acompanhamento de 4,43 anos, a mortalidade foi de 16,1%. Pacientes com implantes de próteses na posição aórtica tiveram sobrevida melhor que os portadores em posição mitro-aórtica ($p = 0,026$). Entre os fatores ajustados para mortalidade, apenas classe funcional e insuficiência renal crônica apresentaram significância estatística. A incidência de TPV foi de 0,24/100 pacientes/ano, com primeiro evento após 1000 dias da cirurgia. Tabagismo e *pannus* foram estatisticamente associados a TPV. Não houve diferenças na variabilidade de INR entre pacientes com e sem trombose por posição protética, mas houve diferença estatística no INR pré-evento trombótico comparado aos que não apresentaram trombose (INR = $2,20[1,80-2,20]$ vs $2,80[2,20-3,40]$; $p = 0,040$). Identificamos 4,4% de acidentes vasculares cerebrais e 5,2% de sangramentos.

Conclusões: A população mostrou-se jovem e valvopatia reumática foi frequente. A frequência de TPV foi semelhante à descrita na literatura, apesar da baixa renda e escolaridade da amostra.

Palavras-chave: Anticoagulantes; Análise de Sobrevida; Brasil; Implante de Prótese de Valva Cardíaca; Trombose.

Abstract

Background: Valvular heart diseases are highly prevalent in the world, and surgical valve replacement has improved patients' survival.

Objectives: To describe clinical and laboratory data of patients undergoing mechanical valve replacement, and to determine the incidence of prosthetic valve thrombosis (PVT).

Methods: Retrospective cohort study with a follow-up of up to nine years. The study variables were collected from conventional and electronic medical charts. Statistical calculations were performed using the Jamovi software version 1.2.2.; a $p < 0.05$ was considered statistically significant. Kaplan Meier curves were constructed, and Cox regression analysis was performed for analysis of factors related to mortality.

Results: A total of 473 patients were included, mean age of 46.9 ± 11.3 years. Rheumatic disease was the most common etiology. In a mean follow-up period of 4.43 years, mortality rate was 16.1%. Patients with aortic prosthesis showed higher survival than patients with double implant (mitral and aortic) ($p = 0.026$). Of the factors adjusted for mortality, only functional class and chronic renal failure showed statistically significant association. The incidence of PVT was 0.24/100 patients/year, and the first event occurred more than 1000 days after the implant.

Correspondência: Fábio Tagliari •

Instituto Nacional de Cardiologia – Doenças Orovalvares – Rua das Laranjeiras, 374, 8º andar. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: tagliari.fabio@gmail.com

Artigo recebido em 24/06/2021, revisado em 10/04/2022, aceito em 13/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210544>

Smoking and pannus formation were significantly associated with PVT. No differences were found in INR variability between patients with and without thrombosis by prosthetic position, but significant differences were found in INR before thrombosis as compared with patients without thrombosis (INR= 2.20 [1.80-2.20] vs. 2.80 [2.20-3.40]; $p=0.040$). The incidence of stroke and bleeding was 4.4% and 5.2% respectively.

Conclusions: The study population was young, and rheumatic valve disease was common in this group. The prevalence of PVT was similar to that described in the literature, despite the low income and low educational level of our sample.

Keywords: Anticoagulants; Survival Analysis; Brazil; Heart Valve Prosthesis Implantation; Thrombosis.

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

Introdução

As doenças orovalvares apresentam prevalência expressiva, afetando mais de 100 milhões de pessoas em todo o mundo.¹ Em países em desenvolvimento, como o Brasil, as valvopatias representam uma significativa parcela das internações por doença cardiovascular. Nesses países, a doença valvar reumática incide de maneira preponderante² e é um problema de saúde pública, com impacto socioeconômico, atingindo sobremaneira a população mais humilde e jovem.³

Embora o manejo clínico seja eficaz na maioria dos casos, em casos mais graves de doença valvar, a terapia cirúrgica para reparo ou troca da valva afetada tem indicação absoluta. Na substituição de válvula cardíaca, são usadas próteses constituídas por material biológico ou não-biológico (mecânicas), sendo as últimas de extensa durabilidade e largamente utilizadas em pacientes mais jovens.^{4,5} Contudo, comparativamente, as válvulas protéticas mecânicas associam-se à maior probabilidade de formação de trombos e eventos tromboembólicos devido a suas características físicas, com incidência total de trombose valvar mecânica de 0,4 por 100 pacientes por ano. Importante destacar que a trombose de prótese mecânica em posição mitral é de 0,5 por 100 pacientes por ano, aproximadamente cinco vezes mais frequente que em posição aórtica (0,1 por 100 pacientes por ano).⁶

Neste sentido, o acompanhamento clínico pós-operatório deve ser rigoroso visto que a anticoagulação inadequada pode favorecer à trombose de prótese com consequente disfunção, com ou sem tromboembolismo.⁷ Logo, a preferência pela válvula mecânica deve ser individualizada mesmo em pacientes mais jovens, considerando as variáveis: risco de sangramento, nível educacional e de compreensão do paciente, seu local de moradia e distância dos recursos médico-hospitalares na região, desejo do paciente quanto ao tipo de prótese e desejo de engravidar nas mulheres.⁴

No Brasil, são escassos os estudos descrevendo trombose protética e seu manejo.^{8,9} Portanto, o presente trabalho pretende descrever as características demográficas, clínicas, cirúrgicas e os desfechos de pacientes submetidos a implante de prótese valvar mecânica em uma instituição pública terciária referência em cardiologia de alta complexidade no Sistema Único de Saúde, com ênfase na incidência de trombose de prótese mecânica.

Métodos

Desenho do estudo

Este é um estudo do tipo coorte retrospectivo. Os pacientes foram identificados no banco de dados do Serviço de Doenças Orvalvares e no Registro de Cirurgias do Serviço

de Cirurgia de um hospital terciário. As variáveis de estudo foram coletadas dos prontuários físicos e eletrônicos. Todos os pacientes operados que foram seguidos na instituição tiveram a verificação do INR (razão normalizada internacional) a cada quatro a seis semanas no ambulatório de anticoagulação. Pacientes que vinham em acompanhamento regular, mas faltaram por mais que 12 meses seguidos, foram pesquisados quanto à possibilidade de óbito junto ao Portal Extrajudicial do Estado do Rio de Janeiro, uma vez que todos os pacientes com prótese valvar mecânica têm consultas agendadas pelo menos semestralmente no ambulatório.

População de estudo

Foram estudados todos os pacientes adultos que tiveram próteses valvares mecânicas implantadas no Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, de janeiro de 2011 a dezembro de 2017.

Variáveis de estudo

Variáveis buscadas foram sexo, idade, condição socioeconômica, comorbidades, medicações em uso, presença de fibrilação atrial; local de origem por regiões do Estado do Rio de Janeiro, etiologia e tipo de lesão valvar original, classe funcional (NYHA) na consulta ambulatorial mais recente, dados funcionais e hemodinâmicos de ecocardiografia pós implante valvar e o mais atual, marcas e posições valvares implantadas, nível de anticoagulação pela mensuração do tempo de ativação da protrombina (TAP) e valores de INR seriados nos últimos seis meses ou prévios ao diagnóstico de trombose valvar ou óbito. Foi calculada a incidência de trombose valvar, de acidente vascular cerebral e sangramentos, e avaliado tipo de intervenção e presença ou não de *pannus* associado à trombose.

Definições operacionais

Trombose de prótese valvar (TPV) foi definida como qualquer trombo, na ausência de infecção, inserido ou perto da prótese valvar, ocluindo parte do fluxo sanguíneo ou interferindo com a função valvar.

Novo episódio TPV foi definido como aquele ocorrido mais de três meses após intervenção terapêutica em que foi documentada resolução do trombo, confirmada pela avaliação clínica e por métodos complementares.

Sangramento grave foi definido como aquele em que há risco iminente de morte, com intervenção cirúrgica de urgência ou não, com uso de hemoderivados ou não; sangramentos maiores foram definidos como aqueles potencialmente graves, com internação obrigatória, porém

de conduta predominantemente conservadora, com uso ou não de hemoderivados.

Análise de dados

Os dados foram expressos como frequências (variáveis categóricas), médias e desvio padrão (variáveis contínuas com distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (variáveis contínuas sem distribuição normal). A análise estatística foi realizada utilizando-se o software específico Jamovi, versão 1.2.2. As variáveis categóricas foram analisadas pelos testes do qui-quadrado e exato de Fisher. O teste t de Student não pareado foi usado para comparação entre as variáveis contínuas com distribuição normal, e o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas sem distribuição normal. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição. A comparação entre as médias em mais de dois momentos foi realizada por análise da variância (ANOVA) para medidas repetidas. A análise de eventos (óbito e trombose de prótese) foi realizada por meio da Curva de Kaplan-Meier. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os efeitos de variáveis sobre a sobrevida após implante valvar foram avaliados usando-se índices de risco (*hazard ratio*, HR) ajustados (aHR) e seus correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC), que foram estimados por meio dos modelos de regressão múltipla de risco proporcional de Cox. As suposições de risco proporcional para os ajustes dos modelos de regressão Cox foram testadas usando análises de correlação e testes de qui-quadrado baseados em resíduos Schoenfeld escalonados e tempos de sobrevivência transformados.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia em 01/08/18, sob o número CAAE: 87442918.3.0000.5272, parecer no. 2.793.851.

Resultados

No período de estudo, o total de trocas valvares na instituição foi de 1901 implantes, entre próteses biológicas e mecânicas. Um total de 473 (24,9%) foram implantes de próteses metálicas (Figura 1) e, desses, 456 foram acompanhados até dezembro de 2019, com um seguimento médio por paciente de 4,4 anos. Dezesete pacientes não continuaram seguimento na instituição.

Foram implantadas 609 próteses mecânicas no total, sendo 49,9% na posição aórtica, 30,2% na posição mitral e aórtica, e 19,9% na mitral, das marcas St. Jude[®] (Minneapolis, USA), ($n=465$, 74,2%), ATS Medical[®] (Minnesota, USA) ($n=159$, 25,4%), Carbomedics[®] (Austin, USA) ($n=1$, 0,2%); modelos não foram especificados em 0,3% dos casos ($n=2$).

A Tabela 1 apresenta as características clínico-demográficas dos 473 pacientes do estudo de acordo com a posição protética. A média de idade foi de $46,9 \pm 11,3$ anos. A maior parte dos pacientes possuía o ensino fundamental (completo ou incompleto), e renda de até três salários mínimos. Dentre as comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica essencial foi a mais frequente, em mais da metade dos casos, seguida

de dislipidemia em cerca de um quarto, e diabetes mellitus tipo 2. De todos os pacientes, 46,5% eram do município do Rio de Janeiro, e 37,3% eram oriundos de municípios da Baixada Fluminense.

A doença cardíaca reumática foi a etiologia predominante, em 57,7% dos casos, seguida da doença valvar degenerativa (12,9%) e válvula aórtica bicúspide (12,1%). A endocardite infecciosa apresentou-se como a principal etiologia secundária, motivando a segunda troca valvar em 24 (5,1%) dos casos. A Figura 2 mostra as etiologias por categorias mitral, aórtica e mitro-aórtica.

Foram encontradas como lesões graves 107 casos de estenose aórtica (45,9%), 93 (39,9%) de insuficiência aórtica e 16 (6,8%) de dupla lesão aórtica; estenose mitral grave em 41 (44%), insuficiência mitral em 30 (32,2%) e dupla lesão mitral em 8 (8,6%).

A classe funcional (CF) da *New York Heart Association* (NYHA) de 422 pacientes relatada na última visita ambulatorial foi CF I em 323 (76,5%); CF II em 85 (20,1%), CF III em 12 (2,8%), e CF IV em apenas dois (0,5%).

A Tabela 2 mostra os dados ecocardiográficos de exames realizados após o implante valvar, e dados mais recentes obtidos no acompanhamento do paciente. Na comparação do ecocardiograma realizado logo após o implante cirúrgico com o exame mais recente, as próteses em posição aórtica apresentaram melhora de todos os parâmetros hemodinâmicos ($p < 0,001$). Nas posições mitral e mitro-aórtica, houve melhora na fração de ejeção média e gradiente pressórico médio entre átrio esquerdo e ventrículo esquerdo.

A Figura 3 mostra a curva de sobrevida das próteses implantadas estratificadas por posição. Pacientes com implantes de próteses na posição aórtica tiveram sobrevida maior que os portadores em posição mitro-aórtica ($p=0,026$). Não houve diferenças entre as demais comparações. Na curva de sobrevida, não houve diferenças estatísticas entre as faixas etárias e gênero (Figuras Suplementares 1 e 2). Quando analisamos separadamente a sobrevida nos pacientes com doença valvar de base reumática, não houve diferença entre as posições valvares. No entanto, em relação aos não reumáticos, houve diferença de sobrevida entre as posições, mas o número de indivíduos que operaram a válvula mitral ou a mitral e aórtica foi muito pequeno, sendo maior o número de indivíduos operados na posição aórtica ($n=127$) (Figuras Suplementares 3 e 4). Quando comparados reumáticos e não reumáticos para a posição aórtica, não houve diferença na sobrevida (Figura Suplementar 5).

A regressão de Cox para variáveis relacionadas à sobrevida mostrou que o principal fator relacionado a óbito foi classe funcional após o implante valvar. Para CF II, o aHR foi de 5,18 (2,17-12,39; $p < 0,001$), para CF III, aHR foi 41,13 (14,95-113,15, $p < 0,001$) e para CF IV, aHR=200,48 (21,60-1861,12, $p < 0,001$). Outro fator associado foi a presença de insuficiência renal crônica, cujo aHR foi de 3,52 (1,12-11,09; $p=0,032$). As posições de troca valvar mecânica não tiveram diferença estatisticamente significativa após o ajuste. Esses resultados são apresentados na Figura Suplementar 6.

Houve 76 (16,1%) óbitos por todas as causas; 36 (7,4%) pacientes morreram em 30 dias. Considerando-se óbitos por

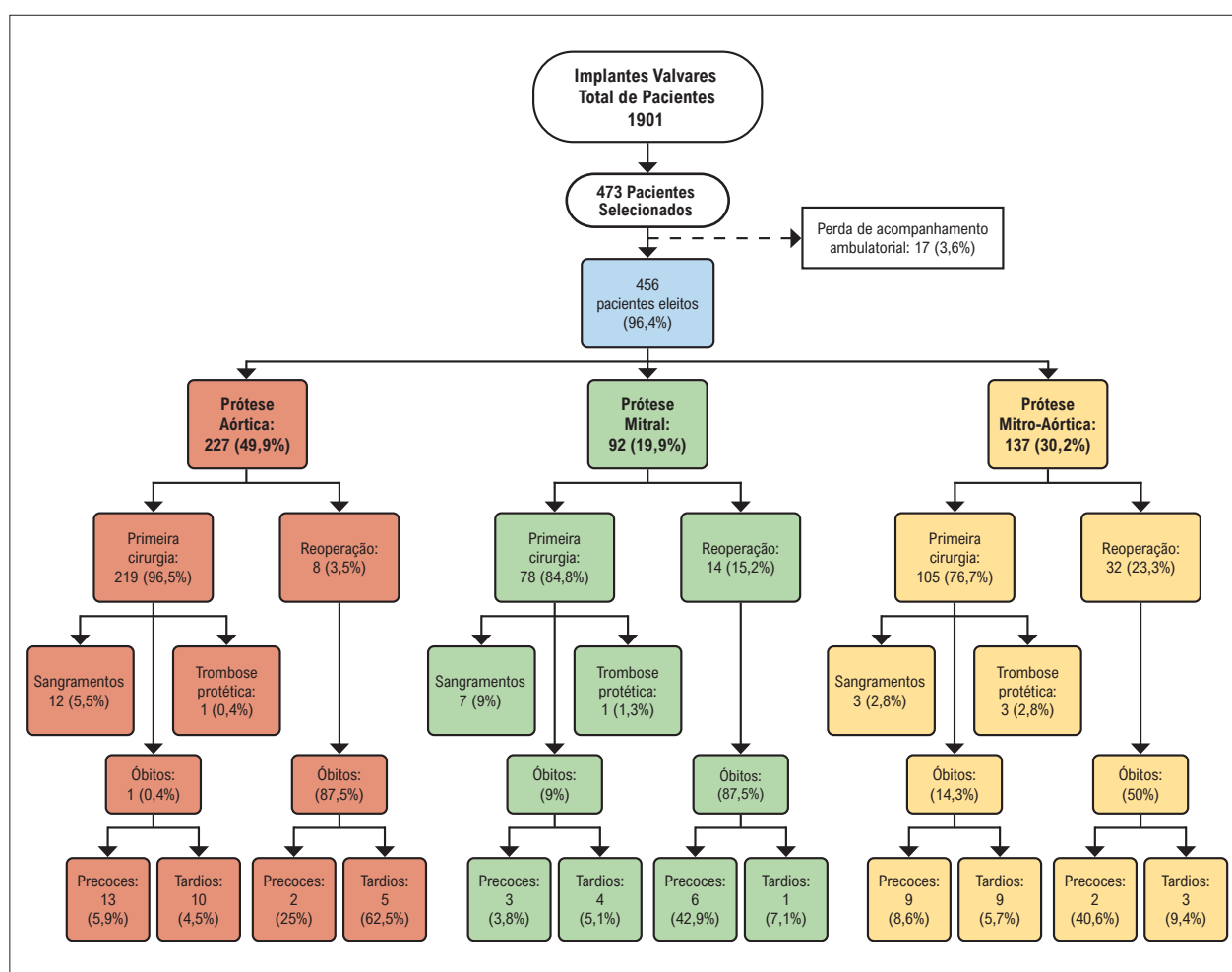


Figura 1 – Fluxograma de inclusão de pacientes com prótese valvar e desfechos conforme localização da prótese valvar.

diferentes posições das próteses, a mortalidade em pacientes com próteses aórticas foi de 6%, em posição mitral de 8,2% e em posição mitro-aórtica de 14,2%. As causas de morte mais frequentemente encontradas foram choque cardiogênico (R57.0), choque hipovolêmico e coagulação intravascular disseminada (R57.1 e D65). Dos 17 pacientes que foram perdidos para acompanhamento na instituição, um foi a óbito segundo Portal Extrajudicial do Estado do Rio de Janeiro, contudo não estava explicitada a *causa mortis*.

A incidência total de trombose por paciente foi de 1,1% (0,24 por 100 pacientes/ano), com sete eventos trombóticos em cinco pacientes. A ocorrência de trombose de prótese mecânica ocorreu em tempo tardio ao implante valvar protético, sendo o primeiro evento a partir do quinto ano após cirurgia. O Quadro 1 apresenta detalhadamente os dados dos pacientes com TPV.

Na Tabela 3, é apresentada a comparação da variabilidade mensal do valor de INR, do mês mais recente (INR6) ao mais distante (INR1), entre os pacientes com TPV e aqueles sem TPV. Não houve variabilidade significativa do INR entre esses grupos ao longo do tempo. A ausência de valores entre os parênteses exprime não haver desvio padrão pela presença

de apenas um paciente com trombose na amostra. De modo semelhante, não houve diferença na variabilidade do INR quando os pacientes com sangramento foram comparados aos que não tiveram sangramento.

A Tabela 4 mostra os valores de INR nas seis coletas anteriores ao evento de trombose, nos pacientes que evoluíram com TPV, e nas seis coletas anteriores à última consulta, nos que não tiveram TPV. Não houve diferença estatística entre os valores de INR entre os pacientes com trombose e sem trombose em relação a posição do implante protético valvar. A ausência de valores em determinados meses dos INRs das próteses em posição mitral e aórtica impossibilita cálculos para efeito comparativo. O INR dos pacientes que evoluíram com trombose foi significativamente menor que de pacientes que não apresentaram trombose [mediana 2,20 (1,80-2,20) e 2,80 (2,20-3,40), respectivamente, $p=0,04$] no mês anterior ao evento (INR mês 6), independentemente da posição protética. Quando separamos por posição protética, não houve diferença estatisticamente significativa entre os INR dos pacientes que tiveram e não tiveram TPV (Tabela 4). Foi observada associação entre TPV e tabagismo (2/5 dentre os pacientes com TPV vs. 27/441 dentre os sem TPV).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos à troca valvar mecânica, Janeiro de 2011 a Dezembro de 2017

Variáveis			Aórtica (n=236)	Mitral (n=96)	Mitro-aórtica (n=141)	p valor
(n = 473)	Masculino		148(62,7%)	31 (32,3%)	51 (36,2%)	p<0,01
	Feminino		88 (37,3%)	65 (67,7%)	90 (63,8%)	
Idade em anos (n = 473)	< 20		0	0	0	p=0,015
	20-29		6 (2,5%)	2 (2,1%)	3 (2,1%)	
	30-39		26 (11,0%)	7 (7,3%)	14 (9,9%)	
	40-49		35 (14,8%)	19 (19,8%)	43 (30,5%)	
	50-59		70 (29,6%)	36 (37,5%)	46 (32,6%)	
	60-69		82 (34,7%)	25 (26,0%)	32 (22,7%)	
	≥ 70		17 (7,2%)	6 (6,2%)	3 (2,1%)	
Escolaridade (n = 382)	Analfabeto		1 (0,42%)	0	1 (0,7%)	p=0,003
	Ensino Fundamental		95 (40,2%)	55 (57,3%)	77 (54,6%)	
	Ensino Médio		73 (30,9%)	16 (16,6%)	32 (22,7%)	
	Ensino Superior		22 (9,3%)	1 (1,0%)	9 (6,3%)	
Renda mensal (em salários mínimos) (n = 153)	Até 1		23	1	15	p=0,697
	De 1 a 2		19	2	19	
	De 2 a 3		17	0	12	
	> 3		29	1	15	
Comorbidades associadas	HAS	Sim	143(60,6%)	48 (50,5%)	66 (46,8%)	p=0,017
		Não	93 (39,4%)	47 (49,5%)	75 (53,2%)	
	DLP	Sim	78 (33,6%)	25 (26,6%)	19 (13,7%)	p<0,001
		Não	154(66,4%)	69 (73,4%)	120 (86,3%)	
	DM2	Sim	31 (13,6%)	16 (17,2%)	8 (5,8%)	p=0,020
		Não	197(86,4%)	77 (82,8%)	129 (94,2%)	
	Tabagismo	Sim	19 (8,0%)	3(3,1%)	10 (7,1%)	p=0,273
		Não	217(92%)	92 (96,9%)	131 (92,9%)	
	AVE prévio	Sim	5 (2,1%)	9(9,5%)	12 (8,5%)	p=0,006
		Não	229(97,9%)	86 (90,5%)	129 (91,5%)	
	AIT	Sim	2 (0,8%)	0	1 (0,7%)	p=0,672
		Não	232(99,2%)	95 (100%)	139 (99,3%)	
	DRC	Sim	4 (1,7%)	7 (7,3%)	5 (3,6%)	p=0,038
		Não	232(98,3%)	89 (92,7%)	135 (96,4%)	
	DPOC	Sim	12 (5,1%)	2 (2,1%)	3 (2,1%)	p=0,224
		Não	223(94,9%)	93 (97,9%)	137 (97,9%)	
	Etilismo	Sim	1 (0,4%)	0	0	p=0,605
		Não	233(99,6%)	95 (100%)	140 (100%)	
	Hepatopatias	Sim	0	0	3 (2,1%)	p=0,029
		Não	233 (100%)	94 (100%)	137(97,9%)	
Fibrilação Atrial (n = 473)	Presente		19 (8,0%)	52 (54,2%)	62 (44%)	p<0,001
	Ausente		217 (92%)	44 (45,8%)	79 (56%)	

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; AVE: acidente vascular encefálico; AIT: ataque isquêmico transitório; DRC: doença renal crônica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Nota: Os números nas variáveis escolaridade, renda mensal, e comorbidades correspondem àqueles em que a informação estava disponível nos prontuários, visto ser este um estudo retrospectivo

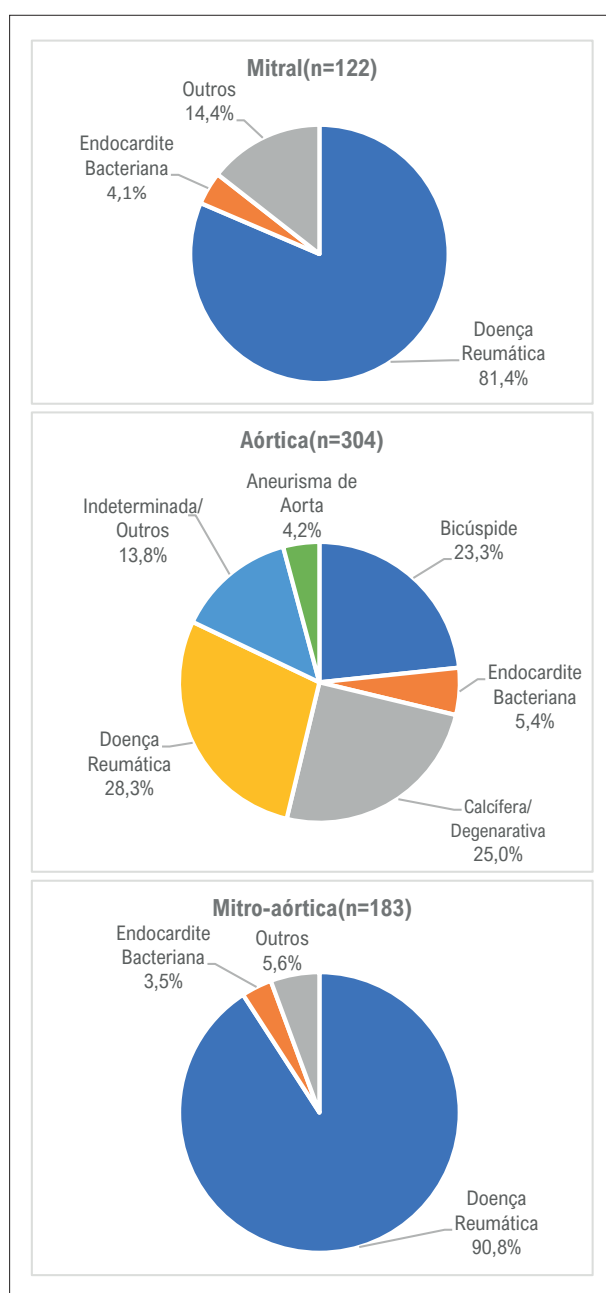


Figura 2 – Etiologia de doença valvar de base de acordo com a posição da prótese mecânica inserida.

A presença de *pannus* foi diagnosticada no ato cirúrgico em 11 pacientes, sendo quatro associados à trombose ($p < 0,001$). Dos sete eventos de TPV detectados em cinco pacientes, ocorreu um óbito em pós-operatório imediato de cirurgia de troca valvar (Quadro 1).

Com relação a eventos hemorrágicos, foram identificados 23 pacientes com sangramento, sendo oito (1,7%) classificados como grave, e 15 (3,5%) como maior. A taxa de sangramento foi de 1,02 por 100 pacientes por ano. Ocorreram dois óbitos em pacientes com sangramento grave, um por tamponamento cardíaco e outro por acidente vascular encefálico hemorrágico.

Acidentes vasculares cerebrais isquêmicos ocorreram em 4,4% da amostra, com incidência de 0,86 por 100 pacientes por ano.

Foram identificados cinco pacientes com *leak* paraprotético. Dois deles haviam tido endocardite infecciosa como motivo da troca valvar mecânica, dois outros fizeram *leak* após retroca valvar, e um deles era um reumático com doença mitro-aórtica. Dos cinco, apenas um precisou ser operado por conta do *leak* e foi a óbito; em dois foi feita oclusão percutânea do *leak*.

Discussão

O presente estudo avaliou as características demográficas, clínicas, cirúrgicas e os desfechos de pacientes submetidos a implante de prótese valvar mecânica em uma instituição pública terciária de referência em cardiologia de alta complexidade no Sistema Único de Saúde, com ênfase na incidência de trombose de prótese mecânica. Como resultados principais, observou-se nessa amostra de 473 pacientes proporção semelhante entre os sexos, em consonância com a literatura mais recente,^{10,11} mas diferente do estudo de Brandão et al.,⁹ publicado há três décadas, no estado de São Paulo, em que o gênero masculino correspondeu a 64,3%. O perfil socioeconômico revelou-se baixo, com a maioria apresentando renda mensal de até três salários mínimos e ensino fundamental completo ou incompleto. A média de idade de nossos pacientes foi 47 anos, mais baixa que os descritos na literatura internacional,¹²⁻¹⁴ mas semelhante às médias de artigos brasileiros,^{10,11} o que se dá essencialmente por ser a etiologia reumática a mais frequente causa de troca valvar no SUS. A maior parte dos pacientes era oriunda do município do Rio de Janeiro, seguida da região metropolitana I (Baixada Fluminense). A importância do local de moradia diz respeito à possível facilidade de acesso para um bom seguimento ambulatorial da anticoagulação.

A doença valvar reumática foi a mais frequente etiologia primária, acometendo mais da metade dos pacientes. A predominância da valvopatia reumática foi semelhante a dados nacionais, como em estudo no município de Salvador e em artigo sobre dados de cirurgia de troca valvar nacional do SUS, contrastando com países desenvolvidos.^{1,2,7} Dados da literatura brasileira, de populações com perfis semelhantes em vários aspectos à da nossa amostra, mostram uma prevalência de cirurgia em posição mitral, diferentemente deste estudo, que foi em posição aórtica. Acreditamos que múltiplos fatores possam ser responsáveis por essa diferença, sendo os mais importantes i) a valvopatia reumática frequentemente resulta em estenose mitral sobretudo em indivíduos do sexo feminino; neste grupo, há a preferência de implante de biopróteses na fase reprodutiva das mulheres; ii) para a valvopatia mitral, há a possibilidade de intervenção por valvuloplastia mitral percutânea com balão ou de comissurotomia cirúrgica (sem troca); na válvula aórtica reumática, isso não é possível. Em nossa amostra, de fato, houve casos de implante mitral mecânico prévio à data do estudo e, na época do estudo, o implante realizado se deu em posição aórtica apenas. Dentre os 67 pacientes reumáticos que tiveram apenas a válvula aórtica trocada, a comissurotomia mitral cirúrgica associada ao

Artigo Original

Tabela 2 – Comparação entre parâmetros ecocardiográficos pós-implante valvar e o mais atual conforme posição da prótese mecânica

	PRÉ ALTA HOSPITALAR [Média (DP) ou mediana (IIQ)]	EXAME MAIS RECENTE [Média (DP) ou mediana (IIQ)]	Valor de p
Prótese posição Aórtica (n= 233)			
FEVE (%)	54,1 (14,7)	62,6 (12,0)	< 0,001
Gradiente VE/AO máximo (mmHg)	32,0 [25,0 - 41,8]	26,0 [20,0 - 34,0]	< 0,001
Gradiente VE/AO médio (mmHg)	18,0 [13,0 - 23,0]	14,0 [11,5 - 15,8]	< 0,001
Prótese posição Mitral (n= 93)			
FEVE (%)	54,2 (2,7)	56,8 (13,4)	0,028
Gradiente AE/VE máximo (mmHg)	13,3 (4,55)	26,6 (4,04)	0,837
Gradiente AE/VE médio (mmHg)	5,0 [4,0 - 6,0]	4,0 [4,0 - 5,0]	0,036
Prótese nas posições Mitro-aórtico (n= 141)			
FEVE (%)	55,5 (14,2)	61,2 (12,7)	<0,001
Gradiente VE/AO máximo (mmHg)	30,0 [23,0 - 39,5]	29,0 [21,0 -40,5]	0,477
Gradiente VE/AO médio (mmHg)	17,0 [11,0 -23,0]	16,0 [11,0 -22,3]	0,642
Gradiente AE/VE máximo (mmHg)	12,4 (5,05)	12,4 (5,1)	0,749
Gradiente AE/VE médio (mmHg)	5,0 [3,0 - 6,0]	4,0 [3,0 - 5,0]	0,003

IIQ: intervalo interquartil; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AO: aorta; Gradiente: gradiente pressórico; teste t de Student não pareado e o teste de Mann-Whitney.

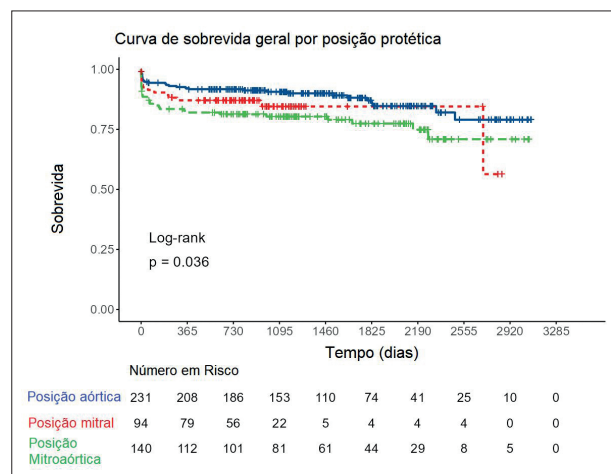


Figura 3 – Curva de sobrevida por posição valvar em pacientes submetidos a troca valvar, Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, janeiro de 2011 a dezembro de 2017.

implante valvar aórtico mecânico foi realizada em sete (10,4%) pacientes. Havia lesões reumáticas mitrais leves associadas ao implante aórtico em 34 (50,7%) pacientes, e em dois pacientes, observaram-se lesões mitrais moderadas concomitantes, que não sofreram intervenção no ato cirúrgico. As marcas ATS e St. Jude foram quase que exclusivas nos implantes cirúrgicos.

Verificamos melhor sobrevida nos pacientes com implante na posição aórtica em comparação àqueles com dupla troca mitro-aórtica ($p=0,026$), o que corrobora outros estudos.^{13,15} Não houve diferenças de sobrevida quanto ao gênero e idade embora somente 10 pacientes (17,1%) tinham mais que 65 anos em nossa amostra. Nossos resultados foram diferentes de um estudo brasileiro¹⁰ que apresentou taxa de sobrevida superior do sexo feminino em relação ao sexo masculino no primeiro e quinto ano de seguimento.¹⁰ Pela análise multivariada, os fatores fortemente relacionados a óbito pós troca valvar foram status funcional cardíaco no seguimento ambulatorial e a presença de insuficiência renal crônica como comorbidade.

Nosso estudo mostrou mortalidade geral de 16%, sendo a de 30 dias de 7,4%, sendo a mais elevada na posição mitro-aórtica. No estudo japonês de Tominaga et al.,¹⁶ publicado em 2005, em um acompanhamento por 10 anos em pacientes portadores da prótese mecânica tipo bifolheto Carbomedics, os autores relataram mortalidade precoce (hospitalar) de 2,8%, sendo 1,2% para posição aórtica, 3,6% mitral e 3,8% mitro-aórtica. Um artigo suíço da década de 90¹³ e um estudo belga¹⁴ descrevem óbito intra-hospitalar de 5,7% e 5,2% respectivamente, taxas de mortalidade um pouco inferiores à nossa. Vale comentar que as populações de estudo são demograficamente muito diferentes, predominando idosos. Em estudo nacional¹¹ de vários hospitais do SUS, verificou-se taxa de mortalidade de 22,1%, superior ao nosso; em

Quadro 1 – Aspectos clínicos e ecocardiográficos, e desfechos dos cinco pacientes, em sete eventos, diagnosticados com trombose de prótese valvar mecânica

Paciente	1	2	3	4	5
Idade	43	44	52	38	54
Sexo	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Feminino
Escolaridade	Fundamental	Fundamental	Fundamental	Superior	Fundamental
Renda Familiar	2 sal.	1 sal.	5 sal.	5 sal.	4 sal.
Rio de Janeiro	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Etiologia primária	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Congênita/Bicúspide
Próteses	Mitral 27	Aórtica 18 Mitral 27	Aórtica 21 Mitral 27	Aórtica 21 Mitral 29	Aórtica 19
Marca da prótese	ATS	ATS	St Jude ATS	St Jude St Jude	St Jude
Fibrilação atrial	Sim	Não	Sim	Não	Não
Tempo implante x evento(s) trombose (s)	8 anos	A – 5 anos B – 7 anos	A – 5 anos B – 2 anos	6 anos	5 anos
Tabagismo	Não	Não	Sim	Sim	Não
CF (NYHA)	III	A – I B – III	A – II B – IV	III	II
Acompanhamento	Atual	Atual	Atual	Atual	Não atual (óbito)
Disfunção de VE	Sim	Sim	Não	Não	Não
Pannus associado	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Tratamento	HNF+TT	A – HNF+TT B – Cirurgia	A – HNF+TT B – Cirurgia	Cirurgia	Cirurgia

A e B referem-se ao primeiro e ao segundo episódio de trombose valvar protética, respectivamente, em um mesmo paciente; CF: classe funcional (NYHA); ATS: prótese valvar mecânica bifolheto da empresa Medtronic; St. Jude: prótese valvar mecânica bifolheto da empresa Abbott; HNF: heparina não fracionada; TT: terapia trombolítica; Disfunção de VE (ventrículo esquerdo): Grau de insuficiência do ventrículo esquerdo caracterizada como fração de ejeção (FE) calculada pelo método de Teichholz igual ou menor que 52% de acordo com a American Society of Echocardiography; Sal: salário(s).

Tabela 3 – Variabilidade do valor de INR entre pacientes com e sem trombose de prótese valvar

Trombose	INR mês 1 (n=52)	INR mês 2 (n=144)	INR mês 3 (n=256)	INR mês 4 (n=335)	INR mês 5 (n=381)	INR mês 6 (n=407)	Valor de p
Sim (n=5)	4,70 (-)	1,50 (-)	2,37 (0,61)	3,00 (2,02)	2,30 (0,673)	2,06 (0,42)	0,392
Não (n=451)	3,09 (1,45)	3,15 (1,30)	2,97 (1,12)	2,97 (1,23)	2,82 (1,00)	2,94 (1,26)	

Valores estão expressos em média ($\pm$ DP); INR: international normalized ratio; teste ANOVA para medidas repetidas.

um intervalo de dois anos, ocorreram 12,3% óbitos, desses 8,5% na posição aórtica, 12,2% mitral e 18,4% na posição mitro- aórtica. A sobrevida em seguimento em cinco anos em nosso trabalho foi de 83,4% versus 74,5% dos pacientes deste estudo brasileiro.¹¹

Considerando a ocorrência de TPV, nossos dados vão ao encontro da literatura internacional, em que a taxa anual foi de 0,1 a 5,7% e 0,3-1,3%, respectivamente.^{7,17} Expresso de outra maneira, a incidência de trombose da nossa população foi discretamente inferior aos 0,31 por 100 pacientes por ano no estudo de Van Nooten et al., o que demonstra a baixa taxa deste evento em nosso centro. O tempo médio para o

primeiro evento de trombose em nosso estudo foi superior ao encontrado em estudo canadense, em que foi de 39 meses.¹⁸ Considerando o nível socioeconômico de nossa população, a baixa taxa de trombose é um resultado positivo, o que nos encoraja a considerar a recomendação de próteses mecânicas para pacientes mais jovens com menos temor.

O tabagismo, que se mostrou associado à TPV de maneira estatisticamente significativa em nosso estudo, foi identificado por meio de prontuário médico, e sabidamente considerado um fator de hipercoagulabilidade secundária, contribuinte no mecanismo pró-trombótico, como descrito na literatura.⁷

Tabela 4 – Análise comparativa dos valores dos INR mensais entre os pacientes com trombose e sem trombose conforme posição da prótese mecânica implantada

Prótese/Posição	Mitral (alvo INR=2,5 a 3,5)*		Mitro-aórtica (alvo INR=3)*		Aórtica (Alvo 2,5 a 3,5)*	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
INR mês 1	-----	-----	4,70 [4,70 - 4,70]	2,80 [2,55 - 4,00]	-----	-----
Valor de p	-----	-----	0,193		-----	-----
INR mês 2	-----	-----	1,50 [1,50 - 1,50]	3,15 [2,32 - 3,60]	-----	-----
Valor de p	-----	-----	0,163		-----	-----
INR mês 3	-----	-----	2,70 [2,60 - 2,80]	3,00 [2,30 - 3,50]	1,70 [1,70-1,70]	2,70 [2,10-3,30]
Valor de p	-----	-----	0,600		0,161	
INR mês 4	-----	-----	1,85 [1,68 - 2,03]	2,95 [2,40 - 3,73]	5,30 [5,30-5,30]	2,60 [2,20-3,20]
Valor de p	-----	-----	0,063		0,098	
INR mês 5	1,30 (-)	2,94 (0,981)	2,60 (0,141)	3,05 (1,10)	2,70 [2,70-2,70]	2,60 [2,00-3,10]
Valor de p	0,100		0,565		0,865	
INR mês 6	2,60 [2,60-2,60]	3,00 [2,2-3,70]	2,20 [1,85 - 2,2]	2,90 [2,20 - 3,50]	1,80 [1,80-1,80]	2,60 [2,10-3,30]
Valor de p	0,71		0,073		0,211	

Valores de Referência para INR de acordo com Nishimura et al.²⁷; teste t de Student não pareado e o teste de Mann-Whitney; INR: international normalized ratio.

O diagnóstico de TPV mecânica foi realizado por presunção clínica e utilização de métodos complementares disponíveis na instituição, sendo, para nós, o exame ecocardiográfico transesofágico o de maior importância. A radioscopia revelou-se de valia no auxílio diagnóstico complementar ao ecocardiograma. As estratégias de anticoagulação para próteses valvares mecânicas não estão bem definidas, havendo diferenças entre as diretrizes europeia e americana, por exemplo. A diretriz americana relata complicações relacionadas às flutuações nos valores de INR com o uso da varfarina, sugerindo a aplicação de um índice alvo único de INR.¹⁹ Para próteses em posição aórtica, INR alvo de 2,5; posição mitral ou posição aórtica com fatores de risco associados (fibrilação atrial, tromboembolismo prévio, disfunção ventricular esquerda, condição de hipercoagulabilidade), INR alvo de 3,0, associado ao uso de aspirina na dose de 75-100 mg (classe IA). Já a diretriz europeia determina o valor de INR de acordo com a trombogenicidade da prótese e fatores de risco associados do paciente, acrescentando a aspirina se houver doença aterosclerótica concomitante e/ou tromboembolismo apesar de INR adequado.²⁰ Considerando valores de INR alvo nas diretrizes (entre 2,0 e 3,5), tanto do ponto de vista de efeito protetor antitrombótico como também o fator sangramento, nossos pacientes com próteses mecânicas em posição mitral ou aórtica se apresentaram no alvo referido em apenas 40,6% das vezes, com base nos resultados laboratoriais dos seis

meses anteriores a sua última consulta. Há vários artigos que dissertam sobre o desafio que é manter o alvo de anticoagulação.²¹⁻²³ A variação dos valores de INR nos seis últimos meses não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre pacientes que não tiveram TPV e pacientes com TPV, tampouco quando comparados entre as posições protéticas. Já quando todos os pacientes com TPV foram comparados aos sem TPV, detectamos diferença estatística quanto ao último INR aferido. Embora esperássemos mais diferenças nessas comparações, isso não ocorreu possivelmente pelo pequeno número de eventos da amostra.

A formação de *pannus* associou-se de maneira estatisticamente significativa à presença de trombos. Tal fato está em conformidade com a literatura, em que vários estudos sugeriram que a trombose ocorre com outras causas de disfunção de prótese valvar, como é o caso do crescimento do *pannus*. A presença de *pannus* é um fator pró-trombótico.⁷

Com relação ao tratamento e desfechos dos pacientes com TPV, dos cinco pacientes, três pacientes utilizaram tratamento medicamentoso com heparina não fracionada seguindo-se a terapia trombolítica. Há publicações que dissertam sobre a efetividade da heparina não fracionada de longa duração, associada à anticoagulação oral, em prevenir eventos tromboembólicos precoces em trombos obstrutivos e pequenos (< 5 mm) após troca valvar mitral.²⁴ Há consenso para seu uso somente em trombos não obstrutivos e pequenos no lado esquerdo do coração,

ainda assim com efetividade reduzida, com recorrência de trombose em 16%.²⁵ Já em trombos obstrutivos, comenta-se a inefetividade da heparina.²⁶ Em nosso estudo, três pacientes submeteram-se à terapia trombolítica com o ativador do plasminogênio tissular recombinante (rT-PA). Houve boa resposta em todos eles, com recorrência de trombose em dois pacientes em intervalo de tempo de sete meses e dois anos respectivamente. A nossa amostra diminuta não permite uma comparação precisa com dados da literatura. A heparina não fracionada se mostrou inefetiva em nossos pacientes. As diretrizes americanas e europeias definem que o tratamento cirúrgico é o de escolha nas TPV mecânica para pacientes com classe funcional NYHA III e IV, a menos que sejam de alto risco cirúrgico (classe IIa). Relatos de literatura têm reforçado a ideia de que a terapia trombolítica vem se consolidando cada vez mais no tratamento da TPV, entre eles os estudos TROIA e o PROMETEE,²⁷ utilizando baixas doses em infusão lenta e ultralenta de rT-PA respectivamente. O ato cirúrgico na trombose de prótese mecânica é um procedimento de retroca valvar e seus riscos não podem ser subestimados; há relatos de índices de mortalidade em média de 12% nessas circunstâncias.²⁸ Cirurgia na urgência ou emergência tem sido a estratégia de escolha, mas acompanha-se de significativa mortalidade, variando de 7,1% a 69%, dependendo do estado funcional do paciente.²⁹ Dois de nossos pacientes submeteram-se diretamente ao procedimento cirúrgico, sendo em um deles evidenciada gravidez e endocardite infecciosa associada ao quadro.

A taxa de sangramento em nosso estudo foi semelhante ao estudo italiano de 2018.²⁰ Todos necessitaram internação hospitalar, e tratamento e acompanhamento específicos. Há estudo brasileiro de acompanhamento em 40,6 meses em pacientes que implantaram prótese valvar mecânica, observando incidência de sangramento de 0,95% por paciente-ano.⁹ Outro trabalho comenta que em paciente sob uso de varfarina com INR na faixa de 2,5-4,5, a possibilidade de sangramento é de 3% por paciente-ano.²⁹

Em relação a eventos cerebrais vasculares isquêmicos, os valores são semelhantes aos de dados de literatura que relata 0,9 – 3,6 por 100 pacientes por ano.²¹

As limitações do estudo são ser um estudo de único centro, abrangendo população atendida pelo SUS, de modo que as conclusões podem não ser aplicáveis a outros centros. Por ser de caráter retrospectivo, alguns dados não foram passíveis de obtenção. Além disso, o número de eventos observado foi pequeno, como a própria trombose de prótese e sangramentos, sendo fator limitante para a análise de variáveis

possivelmente associadas a esses eventos. Uma possível limitação seria a perda de eventos (TPV ou sangramento) que tenham ocorrido em outros hospitais.

Conclusões

Nossa população de estudo é jovem e tem um histórico de trocas valvares cirúrgicas anteriores, tendo a etiologia reumática como a mais prevalente.

A incidência de TPV foi de 1,1% em conformidade com a literatura mundial, com eventos tardios após o implante. Dada a baixa escolaridade e renda de nossos pacientes, este achado foi positivo, o que nos encoraja a recomendar o implante de próteses mecânicas para pacientes neste perfil.

Fatores associados à TPV em todas as posições valvares avaliadas em conjunto foram INR fora do alvo, tabagismo e presença de *pannus*. Os fatores fortemente relacionados a óbito pós-troca valvar mecânica foram *status* funcional cardíaco no seguimento ambulatorial e presença de insuficiência renal crônica como comorbidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tagliari F, Lamas C; Obtenção de dados: Tagliari F, Amorim GD; Análise e interpretação dos dados: Tagliari F, Correia MG, Colafranceschi AS, Pedroso JM, Rodrigues Junior LF, Tagliari TR, Lamas C; Análise estatística: Correia MG; Redação do manuscrito: Tagliari F, Correia MG, Rodrigues Junior LF, Tagliari TR, Lamas C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Colafranceschi AS, Pedroso JM, Weksler C, Lamas C.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Fábio Tagliari pelo Instituto Nacional de Cardiologia.

Referências

1. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of Valvular Heart Disease in the Adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(3):162-72. doi: 10.1038/nrcardio.2010.202.
2. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Piñeiro DJ, Sánchez CR, Bacelar AC, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. 2011;97(5 Suppl 1):1-67. doi: 10.1590/s0066-782x2011002000001.
3. World Health Organization. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Geneva: WHO Library; 2004.
4. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic Heart Valves: Selection of the Optimal Prosthesis and Long-term Management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.

5. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic Management of Patients with Prosthetic Heart Valves: Current Evidence and Future Trends. *Lancet*. 2009;374(9689):565-76. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60780-7.
6. Lim WY, Lloyd G, Bhattacharyya S. Mechanical and Surgical Bioprosthetic Valve Thrombosis. *Heart*. 2017;103(24):1934-41. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311856.
7. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2670-89. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.958.
8. Lima MS, Vieira ML. Mechanical Prosthetic Valve Thrombosis. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3):e57. doi: 10.1590/s0066-782x2009000900023.
9. Brandão CMA, Pomerantzeff PMA, Brandão LCA, Grinberg M, Stolf NAG, Verginelli G, et al. Análise da Evolução Tardia de 291 Pacientes Submetidos a Substituição Valvar por Próteses Metálicas. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1995;10(1):50-5. doi: 10.1590/S0102-76381995000100007.
10. Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DW, Guedes AC, Reis MG, Riley LW, et al. Surgery for Valvular Heart Disease: A Population-based Study in a Brazilian Urban Center. *PLoS One*. 2012;7(5):e37855. doi: 10.1371/journal.pone.0037855.
11. Aquino Xavier RM, Azevedo VMP, Godoy PH, Migowski A, Ribeiro ALP, Chaves RBM, et al. Medium-term Outcomes of 78,808 Patients After Heart Valve Surgery in a Middle-income Country: A Nationwide Population-based Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):302. doi: 10.1186/s12872-017-0725-9.
12. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years After Valve Replacement with a Mechanical Versus a Bioprosthetic Valve: Final Report of the Veterans Affairs Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1152-8. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00834-2.
13. Baykut D, Grize L, Schindler C, Keil AS, Bernet F, Zerkowski HR. Eleven-year Single-center Experience with the ATS Open Pivot Bileaflet Heart Valve. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(3):847-52. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.042.
14. Van Nooten GJ, Caes F, François K, Van Belleghem Y, Bové T, Vandenplas G, et al. Twenty years' Single-center Experience with Mechanical Heart Valves: A Critical Review of Anticoagulation Policy. *J Heart Valve Dis*. 2012;21(1):88-98.
15. Bernet FH, Baykut D, Grize L, Zerkowski HR. Single-center Outcome Analysis of 1,161 Patients with St. Jude medical and ATS Open Pivot Mechanical Heart Valves. *J Heart Valve Dis*. 2007;16(2):151-8.
16. Tominaga R, Kurisu K, Ochiai Y, Tomita Y, Masuda M, Morita S, et al. A 10-year Experience with the Carbomedics Cardiac Prosthesis. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):784-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.08.067.
17. Desai S, Kavinsky C. Localized Left Atrial Administration of tPA for the Treatment of Mechanical Mitral Valve Thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(2):151-5. doi: 10.1002/ccd.21585.
18. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with valvular heart disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-185. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
19. Singh M, Sporn ZA, Schaff HV, Pellikka PA. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Prosthetic Heart Valve Management: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1707-18. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.038.
20. Poli D, Antonucci E, Pengo V, Migliaccio L, Testa S, Lodigiani C, et al. Mechanical Prosthetic Heart Valves: Quality of Anticoagulation and Thromboembolic Risk. The Observational Multicenter PLECTRUM Study. *Int J Cardiol*. 2018;267:68-73. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.042.
21. Koertke H, Zittermann A, Wagner O, Secer S, Sciungula A, Saggau W, et al. Telemedicine-guided, Very Low-dose International Normalized Ratio Self-control in Patients with Mechanical Heart Valve Implants. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1297-305. doi: 10.1093/eurheartj/ehu330.
22. Tan CSY, Fong AYY, Jong YH, Ong TK. INR Control of Patients with Mechanical Heart Valve on Long-Term Warfarin Therapy. *Glob Heart*. 2018;13(4):241-4. doi: 10.1016/j.gheart.2018.08.003.
23. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of Prosthetic Heart Valves: Diagnosis and Therapeutic Considerations. *Heart*. 2007;93(1):137-42. doi: 10.1136/hrt.2005.071183.
24. Gürsoy MO, Kalçık M, Yesin M, Karakoyun S, Bayam E, Gündüz S, et al. A global Perspective on Mechanical Prosthetic Heart Valve Thrombosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(12):980-9. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7486.
25. Lengyel M, Horstkotte D, Völler H, Mistiaen WP. Recommendations for the Management of Prosthetic Valve Thrombosis. *J Heart Valve Dis*. 2005;14(5):567-75.
26. Caceres-Loriga FM. Heparin in the Treatment of Prosthetic Valve Thrombosis. *Heart Lung Circ*. 2015;24(4):423. doi: 10.1016/j.hlc.2014.11.006.
27. Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, Karakoyun S, Astarcıoğlu MA, Kalçık M, et al. Ultraslow Thrombolytic Therapy: A novel Strategy in the Management of PROsthetic MEchanical Valve Thrombosis and the prEdictors of outcome: The Ultra-slow PROMETEE Trial. *Am Heart J*. 2015;170(2):409-18. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.025.
28. Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Devasenapathy N, Bahl VK, Airan B. Urgent Surgery Compared with Fibrinolytic Therapy for the Treatment of Left-sided Prosthetic Heart Valve Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Eur Heart J*. 2013;34(21):1557-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehs486.
29. Sousa C, Almeida J, Dias P, Almeida P, Rangel I, Araújo V, et al. Conservative Management of a Prosthetic Valve Thrombosis--Report of a Successful Case. *Heart Lung Circ*. 2014;23(10):e207-9. doi: 10.1016/j.hlc.2014.04.257.

*Material suplementar

Para informação adicional do Material Suplementar 1, por favor, clique aqui.
 Para informação adicional do Material Suplementar 2, por favor, clique aqui.
 Para informação adicional do Material Suplementar 3, por favor, clique aqui.
 Para informação adicional do Material Suplementar 4, por favor, clique aqui.
 Para informação adicional do Material Suplementar 5, por favor, clique aqui.
 Para informação adicional do Material Suplementar 6, por favor, clique aqui.



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

Prognóstico e Características Associadas a Trombose de Prótese Valvar: Insights de um Estudo Brasileiro

Prognosis and Characteristics Associated with Prosthetic Valve Thrombosis: Insights from a Brazilian Study

Giovanni Possamai Dutra¹  e Bruno Ferraz de Oliveira Gomes^{1,2} 

Hospital Barra D'Or,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Aspectos Clínicos e de Sobrevida de Pacientes pós Implante de Valva Mecânica, com Ênfase em Trombose de Prótese Valvar

Desde a década de 60, a doença valvar cardíaca passou por importantes mudanças em relação a sua estratégia terapêutica. O início do emprego das cirurgias de substituição valvar utilizando próteses modificou o prognóstico de pacientes com doença valvar em todo o mundo. Anualmente, são implantadas mais de 280 mil próteses valvares.¹

A incidência de doença valvar de etiologia degenerativa, tem aumentado nos países industrializados enquanto, infelizmente, a doença cardíaca reumática ainda é observada com frequência em muitas partes do mundo, sendo a etiologia mais prevalente de valvopatia no Brasil. A prótese valvar mecânica é a mais indicada para pacientes mais jovens, muitas vezes acometidos pela doença reumática, explicando sua relevância em nosso país.²⁻⁴

A trombose de prótese valvar é um evento incomum sendo mais frequente em próteses mecânicas, principalmente em posição mitral.⁵ Este evento é uma das complicações mais graves do pós-operatório de troca valvar, com incidência anual variável entre 0,5 e 6%⁶ e possui alta mortalidade, que, em alguns estudos, pode ultrapassar 30%.⁷

O estudo “Aspectos Clínicos e de Sobrevida de Pacientes pós Implante de Valva Mecânica, com Ênfase em Trombose de Prótese Valvar” trouxe uma importante visão sobre esse tema.⁸ Trata-se de uma grande coorte retrospectiva onde foram identificados 473 implantes de próteses mecânicas de 2011 a 2017. Por ser um estudo conduzido no Brasil, a doença reumática foi a principal causa de troca valvar, justificando o perfil de idade mais jovem desta população. Em contrapartida, a troca valvar aórtica foi mais prevalente (49,9%) seguida da troca mitro-aórtica (30,2%) e mitral (19,9%). Os autores justificaram esses achados baseados em duas hipóteses: (1) preferência de biopróteses em mulheres jovens e/ou (2) possibilidade de intervenção por valvuloplastia percutânea na valvopatia mitral.

A mortalidade geral observada neste estudo foi um pouco mais elevada em comparação a outros estudos, apesar de existir uma grande heterogeneidade nas populações estudadas. De qualquer forma, a mortalidade geral foi menor que a observada nacionalmente. Alguns estudos já demonstraram que o uso de próteses mecânicas confere maior sobrevida em populações mais jovens,⁹ com mortalidade de 26,4% em 15 anos. O estudo de Tagliari encontrou uma mortalidade de 16% no seguimento médio de 4,4 anos. Destaca-se que a classe funcional após a cirurgia e insuficiência renal crônica foram as principais variáveis associadas a mortalidade.

A trombose de prótese valvar foi um evento raro, semelhante aos dados disponíveis na literatura. Além disso, observamos que é um evento geralmente tardio, com tempo médio de ocorrência de 39 meses. A varfarina é o anticoagulante de eleição no paciente portador de prótese mecânica. No entanto, seu perfil farmacológico que promove flutuações no nível terapêutico, podem expor o paciente à um maior risco de trombose. Neste estudo, o INR dos pacientes que apresentaram trombose não apresentou diferença aos que não apresentaram trombose, demonstrando que outros fatores podem estar envolvidos. A formação do *pannus*, fator pró-trombótico conhecido, associou-se à maior ocorrência de trombose de prótese. Por fim, o tabagismo, outro fator sabidamente pró-trombótico, também manifestou associação. Dessa forma, a identificação de fatores que aumentam o risco de trombose deve ser avaliada nesses pacientes rotineiramente.

O sangramento é uma complicação temida em pacientes portadores de prótese valvar. Sabemos que o risco de sangramento é maior nessa população, comparada aos portadores de biopróteses.¹⁰ No estudo de Tagliari, esta complicação aconteceu em 23 doentes (4,86%), sendo que todos demandaram internação hospitalar. O sangramento foi responsável pela morte de 2 doentes. Em estudo de Labaf et al, idade e sangramento prévio foram importantes preditores de sangramento.¹¹ Em pacientes com prótese mecânica mitral, insuficiência renal também foi um preditor importante.

O estudo de Tagliari é, portanto, um interessante registro sobre a doença valvar em nossa população. Sobretudo por mostrar a jovem população acometida por doença reumática com alta frequência de realização de troca valvar mecânica e suas complicações. A mortalidade da população estudada é elevada, em concordância com as variações observadas

Palavras-chave

Trombose; Prótese Valvar; Prognóstico

Correspondência: Bruno Ferraz de Oliveira Gomes •

Rede D'Or São Luiz – Cardiologia – Av. Ayrton Senna, 3079.

CEP 22775-002, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: brunoferraz@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220739>

na literatura mundial. O status funcional e a presença de insuficiência renal crônica foram associados a maior mortalidade. O tabagismo e a presença de *pannus* foram destacados como fatores a serem atentamente observados

neste grupo de pacientes considerando a hipótese levantada por este artigo de sua relação com trombose de prótese. Tais achados reforçam a importância da indicação correta de troca valvar e seguimento adequado desta população.

Referências

1. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic Heart Valves: Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.
2. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140(14):1156-69. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080.
3. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 2020;141(21):1670-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391.
4. Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, Kennedy A, Brubert J, Masters M, et al. Community Prevalence, Mechanisms and Outcome of Mitral or Tricuspid Regurgitation. *Heart*. 2021;heartjnl-2020-318482. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318482.
5. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):720-75. doi: 10.36660/abc.20201047.
6. Lafci B, Ozsöyler I, Kestelli M, Yilik L, Göktogan T, Karahan N, et al. Surgical Treatment of Prosthetic Valve Thrombosis: Ten Years' Experience. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(3):400-3.
7. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A Comparison of Outcomes in Men 11 Years after Heart-Valve Replacement with a Mechanical Valve or Bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med*. 1993;328(18):1289-96. doi: 10.1056/NEJM199305063281801.
8. Tagliari F, Correia MG, Amorim GD, Colafranceschi AS, Pedrosa JM, Rodrigues Junior LF, et al. Aspectos Clínicos e de Sobrevida de Pacientes pós Implante de Valva Mecânica, com Ênfase em Trombose de Prótese Valvar. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(5):734-744.
9. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2017 9;377(19):1847-57. doi: 10.1056/NEJMoa1613792.
10. Kiyose AT, Suzumura EA, Laranjeira L, Buehler AM, Santo JAE, Berwanger O, et al. Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(3):292-301. doi: 10.5935/abc.20180272.
11. Labaf A, Svensson PJ, Renlund H, Jeppsson A, Själander A. Incidence and Risk Factors for Thromboembolism and Major Bleeding in Patients with Mechanical Valve Prosthesis: A Nationwide Population-Based Study. *Am Heart J*. 2016;181:1-9. doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.026.



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

Ocorre Lesão Miocárdica após uma Sessão de Exercício Aeróbico Agudo em Pacientes com Angina Refratária?

Does Myocardial Injury Occur After an Acute Aerobic Exercise Session in Patients with Refractory Angina?

Carla Giuliano de Sá Pinto Montenegro,¹ Luciana Oliveira Cascaes Dourado,² Camila Paixão Jordão,² Marcelo Luiz Campos Vieira,^{1,2} Camila Regina Alves Assumpção,² Luis Henrique Wolff Gowdak,² Alexandre da Costa Pereira,² Carlos Eduardo Negrão,^{2,3} Luciana Diniz Nagem Janot de Matos¹

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

Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Não está claro se o exercício é seguro em pacientes com formas mais avançadas de doença arterial coronariana, como aqueles com angina refratária (AR).

Objetivo: Visamos determinar o efeito de uma sessão de exercício aeróbico agudo (SEAA) nos níveis de troponina T cardíaca de alta sensibilidade (TnT-as) em pacientes com AR.

Métodos: Trata-se de um estudo clínico longitudinal, não randomizado e não controlado. Os participantes foram recrutados de abril de 2015 a janeiro de 2019. Em uma escala visual de dor de 0 a 10, a dor classificada até 3 foi considerada como o nível máximo permitido para continuar o exercício. Avaliamos TnT-as na linha de base e 3 horas após a SEAA. O protocolo consistiu em 5 minutos de aquecimento, 30 minutos de exercício aeróbico contínuo na frequência cardíaca correspondente ao limiar anaeróbico ou limiar de angina obtido no teste de esforço cardiopulmonar e 5 minutos de resfriamento. Foram considerados estatisticamente significativos valores de p menores que 0,05.

Resultados: Foram incluídos 32 pacientes com AR (61 ± 9 anos, 59,4% do sexo masculino). A concentração basal de TnT-as foi de 10,9 ng/L (intervalo de confiança de 95%: 9,1 a 13,0 ng/L). A TnT-as coletada 3 horas após a SEAA foi de 11,1 ng/L (intervalo de confiança de 95%: 9,1 a 13,5 ng/L). Nenhuma diferença ocorreu na TnT-as antes e após a SEAA ($p = 0,657$).

Conclusões: Uma única SEAA realizada no limiar de angina com correspondente escala visual de dor não alterou a TnT-as em pacientes com AR, sugerindo que nenhuma lesão miocárdica significativa foi provocada pelo exercício e que este protocolo de exercício pode ser considerado seguro.

Palavras-chave: Angina Pectoris; Exercício Físico; Troponina; Biomarcadores.

Abstract

Background: It is unclear whether exercise is safe in patients with more advanced forms of coronary artery disease, such as those with refractory angina (RA).

Objective: We aimed to determine the effect of an acute aerobic exercise session (AAES) on high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) levels in patients with RA.

Methods: This was a longitudinal, non-randomized, and non-controlled clinical study. Participants were recruited from April 2015 to January 2019. On a visual pain scale from 0 to 10, pain rated up to 3 was considered as the top level allowed to continue exercising. We assessed hs-cTnT at baseline and 3 hours after the AAES. The protocol consisted of 5 minutes of warm-up, 30 minutes of continuous aerobic exercise at heart rate corresponding to the anaerobic threshold or angina threshold obtained in the cardiopulmonary exercise testing, and 5 minutes of cooling down. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results: Thirty-two patients with RA were included (61 ± 9 years, 59.4% male). The baseline hs-cTnT concentration was 10.9 ng/L (95% confidence interval: 9.1 to 13.0 ng/L). The hs-cTnT collected 3 hours after the AAES was 11.1 ng/L (95% confidence interval: 9.1 to 13.5 ng/L). No difference occurred in hs-cTnT before and after AAES ($p = 0.657$).

Conclusions: A single AAES performed at the angina threshold with corresponding visual pain scale did not alter hs-cTnT in patients with RA, suggesting that no significant myocardial injury was elicited by exercising and that this exercise protocol can be considered safe.

Keywords: Angina Pectoris; Exercise; Troponin; Biomarkers.

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

Correspondência: Luciana Diniz Nagem Janot de Matos •

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

E-mail: luciana.matos@einstein.br

Artigo recebido em 06/09/2021, revisado em 17/03/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210564>

Introdução

A angina refratária (AR) é uma condição crônica e debilitante caracterizada por angina pectoris com duração > 3 meses, com importante comprometimento da qualidade de vida, como resultado de insuficiência coronariana no quadro de doença arterial que não pode ser controlada por terapia medicamentosa em pacientes não elegíveis para revascularização coronária (cirurgia ou angioplastia). Apesar da complexidade da doença, esses pacientes apresentam baixa incidência de eventos combinados, incluindo uma incidência de morte de aproximadamente 2% a 3% ao ano e uma incidência de infarto do miocárdio de 3,5% ao ano.¹

Evidências crescentes mostram que o exercício é uma estratégia importante no tratamento de pacientes com doença arterial coronariana (DAC).² Demonstrou-se que o exercício aumenta o fluxo sanguíneo coronariano e periférico.² Da mesma forma, o treinamento físico melhora o controle neurovascular em pacientes com DAC,³ o que parece estar associado à melhora do controle barorreflexo arterial. Além disso, o treinamento de exercício melhora a tolerância ao exercício e a qualidade de vida⁴ e reduz a mortalidade nesse grupo de pacientes.⁵ Ainda não está claro se o exercício é seguro em pacientes com formas mais avançadas de DAC, como aqueles com AR, porque, pelo menos teoricamente, o exercício poderia provocar isquemia grave e/ou prolongada, levando a danos no miocárdio.

A troponina T cardíaca de alta sensibilidade (TnT-as) é um marcador específico de lesão miocárdica.⁶ Além disso, essa proteína está relacionada ao prognóstico de pacientes com AR. Estudos anteriores mostraram que a TnT-as é um preditor significativo de mortalidade e infarto do miocárdio não fatal.⁷ Alguns pesquisadores têm sugerido que a elevação da TnT-as após o exercício físico é um sinal de isquemia induzida pelo exercício,⁸⁻¹⁰ que depende da intensidade e da duração do exercício.¹⁰

No presente estudo, relatamos os níveis de TnT-as após uma sessão de exercício aeróbico agudo (SEAA) em pacientes com AR. Nós hipotetizamos que o exercício de intensidade moderada feito no limiar anaeróbico ou limiar de angina confirmado por uma escala visual subjetiva de dor não alteraria os níveis de TnT-as neste grupo de pacientes.

Métodos

Trata-se de um estudo clínico longitudinal, não randomizado e não controlado, realizado para avaliar as respostas à SEAA programada em pacientes com AR acompanhados em um hospital universitário terciário. A presente análise fez parte do estudo intitulado “Reabilitação Cardíaca em Pacientes com Angina Refratária”. O tamanho da amostra foi definido por conveniência. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE: 24308213.7.0000.0068), submetido e aprovado no Clinical Trials (NCT03218891). As investigações seguiram a Declaração de Helsinque. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

Seleção de pacientes

De abril de 2015 a janeiro de 2019, foram incluídos pacientes entre 45 e 75 anos de idade, de ambos os sexos,

com angina sintomática (classe funcional de angina da Canadian Cardiovascular Society [CCS] de II a IV) com pelo menos 3 meses de duração sob terapia medicamentosa otimizada, que não eram elegíveis para procedimentos cirúrgicos ou de revascularização miocárdica percutânea e nos quais foi possível documentar a isquemia miocárdica por ecocardiografia de estresse físico.

Crítérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: 1) marca-passos permanentes ou desfibriladores cardíacos implantáveis; 2) pacientes com ritmo não sinusal; 3) histórico recente (< 3 meses) de síndrome coronariana aguda ou revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica); 4) comprometimento funcional causado por qualquer condição clínica que impeça o exercício; e 5) restrição de atividade (classe D) de acordo com os critérios da American Heart Association para estratificação de risco de eventos durante o exercício.⁷

Teste de exercício cardiopulmonar

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) foi realizado em esteira motorizada (modelo T2100, GE Healthcare, EUA) utilizando um protocolo de exercício incremental (Balke 2,5 mph). A frequência cardíaca (FC) foi registrada continuamente por meio de eletrocardiograma de 12 derivações (Ergo PC, Micromed, Brasil). As saídas de oxigênio e dióxido de carbono foram medidas por análise respiração-a-respiração (SensorMedics, VmaxAnalyzer Assembly, Encore 29S, EUA). Foi realizado o TECP seguindo as diretrizes, assim como os critérios para definição do esforço máximo e a determinação do limiar anaeróbico. O limiar de angina foi determinado na FC exata em que o paciente se queixou de sintomas de angina.

Análise da troponina T cardíaca de alta sensibilidade

Foi utilizado um ensaio de alta sensibilidade comercialmente disponível para cTnT (Troponin T, kit Elisa, Roche Diagnostics, Alemanha), com um limite de detecção de 3 ng/L e um ponto de corte do percentil 99 de uma população de referência aparentemente saudável de < 14 ng/mL. Considerando que o pico de liberação de TnT-as induzida pelo exercício ocorre nas primeiras 1 a 4 horas,¹¹ medimos o nível de TnT-as 3 horas após a SEAA.

Escala de dor

Uma escala visual numérica de dor foi adotada e utilizada tanto para determinar a interrupção do exercício quanto para reduzir a sua intensidade. A escala foi graduada de 0 (sem dor) a 10 (dor intensa). A dor classificada até 3 (leve a moderada) foi considerada como o nível máximo permitido para continuar o exercício aeróbico. Quando a dor atingiu intensidade superior a 3 (moderada), o exercício foi interrompido ou sua intensidade foi reduzida.

Protocolo da sessão de exercício aeróbico agudo

O protocolo consistiu em um total de 40 minutos de exercício: 5 minutos de aquecimento, 30 minutos de exercício aeróbico contínuo em esteira motorizada na FC correspondente

ao limiar anaeróbico ou limiar de angina obtido no TECP e 5 minutos de desaquecimento. Foi recomendado exercício contínuo; entretanto, interrupções breves ou redução de intensidade foram permitidas se o paciente apresentasse angina moderada ou percepção moderada de esforço. O exercício foi reiniciado quando os sintomas não foram mais observados. Os pacientes foram monitorados continuamente por telemetria. A administração de 5 mg de dinitrato de isossorbida sublingual foi administrada conforme necessário.

Análise estatística

As variáveis contínuas são expressas como média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IIQ), conforme apropriado, e as variáveis categóricas são expressas como frequências absolutas e relativas. As distribuições das variáveis numéricas foram estudadas por meio de histogramas e *boxplots*, bem como por testes de normalidade de Shapiro-Wilk. Modelos de equações de estimativa generalizada foram ajustados para investigar variações entre as avaliações antes e após uma sessão de exercício físico para comparar grupos com e sem AR, uso de nitrato durante a sessão de exercício físico e classe funcional da CCS, em relação à dosagem de troponina ultrasensível. Foram realizados ajustes com distribuição gama e função de ligação logarítmica, considerando a correlação entre as medidas de um mesmo paciente nos dois momentos de avaliação. Para comparar a presença de angina em relação às variações observadas nas dosagens de troponina, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. As correlações entre as medidas numéricas foram investigadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman. Um modelo linear generalizado com distribuição gama e função de ligação logarítmica foi ajustado para comparar os grupos com e sem angina durante a sessão de exercício físico em relação à FC naquela sessão. As análises foram realizadas usando o pacote estatístico SPSS para Windows, versão 20.0 (IBM Corp), considerando um nível de significância de 5%.

Resultados

Medidas basais

Foram recrutados 92 pacientes e 60 deles foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. O estudo incluiu 32 pacientes com AR (61 ± 9 anos, 59,4% do sexo masculino), 40,6% com classe funcional de angina da CCS II, 21,9% com classe III e 37,5% com classe IV. As características clínicas dos pacientes e as medicações antianginosas utilizadas são apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes (90,6%) fazia uso de uma combinação de pelo menos 3 antianginosos, 93,8% aspirina, 100% estatina e 34,4% insulina. A análise do TECP demonstrou um tempo total de exercício médio de $344,5 \pm 139,5$ segundos. A FC do limiar de angina e do limiar anaeróbico foi de $88,5 \pm 15,9$ batimentos por minuto (bpm) e $84,6 \pm 11,9$ bpm, respectivamente. O consumo de oxigênio de pico foi de $16,1 \pm 3,4$ mL/kg/min.

A análise da isquemia documentada pelo ecocardiograma de estresse demonstrou que 62,5% dos pacientes apresentavam isquemia na artéria descendente anterior esquerda, 41% na artéria circunflexa e 37% nos territórios da artéria coronária direita. A maioria (66%) dos pacientes apresentou isquemia

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas basais dos pacientes

Dados clínicos	(N=32)
Idade, anos (média $\pm$ DP)	61 $\pm$ 9
Sexo masculino (%)	59,4
IMC, kg/m ² (média $\pm$ DP)	29,1 $\pm$ 4,0
CA, cm (média $\pm$ DP)	100,6 $\pm$ 10,0
FC em repouso, bpm (média $\pm$ DP)	61 $\pm$ 7
PAS, mmHg (média $\pm$ DP)	124 $\pm$ 16
PAD, mmHg (média $\pm$ DP)	77 $\pm$ 11
Histórico médico prévio (%)	
Hipertensão	75,0
Diabetes mellitus	71,9
Hiperlipidemia	93,8
Tabagismo prévio	71,9
Obesidade	34,4
Histórico familiar de DAC	56,3
Infarto agudo do miocárdio prévio	75,0
Tempo diagnóstico das DAC, anos (média $\pm$ DP)	12 $\pm$ 9
FEVE ecocardiográfica, % (média $\pm$ DP)	54 $\pm$ 9
Padrão obstrutivo de DAC (%)	
Doença de 1 vaso	6,3
Doença de 2 vasos	12,5
Doença de 3 vasos	81,3
Achados laboratoriais (média $\pm$ DP)	
LDL-colesterol, mg/dL	78,0 $\pm$ 26,5
HDL-colesterol, mg/dL	44,3 $\pm$ 12,9
Triglicerídeos, mg/dL	129,6 $\pm$ 54,3
HBA1C, %	7,2 $\pm$ 1,7
Uso de medicamentos antianginosos (%)	
Betabloqueadores	100
Bloqueadores dos canais de cálcio	84,4
Nitratos de ação prolongada	93,8
Trimetazidina	96,9
Ivabradina	15,6

CA: circunferência abdominal; DAC: doença arterial coronariana; DP: desvio padrão; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

em apenas 1 território coronariano, 28% em 2 territórios e 6% em 3 territórios.

Respostas ao exercício

A concentração basal de TnT-as foi de 10,9 ng/L (intervalo de confiança [IC] de 95%: 9,1 a 13,0 ng/L) e 3 horas após a sessão de exercício foi de 11,1 ng/L (IC 95%: 9,1 a 13,5 ng/L). Não foram encontradas diferenças significativas nas dosagens

Artigo Original

de TnT-as antes e após a sessão ($p = 0,657$, Tabela 2). Os níveis de TnT-as diminuíram em 21,9% dos pacientes, não se alteraram em 31,2% e aumentaram em 46,9%.

A média da FC mantida durante a SAAE foi de $82,8 \pm 7,8$ bpm, com 37,5% dos pacientes atingindo a FC do limiar anaeróbico. Durante a sessão, 53,1% dos pacientes apresentaram angina na média de $81,2 \pm 8,5$ bpm e, destes, 52,9% não atingiram o limiar de angina do TECP. Por outro lado, dos pacientes que não apresentaram angina durante a SAAE, 40% atingiram o limiar de angina do TECP. Os pacientes que apresentaram angina durante a SAAE tiveram FC da SAAE significativamente maior (diferença média: 6,3 bpm) do que aqueles que não apresentaram ($p = 0,018$; IC 95%, 1,1 a 11,5 bpm). No entanto, não foi observada correlação entre a FC da SAAE e os valores de delta do nível de TnT-as ($R = -0,25$; $p = 0,176$) (Figura 1). Os valores de delta das concentrações de TnT-as não diferiram entre os pacientes que apresentaram angina durante a sessão e aqueles que não apresentaram (medianas de 0,0 [IIQ: 0,0 a 2,0] e 1,0 [IIQ: -1,0 a 1,0], respectivamente [$p = 0,941$]).

Apenas 12,5% de todos os pacientes necessitaram de nitrato sublingual de curta duração para alívio da angina durante a SAAE, e destes, apenas 1 (25%) atingiu o limiar de angina do TECP durante a sessão. Não ocorreram diferenças significativas entre os níveis de TnT-as e o uso de nitrato durante a SAAE ($p = 0,077$) ou entre os níveis de TnT-as e a classe funcional de angina da CCS dos pacientes ($p = 0,395$). Nenhum evento adverso ocorreu durante a SAAE ao longo do estudo.

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a especificamente investigar lesão miocárdica por TnT-as após uma única sessão de exercício em pacientes com AR. Nossos resultados demonstram que uma SAAE realizada até o limiar de angina correspondente ao nível 3 na escala visual de dor de 0 a 10 não alterou a concentração de TnT-as nem causou complicações clínicas em pacientes com AR. Portanto, o exercício físico pode ser indicado de forma mais abrangente como parte do tratamento não farmacológico desses pacientes.

Esses resultados são um passo importante na prática clínica, pois uma das características clínicas mais importantes dos pacientes com AR é a baixa tolerância ao exercício, limitando suas atividades diárias e piorando sua qualidade de vida.¹² Nesse contexto, o exercício físico poderia ser incluído como parte do tratamento clínico seguro da AR. Habitualmente, esses pacientes apresentam restrições a atividades físicas devido ao medo de que o exercício possa exacerbar os sintomas ou desencadear eventos cardiovasculares recorrentes. A reabilitação cardíaca, tratamento estabelecido para pacientes com DAC (classe I, nível de evidência A),^{13,14} não é claramente recomendada para pacientes com AR, devido à falta de evidências quanto à segurança e aos efeitos benéficos.^{15,16}

A TnT-as é um biomarcador reconhecido para diagnóstico de infarto do miocárdio e lesão miocárdica.^{17,18} As concentrações de troponina, mesmo abaixo do percentil

Tabela 2 – Valores médios estimados e intervalos de confiança de 95% para dosagem de troponina ultrasensível antes e após uma sessão de exercício (n = 32)

Avaliação	Dosagem de troponina ultrasensível (ng/L)
Antes da SE	10,9 (9,1; 13,0)
Após a SE	11,1 (9,1; 13,5)
Varição (após a SE – antes da SE)	0,2 (-0,8; 1,2)
Valor p	0,657

Valores expressos como médias estimadas (intervalo de confiança de 95%); SE: sessão de exercício. Teste estatístico: modelos de equações de estimativa generalizada

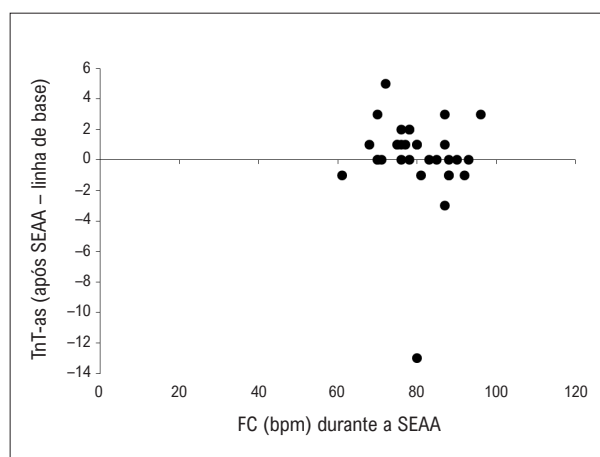


Figura 1 – Relação entre FC da SAAE e delta da TnT-as. bpm: batimentos por minuto; FC: frequência cardíaca; SAAE: sessão de exercício aeróbico agudo; TnT-as: troponina T cardíaca de alta sensibilidade.

99, predizem resultados adversos em pacientes e na população geral.¹⁹ Em pacientes com DAC, incluindo aqueles com AR,¹ a TnT-as é um importante marcador prognóstico de eventos cardiovasculares.^{1,20,21} A baixa TnT-as circulante foi identificada como o mais forte preditor de morte e lesão miocárdica não fatal. Uma possível explicação se deve à ocorrência de rupturas silenciosas de placas ateroscleróticas vulneráveis, que levam à microembolização e subsequentemente ao microinfarto em áreas do miocárdio não supridas por circulação colateral suficiente, elevando os níveis plasmáticos de TnT-as antes da ocorrência de lesão miocárdica e morte cardiovascular.⁷

As troponinas cardíacas também podem ser liberadas com o exercício; porém, os mecanismos subjacentes e o valor clínico real desse aumento não são completamente compreendidos.^{8,10,22} Várias teorias têm sido propostas para explicar o mecanismo subjacente à liberação de troponina, seguida em muitos casos por anormalidades da fração de ejeção documentadas por ecocardiografia.²³ A lesão miocárdica é o mais preocupante dos mecanismos propostos, pois pode resultar em desfecho clínico

negativo. Outro mecanismo bem aceito é a liberação de uma troponina não ligada que existe no citosol do cardiomiócito através do aumento da permeabilidade da membrana do cardiomiócito (desencadeada pelo estresse de cisalhamento do exercício). Isso poderia explicar a curta duração (< 1 semana) do aumento da TnT-as após o exercício.

A magnitude da resposta da TnT-as depende da duração e, principalmente, da intensidade da atividade física, e o significado prognóstico de longo prazo da liberação repetitiva de troponina induzida pelo exercício não é completamente conhecido.^{10,22} Muitos autores consideram benignos esses aumentos nas concentrações de troponina induzidos pelo exercício, pois ocorrem com frequência, estão presentes mesmo em indivíduos (aparentemente) saudáveis e não são acompanhados de sintomas clínicos.²⁴⁻²⁶ Por outro lado, um estudo recente observou que TnT-as basal e pós-exercício foram preditores independentes de mortalidade e eventos cardiovasculares adversos maiores em uma coorte de idosos caminantes de longa distância, chamando a atenção para o fato de que altos níveis de troponina podem não ser apenas um resposta fisiológica benigna, mas um marcador prognóstico precoce de eventos cardiovasculares.¹⁹

Considerando a falta de consenso sobre a relevância clínica da TnT-as pós-exercício no prognóstico, a interpretação desses estudos deve levar os seguintes fatores em consideração: 1) a população avaliada, 2) a intensidade e o volume de exercício aplicado, 3) os ensaios de medida de TnT-as, 4) a experiência de treinamento, 5) o tempo de coleta de sangue e 6) a presença de sintomas durante o exercício.^{10,22}

Diante desses pontos controversos e dos nossos achados, parece que a atividade física, especialmente em pacientes com DAC, pode ser praticada com segurança quando não é seguida por aumento da TnT-as pós-exercício, orientando a prescrição de uma “dose-alvo otimizada”. Dessa maneira, minimiza os possíveis efeitos nocivos do exercício, alcançando benefícios máximos para a saúde e, adicionalmente, mudando os paradigmas de limitar a prescrição de exercícios abaixo do limiar de isquemia ou de angina.

O treinamento físico baseado no limiar de dor associado à escala visual de dor é amplamente utilizado e aceito em pacientes com doença arterial periférica.²⁷ Nesses pacientes, esse tipo de treinamento é considerado uma forma de tratamento.²⁷ Em pacientes com DAC, o exercício é realmente recomendado na intensidade abaixo da isquemia induzível. A intensidade do exercício aeróbico deve ser prescrita 10 batimentos abaixo do limiar de isquemia, geralmente controlada por alterações eletrocardiográficas.⁷ Em pacientes com AR, que são extremamente limitados na realização de tarefas diárias devido à angina e cujos sintomas são desencadeados por estressores físicos e emocionais, é um desafio definir a FC baseada no exercício.

Em nossos pacientes com AR, 25% apresentaram TnT-as acima do percentil 99 da normalidade (> 14 ng/L), ou seja, com maior risco de eventos cardiovasculares. Apesar disso e da presença de angina moderada (até 3 de 10 na escala visual de dor), em mais da metade dos pacientes, não observamos aumento significativo de TnT-as após SEAA ou eventos clínicos durante a sessão. A angina, como outras dores crônicas, é um sintoma subjetivo e muito individual e, obviamente, deve ser levado em consideração para a segurança desses pacientes. É essencial destacar que nossos pacientes não apresentaram alterações eletrocardiográficas durante a sessão de exercício, apesar de apresentarem angina. Portanto, a prescrição de intensidade de exercício baseada em modificações eletrocardiográficas não parece ser uma estratégia adequada em pacientes com AR.

É necessário ressaltarmos que os pacientes que apresentaram angina durante a sessão de exercício apresentaram FC mais elevada do que os pacientes sem angina. Porém, os pacientes sem angina treinaram até o limiar anaeróbico ou esforço moderado, que é a intensidade de exercício recomendada para pacientes com DAC. Esses resultados reforçam que nossa proposta de prescrição de exercícios pode ser considerada segura para aplicação em pacientes com AR.

Limitações

A análise da TnT-as foi feita com base em amostras em 2 pontos: antes e 3 horas após a SEAA. A última foi definida com base na evidência de que qualquer alteração no nível de TnT-as já é detectável naquele momento.^{17,28} Portanto, não acreditamos que tenha interferido em nossos resultados.

Conclusão

Uma única SEAA realizada no limiar de angina com correspondente escala visual de dor (até 3 de 10) não alterou a TnT-as em pacientes com AR, sugerindo que nenhuma lesão miocárdica significativa foi provocada pelo exercício. Portanto, concluímos que este protocolo de exercício pode ser considerado seguro para pacientes com AR.

O que se sabe sobre o assunto e o que este estudo acrescenta?

O treinamento físico melhora a tolerância ao exercício e a qualidade de vida e reduz a mortalidade nesse grupo de pacientes; entretanto, a segurança da atividade física ainda é questionada para pacientes com angina refratária e muitas vezes é um impedimento para a realização de reabilitação cardíaca, impactando assim na qualidade de vida desta população. Este manuscrito cria um paradigma para estudos futuros de reabilitação em pacientes com angina refratária.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro para a realização deste estudo (Processo: 2014/00345-0).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Montenegro CSP, Dourado LOC, Jordão CP, Vieira MLC, Assumpção CRA, Gowdak LHW, Pereira AC, Negrão CE, Matos LDNJ; Análise e interpretação dos dados: Montenegro CSP, Dourado LOC, Negrão CE, Matos LDNJ; Análise estatística: Montenegro CSP, Dourado LOC, Matos LDNJ; Obtenção de financiamento: Dourado LOC, Assumpção CRA, Gowdak LHW, Matos LDNJ; Redação do manuscrito: Montenegro CSP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Montenegro CSP, Dourado LOC, Jordão CP, Vieira MLC, Gowdak LHW, Pereira AC, Negrão CE, Matos LDNJ.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por FAPESP

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Carla de Sá Pinto Montenegro pela Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein.

Referências

1. Poppi NT, Gowdak LH, Dourado LO, Adam EL, Leite TN, Miotto BM, et al. A Prospective Study of Patients with Refractory Angina: Outcomes and the Role of High-sensitivity Troponin T. *Clin Cardiol*. 2017;40(1):11-7. doi: 10.1002/clc.22599.
2. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, et al. Regular Physical Activity Improves Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease by Increasing Phosphorylation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation*. 2003;107(25):3152-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000074229.93804.5C.
3. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ, et al. Effects of Long-term Exercise Training on Autonomic Control in Myocardial Infarction Patients. *Hypertension*. 2011;58(6):1049-56. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176644.
4. Akyildiz ZI, Ergene O. Frequency of Angina and Quality of Life in Outpatients with Stable Coronary Artery Disease in Turkey: Insights from the PULSE Study. *Acta Cardiol*. 2014;69(3):253-9. doi: 10.2143/AC.69.3.3027827.
5. Jeong SW, Kim SH, Kang SH, Kim HJ, Yoon CH, Youn TJ, et al. Mortality Reduction with Physical Activity in Patients with and Without Cardiovascular Disease. *Eur Heart J*. 2019;40(43):3547-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehz564.
6. Lee G, Twerenbold R, Tanglay Y, Reichlin T, Honegger U, Wagener M, et al. Clinical Benefit of High-sensitivity Cardiac Troponin I in the Detection of Exercise-induced Myocardial Ischemia. *Am Heart J*. 2016;173:8-17. doi: 10.1016/j.ahj.2015.11.010.
7. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JAM, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update. *J Cardiovasc Nurs*. 2007;22(6):425-6. doi: 10.1097/01.JCN.0000297376.60637.c8.
8. Baker P, Leckie T, Harrington D, Richardson A. Exercise-induced Cardiac Troponin Elevation: An Update on the Evidence, Mechanism and Implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:181-6. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.03.001.
9. Ho JE. High-Sensitivity Troponin in the General Population: Time for a New Normal? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):569-71. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.015.
10. Aakre KM, Omland T. Physical Activity, Exercise and Cardiac Troponins: Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(2):108-15. doi: 10.1016/j.pcad.2019.02.005.
11. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin T Release: A Meta-Analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(12):2099-106. doi: 10.1249/mss.0b013e318153ff78.
12. Asbury EA, Webb CM, Probert H, Wright C, Barbir M, Fox K, et al. Cardiac Rehabilitation to Improve Physical Functioning in Refractory Angina: A Pilot Study. *Cardiology*. 2012;122(3):170-7. doi: 10.1159/000339224.
13. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):3097-137. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83.
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
15. McGillion M, Arthur HM, Cook A, Carroll SL, Victor JC, L'allier PL, et al. Management of Patients with Refractory Angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. *Can J Cardiol*. 2012;28(2 Suppl):20-41. doi: 10.1016/j.cjca.2011.07.007.
16. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, Dejongste M, Eliasson T, et al. The Problem of Chronic Refractory Angina; Report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J*. 2002;23(5):355-70. doi: 10.1053/euhj.2001.2706.
17. Westermann D, Neumann JT, Sörensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity Assays for Troponin in Patients with Cardiac Disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(8):472-83. doi: 10.1038/nrcardio.2017.48.
18. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is Cardiac Troponin Released from Injured Myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(6):553-60. doi: 10.1177/2048872617748553.
19. Aengevaeren VL, Hopman MTE, Thompson PD, Bakker EA, George KP, Thijssen DHJ, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin I Increase and Incident Mortality and Cardiovascular Events. *Circulation*. 2019;140(10):804-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041627.
20. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2538-47. doi: 10.1056/NEJMoa0805299.
21. Omland T, Aakre KM. Cardiac Troponin Increase After Endurance Exercise. *Circulation*. 2019;140(10):815-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042131.
22. Marshall L, Lee KK, Stewart SD, Wild A, Fujisawa T, Ferry AV, et al. Effect of Exercise Intensity and Duration on Cardiac

- Troponin Release. *Circulation*. 2020;141(1):83-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041874.
23. Tulloh L, Robinson D, Patel A, Ware A, Prendergast C, Sullivan D, et al. Raised Troponin T and Echocardiographic Abnormalities After Prolonged Strenuous Exercise--the Australian Ironman Triathlon. *Br J Sports Med*. 2006;40(7):605-9. doi: 10.1136/bjsm.2005.022319.
24. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevation: Evidence, Mechanisms, and Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):169-76. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.037.
25. Eijssvogels TM, Hoogerwerf MD, Oudegeest-Sander MH, Hopman MT, Thijssen DH. The Impact of Exercise Intensity on Cardiac Troponin I Release. *Int J Cardiol*. 2014;171(1):3-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.050.
26. Brzezinski RY, Milwidsky A, Shenhar-Tsarfaty S. Exercise-induced Cardiac Troponin in the Era of High Sensitivity Assays: What Makes Our Heart Sweat? *Int J Cardiol*. 2019;288:19-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.03.057.
27. McDermott MM. Exercise Training for Intermittent Claudication. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1612-20. doi: 10.1016/j.jvs.2017.05.111.
28. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac Troponin Level Elevations not Related to Acute Coronary Syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):623-34. doi: 10.1038/nrcardio.2013.129.



Encaminhamento de Angina Refratária para Reabilitação Cardiovascular: Um Paciente Negligenciado

Refractory Angina Referral to Cardiovascular Rehabilitation: A Neglected Patient

Maurício Milani,^{1,2} Juliana Goulart Prata Oliveira Milani,² Gerson Cipriano Junior³

Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade de Brasília (UnB),¹ Brasília, DF – Brasil

Clínica Fitcordis Medicina do Exercício,² Brasília, DF – Brasil

Programa de Ciências da Reabilitação, Universidade de Brasília (UnB),³ Brasília, DF – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Ocorre Lesão Miocárdica após uma Sessão de Exercício Aeróbico Agudo em Pacientes com Angina Refratária?*

A reabilitação cardiovascular (RC) é um tratamento eficaz e seguro para pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável,¹ com benefícios estabelecidos para melhorar a qualidade de vida e reduzir a mortalidade cardiovascular e a internação hospitalar.² Os efeitos da RC na redução da isquemia miocárdica têm sido documentados,³⁻⁵ justificando a sua recomendação Classe IA.¹ No entanto, a RC ainda é negligenciada e subutilizada em todo o mundo.⁶

A angina refratária (AR) é uma condição incapacitante que afeta pacientes com DAC sob terapia medicamentosa otimizada, com carga isquêmica residual por mais de três meses e ineleáveis para intervenções de revascularização. A AR está associada à redução da qualidade de vida, limitação ao exercício e distúrbios biopsicossociais. Idealmente, o manejo clínico deve ser orientado por centros especializados com o objetivo de otimizar múltiplas terapias farmacológicas e avaliar opções de intervenção.⁷ Nesse contexto, a RC abrangente é um tratamento valioso para a AR, considerando sua abordagem multidisciplinar, incluindo gerenciamento de fatores de risco, apoio psicológico e treinamento físico,⁸ embora estes últimos possuam evidências limitadas.¹

Há uma década, Asbury et al.,⁹ demonstraram em um estudo piloto controlado randomizado os benefícios de uma RC na melhora da capacidade física, sem comprometer dor comórbida, angina ou risco de um evento adverso grave em 42 pacientes com AR. No entanto, neste estudo, a capacidade física foi avaliada pelo teste Shuttle Walk, e a prescrição da intensidade do exercício (60-75% da reserva de frequência cardíaca prevista para a idade ou 40-60% se insuficiência cardíaca) foi diferente da recomendação das diretrizes atuais,^{1,10} ressaltando a necessidade de estudos na área.

Apesar dos potenciais benefícios, os pacientes com AR geralmente não são encaminhados para RC devido à apreensão de eventos adversos durante o exercício físico,¹

principalmente relacionados ao desencadeamento de isquemia miocárdica durante o treinamento físico. Por outro lado, Noel et al.,¹¹ demonstraram que o treinamento isquêmico prolongado e repetido pode ser bem tolerado sem evidência de lesão miocárdica, arritmias significativas ou disfunção ventricular esquerda. No entanto, este estudo não se concentrou na AR, mas em 22 pacientes com DAC. Da mesma forma, a real prevalência de desencadeamento de isquemia miocárdica durante uma sessão de RC pode estar subestimada, pois alguns estudos já demonstraram uma prevalência de 54 a 81% de isquemia cintilográfica silenciosa durante o treinamento físico em pacientes com DAC com carga de isquemia residual, embora sem eventos adversos secundários.^{5,12,13}

Nesse contexto, é importante destacar os achados do estudo intitulado “A lesão miocárdica ocorre após uma sessão aguda de exercício aeróbico em pacientes com angina refratária?”¹⁴ Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito de uma sessão aguda de exercício aeróbico nos níveis de Troponina T cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTnT) em 32 pacientes com AR com classe funcional (CCS) acima de II e isquemia miocárdica documentada por ecocardiograma de estresse. Neste estudo, a intensidade do exercício foi determinada de acordo com um teste de exercício cardiopulmonar prévio (TECP), um método padrão-ouro para prescrição de exercício.¹⁰ A sessão de exercício foi realizada em esteira rolante com intensidade de exercício monitorada pela frequência cardíaca de acordo com o primeiro limiar ventilatório ou limiar de angina. Uma dor de angina de até 3 em uma escala de 0-10 (leve a moderada) foi permitida durante o treinamento de exercício agudo, e os níveis de hs-cTnT foram determinados 3 horas após a sessão.¹⁴

O principal achado do estudo foi que as dosagens de hs-cTnT não revelaram diferenças significativas antes e após uma sessão de exercício, embora 53,1% dos pacientes tenham apresentado sintomas de angina durante o exercício, mas sem alterações eletrocardiográficas. Além disso, não houve eventos adversos ao longo do estudo, e os autores concluíram que o protocolo de exercícios era seguro para pacientes com AR.¹⁴

Embora estimulante e extremamente promissora, a conclusão foi baseada em uma única sessão de exercício de um estudo clínico não randomizado e não controlado,¹⁴ destacando mais uma vez a demanda por mais pesquisas sobre o tema. Os autores podem ter dados adicionais a serem publicados no futuro, pois o estudo está registrado no *Clinical Trials* (NCT03218891) como intervencionista.

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana; Reabilitação Cardíaca; Exercício; Isquemia Miocárdica/tratamento farmacológico; Angina Estável.

Correspondência: Maurício Milani •

Clínica Fitcordis Medicina do Exercício - SGAS 915, Advance, sala 16 S2.

CEP 70.390-150, Asa Sul, Brasília, DF - Brasil

E-mail: milani@medicinadoexercicio.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220695>

Estamos ansiosos por esses próximos resultados para permitir o aumento da recomendação e o nível de evidência de RC em pacientes com AR em futuras diretrizes.¹

Até então, a segurança da RC demonstrada por este estudo¹⁴ e a segurança e eficácia preliminares demonstradas

por Asbury et al.,⁹ devem ser reforçados, estimulando a indicação de RC para pacientes com angina refratária, visando os potenciais benefícios já demonstrados no amplo espectro da DAC, revertendo o encaminhamento anteriormente negligenciado.

Referências

1. Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, Silveira AD, Herdy AH, Cordeiro CA, et al. Brazilian Cardiovascular Rehabilitation Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):943-87. DOI: 10.36660/abc.20200407
2. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(1):1-12. doi: 10.1002/14651858.CD001800.pub3.
3. El Demerdash S, Khorshid H, Salah I, Abdel-Rahman MA, Salem AM. Cardiac rehabilitation improves the ischemic burden in patients with ischemic heart disease who are not suitable for revascularization. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(5):280-3. DOI: 10.1016/j.carrev.2015.05.001
4. Kendziorra K, Walther C, Foerster M, Mobius-Winkler S, Conradi K, Schuler G, et al. Changes in myocardial perfusion due to physical exercise in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(7):813-9. DOI: 10.1007/s00259-005-1768-1
5. Milani M, Milani J, Simoes M, Gallo Junior L. Presence and clinical significance of myocardial ischemia during aerobic exercise training in patients with ischemic burden. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(Suppl 1): May 2021, zwab061.340. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab061.340>
6. Stein R, Milani M, Abreu A. What is the Current Scenario of Cardiac Rehabilitation in Brazil and Portugal? *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(5):858-60. DOI: 10.36660/abc.20220210
7. Makowski M, Makowska JS, Zielinska M. Refractory Angina-Unsolved Problem. *Cardiol Clin.* 2020;38(4):629-37. Doi:10.1016/j.ccl.2020.07.009
8. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J.* 2002;23(5):355-70. DOI: 10.1053/ehj.2001.2706
9. Asbury EA, Webb CM, Probert H, Wright C, Barbir M, Fox K. Cardiac rehabilitation to improve physical functioning in refractory angina: a pilot study. *Cardiology.* 2012;122(3):170-7. DOI: 10.1159/000339224
10. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):230-45. Doi:10.1093/eurjpc/zwab007
11. Noel M, Jobin J, Marcoux A, Poirier P, Dagenais GR, Bogaty P. Can prolonged exercise-induced myocardial ischaemia be innocuous? *Eur Heart J.* 2007;28(13):1559-65. Doi:10.1093/eurheartj/ehm152
12. Fuchs AR, Meneghelo RS, Stefanini E, De Paola AV, Smanio PEP, Mastrocolla LE, et al. Exercise may cause myocardial ischemia at the anaerobic threshold in cardiac rehabilitation programs. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(3):272-8. DOI: 10.1590/s0100-879x2009000300008
13. Meneghelo RS, Magalhaes HM, Smanio PE, Fuchs A, Ferraz AS, Buchler RDD, et al. Evaluation of prescription of exercise, for rehabilitation of coronary artery disease patients by myocardial scintigraphy. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(4):223-8. DOI: 10.1590/s0066-782x2008001600007
14. Montenegro CGSP, Dourado LOC, Jordão CP, Vieira MLC, Assumpção CRA, Gowdak LHW, et al. Does Myocardial Injury Occur After an Acute Aerobic Exercise Session in Patients with Refractory Angina? *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(5):747-753.



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

Avaliação do Impacto da Implantação de um Sistema de Ambulância Pré-Hospitalar sobre Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio em um País em Desenvolvimento

Assessment of the Impact of the Implementation of a Pre-Hospital Ambulance System on Acute Myocardial Infarction Mortality in a Developing Country

Rodrigo Costa Pereira Vieira,¹ Milena Soriano Marcolino,^{1,2} Luis Gustavo Silva e Silva,² Daniella Nunes Pereira,¹ Bruno Ramos Nascimento,¹ Alzira de Oliveira Jorge,¹ Antonio Luiz P. Ribeiro^{1,2}

Faculdade de Medicina e Hospital Universitário, Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil
Rede de Telessaúde de Minas Gerais,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: O manejo efetivo de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) é tempo-dependente.

Objetivos: Avaliar os impactos da implantação do atendimento pré-hospitalar nas taxas de internação e de mortalidade associadas ao IAM.

Métodos: Estudo retrospectivo e ecológico, que avaliou dados do Sistema Único de Saúde, de todos os 853 municípios de Minas Gerais, de 2008 a 2016. A assimetria excessiva da mortalidade geral e intra-hospitalar por IAM foi suavizada usando o método empírico de Bayes. Este estudo avaliou a relação entre o do Serviço de Atendimento Médico de Urgência (SAMU) em cada município e os seguintes 3 desfechos: taxa de mortalidade geral por IAM, taxa de mortalidade intra-hospitalar por IAM e taxa de internação por IAM, utilizando o modelo hierárquico de Poisson. As taxas foram corrigidas pela estrutura etária e destendenciadas pela sazonalidade e influências temporais. Foi adotado um intervalo de confiança de 95%.

Resultados: As taxas de mortalidade por IAM diminuíram ao longo do estudo, em média 2% por ano, com variação sazonal. A mortalidade intra-hospitalar também apresentou tendência de queda, de 13,81% em 2008 para 11,43% em 2016. A implantação do SAMU foi associada à diminuição da mortalidade por IAM (*odds ratio* [OR] = 0,967, IC 95% 0,936 a 0,998) e mortalidade intra-hospitalar por IAM (OR = 0,914, IC 95% 0,845 a 0,986), sem associação significativa com internações (OR 1,003, IC 95% 0,927 a 1,083).

Conclusão: A implantação do SAMU esteve associada a uma redução modesta, mas significativa, na mortalidade intra-hospitalar. Esse achado reforça o papel fundamental do cuidado pré-hospitalar no cuidado do IAM e a necessidade de investimentos nesse serviço para melhorar os desfechos clínicos em países de baixa e média renda.

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Serviços Médicos de Emergência; Mortalidade Hospitalar.

Abstract

Background: The effective management of patients with acute myocardial infarction (AMI) is time-dependent.

Objectives: To assess the impacts of the implementation of prehospital care on admission rates and mortality associated with AMI.

Methods: Retrospective, ecological study, which assessed data from the Brazilian Universal Health System, from all 853 municipalities of Minas Gerais, from 2008 to 2016. Excessive skewness of general and in-hospital mortality rates was smoothed using the empirical Bayes method. This study assessed the relationship between Mobile Emergency Care Service (SAMU) in each municipality and the following 3 outcomes: mortality rate due to AMI, AMI in-hospital mortality, and AMI hospitalization rate, using the Poisson hierarchical model. Rates were corrected by age structure and detrended by seasonality and temporal influences. A confidence interval of 95% was adopted.

Results: AMI mortality rates decreased throughout the study, on average 2% per year, with seasonal variation. AMI in-hospital mortality also showed a decreasing trend, from 13.81% in 2008 to 11.43% in 2016. SAMU implementation was associated with decreased AMI mortality (*odds ratio* [OR] = 0.967, 95% confidence interval [CI] 0.936 to 0.998) and AMI in-hospital mortality (OR = 0.914, 95% CI 0.845 to 0.986), with no relation with hospitalizations (OR = 1.003, 95% CI 0.927 to 1.083).

Correspondência: Antonio Luiz P. Ribeiro •

Universidade Federal de Minas Gerais - Avenida Professor Alfredo Balena, 110, 1º Andar, Ala Sul, Sala 107. CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: tom1963br@yahoo.com.br, tom@hc.ufmg.br

Artigo recebido em 07/12/2021, revisado em 05/07/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210953>

Conclusion: SAMU implementation was associated with a modest but significant decrease in AMI in-hospital mortality. This finding reinforces the key role of prehospital care in AMI care and the need for investments on this service to improve clinical outcomes in low- and middle-income countries.

Keywords: Acute Myocardial Infarction, Emergency Medical Services, Hospital Mortality.

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

Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) continua sendo uma das principais causas de morbimortalidade ao redor do mundo.^{1,2} O manejo efetivo dos pacientes com IAM está diretamente ligado ao tempo para assistência médica e aproximadamente metade dos óbitos atribuídos a IAM resultam de parada cardíaca fora do hospital, reforçando a importância do atendimento pré-hospitalar e do desenvolvimento de sistemas de atenção para IAM baseados em evidências.

Especificamente, em relação ao infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, o diagnóstico precoce e a terapia de reperfusão adequada são de extrema importância para a redução da mortalidade. A intervenção coronária percutânea (ICP) primária, primeira escolha para reperfusão, quando disponível, é mais eficaz do que a terapia trombolítica, mas idealmente deve ser realizada até 120 minutos após o primeiro contato médico, ou em até 90 minutos se o paciente for atendido em uma unidade capaz de PCI primária. A trombólise é mais eficaz quando administrada dentro de 3 horas do início dos sintomas. Qualquer uma das estratégias deve ser administrada em até 12 horas após o início dos sintomas.³ Na prática clínica, uma proporção significativa de pacientes não recebe atendimento que cumpra essas metas de tempo e a situação é ainda pior em comunidades rurais e áreas com poucos recursos.³⁻⁷

Ainda faltam dados contemporâneos sobre o impacto do uso do atendimento pré-hospitalar no cenário do IAM, especialmente em países de baixa e média renda, principalmente na perspectiva mais generalizável de uma investigação de base comunitária, bem como informações sobre os resultados hospitalares de pacientes transportados por ambulância. No entanto, sabe-se que os primeiros minutos após o início do IAM são cruciais para o prognóstico e sobrevida do paciente e, considerando isso, é importante avaliar objetivamente os possíveis impactos do atendimento pré-hospitalar de emergência no manejo e nos desfechos do IAM.⁸ Porém, é difícil obter esse tipo de informação a partir de estudos observacionais, pois não há controle sobre a classificação das variáveis estudadas e, muitas vezes, é difícil isolar a variável dependente.

Portanto, objetivamos avaliar os impactos da implantação do Serviço de Atendimento Médico de Urgência (SAMU) nas taxas de internação e na mortalidade geral e hospitalar por IAM no estado de Minas Gerais (MG), na Região Sudeste do Brasil.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e ecológico, que avaliou dados do Sistema Único de Saúde (SUS, DataSUS TabNET),⁹ de todos os 853 municípios do

estado de MG, no período de 2008 a 2016, de acordo com a declaração RECORD para estudos que usam dados de saúde coletados rotineiramente.¹⁰

MG é o estado com maior número de municípios (853) no Brasil, estando localizado na Região Sudeste do Brasil. É o segundo estado mais populoso do Brasil, com 21 milhões de habitantes distribuídos em uma área comparável à da França. O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) médio é de 0,731 e 14,46% da população é considerada pobre ou muito pobre, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹¹ MG pode ser considerada representativa do país, pois a distribuição etária, o percentual de urbanização e a desigualdade social são semelhantes ao padrão nacional geral. As regiões norte e nordeste de MG apresentam os menores IDH, semelhantes às regiões Norte e Nordeste do Brasil, enquanto as regiões oeste e sul do estado apresentam IDH semelhante às áreas de maior IDH do país.¹⁰⁻¹²

O serviço nacional de ambulâncias, denominado SAMU, foi implantado no estado de MG em 2003 por um programa nacional denominado “Política Nacional das Urgências”. O programa teve início em alguns municípios selecionados, que ficaram responsáveis pela gestão de seu próprio sistema. A partir de 2009 foram criados sistemas de atendimento pré-hospitalar regionalizado, denominados “consórcios”, que atualmente correspondem ao modelo principal de atendimento e abrangem diversas regiões do estado. No período analisado, havia 5 consórcios no estado: Consórcio Intermunicipal de Saúde da Macrorregião do Sul de Minas (CISSUL), Consórcio Intermunicipal de Saúde da Região Sudeste (CISDESTE), Consórcio Intermunicipal de Saúde da Rede de Urgência Centro Sul (CISRU), Urgência do Norte de Minas (CISRUN) e Consórcio Intermunicipal de Saúde Rede de Urgência Macro Nordeste/Jequitinhonha (CISNORJE), abrangendo 469 municípios nas regiões sul, sudeste, centro-sul, norte e nordeste, respectivamente (Figura 1).

As datas de implantação do SAMU foram obtidas junto ao governo estadual e coordenadores locais do SAMU. O primeiro consórcio intermunicipal foi implantado em 2009. Em 2011, foi implantado um, em 2012, dois e em 2015, mais um. Alguns serviços foram implantados antes do período analisado, enquanto outros foram implantados no período do estudo. Ao mesmo tempo, alguns municípios já haviam implantado consórcios de SAMU no início da análise, enquanto outros implantaram o SAMU durante o período do estudo e outros não possuíam SAMU durante esse período. Catorze municípios possuíam SAMU no período analisado (SAMU municipais). O SAMU foi implantado em 86 municípios em janeiro de 2009 (CISRUN), em 94 municípios em novembro de 2014 (CISDESTE), em 86 municípios em abril de 2012 (CISNORJE), em 51 municípios em junho de 2012 (CISRU) e em 152 municípios em julho de 2015 (CISSUL). Os demais

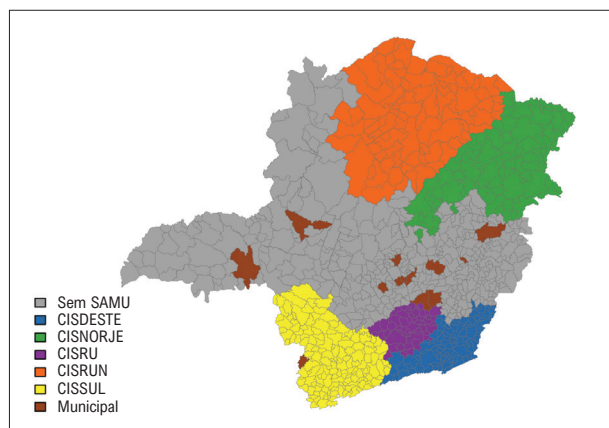


Figura 1 – Distribuição de SAMUs municipais e consórcios de SAMU em Minas Gerais. Acrônimos: CISDESTE: Consórcio Intermunicipal de Saúde da Região Sudeste; CISNORJE: Consórcio Intermunicipal de Saúde Rede de Urgência Macro Nordeste/Jequitinhonha; CISRU: Consórcio Intermunicipal de Saúde da Rede de Urgência Centro-Sul; CISRUN: Consórcio Intermunicipal de Saúde da Rede de Urgência do Norte de Minas; CISSUL: Consórcio Intermunicipal de Saúde da Macrorregião do Sul de Minas; SAMU: Serviço de Atendimento Médico de Urgência. Fonte: SES-MH 2016.

municípios do estado ($n = 370$) permaneceram sem SAMU durante todo o período do estudo. A Figura Suplementar 1 mostra a evolução da cobertura do SAMU no estado, à medida que cada consórcio regional foi implementado.

Os desfechos de interesse foram as taxas de mortalidade geral e intra-hospitalar por IAM e taxa de internações por IAM, avaliadas no período de 2008 a 2016. A escolha desses desfechos justifica-se pelo fato de serem de maior relevância clínica e epidemiológica e de maior potencial de associação com a implantação do SAMU, além das altas taxas de preenchimento, enquanto variáveis obrigatórias.

Os dados sobre a população de cada município foram obtidos do IBGE, o Instituto Demográfico e Estatístico oficial do Brasil.¹³ Para óbitos e internações, os dados foram extraídos do DATASUS TabNET,⁹ um banco de dados eletrônico que coleta informações em nível de paciente do SUS. Foram utilizadas informações de ocorrências mensais desses desfechos, das bases de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), respectivamente, para a população dos 853 municípios de MG, de 2008 a 2016.¹⁴

Os óbitos foram considerados óbitos por IAM quando a causa principal do óbito apresentava os seguintes códigos da CID-10 (I21 a I24): I21 “infarto agudo do miocárdio”, I22 “infarto do miocárdio recorrente”, I23 “algumas complicações atuais subsequentes a infarto agudo do miocárdio”, I24 “outras cardiopatias isquêmicas agudas”. Os dados do SIH foram utilizados para obtenção dos dados das internações por IAM: procedimento “tratamento do IAM”, código SIH/DATASUS 03.03.06.019-0 e “angioplastia coronária primária”, código 040.603.004-9. Neste estudo, a mortalidade intra-hospitalar por IAM foi calculada a partir do número de óbitos pelos códigos citados, dividido pelo número de internações por esses mesmos códigos em cada município por mês de análise.

Como o estudo utilizou dados públicos disponíveis na plataforma DATASUS, não foi necessária a aprovação por um comitê de ética em pesquisa.

Análise de dados

Foi utilizado o software R versão 3.3.4 para análise estatística.¹⁵ A unidade de análise foi o município. Foi realizada uma análise mensal dos desfechos, de janeiro de 2008 a dezembro de 2016, para cada um dos 853 municípios de MG, considerando a população por estimativas de cada ano.¹⁵

Os 3 desfechos foram ajustados pela estrutura etária, com base na população de 2010.¹¹ As taxas foram estimadas para cada município e mês considerando o ajuste por idade. Os municípios foram indexados por $i = 1, \dots, n$, onde $n = 853$ é o número total de municípios, enquanto os meses foram indexados por $t = 1, \dots, T$, onde T é o número de meses no período analisado.

A assimetria excessiva da mortalidade geral e intra-hospitalar por IAM foi suavizada pelo método empírico de Bayes.¹⁶ O método foi usado para estimar as taxas em vez da abordagem clássica de estimativa de taxas. Na abordagem clássica, a taxa é calculada como a razão do número de eventos (óbitos, internações) pela população sob risco. Portanto, a variabilidade das taxas estimadas é fortemente afetada por pequenas mudanças no número de eventos (óbitos) quando computados para pequenas áreas onde o valor esperado para eventos é baixo. O método empírico de Bayes visa minimizar as variações das taxas estimadas por meio de uma média ponderada entre a taxa municipal e a taxa regional. No presente estudo, a região foi definida como o estado de MG. Os pesos foram interpretados pelo tamanho da população; quanto maior a população, menor o peso da taxa de região. As taxas de mortalidade e hospitalização por IAM foram modeladas usando a distribuição de Poisson, enquanto a mortalidade intra-hospitalar por IAM foi pela distribuição binomial. Em seguida, foram estimadas pelo método empírico de Bayes (Figuras Suplementares 2 e 3). Foram avaliadas as internações com os referidos códigos de internação do SIH/DATASUS de 2008 a 2016 em todos os municípios de MG e, como essa variável também está sujeita a variações significativas em municípios com pequenas populações, foi utilizado para ajuste o método empírico global de Bayes, conforme explicado para análise da taxa de mortalidade.

Foram observadas tendências sazonais e temporais de queda das taxas de mortalidade geral e hospitalar, com tendência semianual na oscilação entre as taxas mais baixas e mais altas e redução gradativa das mesmas ao longo do período analisado. Portanto, a sazonalidade e a temporalidade foram incluídas nos modelos de análise estatística. O presente estudo avaliou a relação entre a disponibilidade de atendimento do SAMU em cada município e os seguintes 3 desfechos: mortalidade por IAM na população geral, mortalidade por IAM intra-hospitalar e número de internações por IAM, utilizando o modelo hierárquico de Poisson, e as taxas analisadas foram corrigidas pela estrutura etária e destendenciadas por influências temporais e sazonais. Um intervalo de confiança de 95% (IC) foi usado para todos os resultados.

Resultados

As taxas de mortalidade por IAM, ajustadas pela distribuição etária, apresentaram tendência decrescente ao longo do estudo, variando de 35,7 óbitos por 100.000 habitantes em 2008 a 30,4 óbitos por 100.000 habitantes em 2016, ou seja, cerca de 2% por ano em média (Tabela 1). Também foi observada variação sazonal nas taxas de mortalidade por IAM, sendo maior no inverno e menor no verão (Figura 2).

A mortalidade intra-hospitalar por IAM corrigida pela idade também apresentou tendência decrescente, de 13,81% em 2008 para 11,43% em 2016 (Tabela 1), com amplas variações mensais e padrão sazonal, embora menos evidente quando comparada à taxa de mortalidade por IAM (Figura 3).

Tabela 1 – Taxas anuais de mortalidade, internação e mortalidade intra-hospitalar por IAM, ajustadas por idade, no estado de Minas Gerais, de 2008 a 2016

Ano	Mortalidade (por 100.000)	Mortalidade intra-hospitalar (%)*	Internações (por 100.000)
2008	35,7 (35,3 – 36,1)	13,81	152 (146 – 158)
2009	34,1 (33,8 – 34,5)	13,65	150 (144 – 156)
2010	35,0 (34,6 – 35,3)	13,78	140 (134 – 145)
2011	33,8 (33,4 – 34,1)	11,82	147 (142 – 152)
2012	32,4 (32,1 – 32,6)	11,29	146 (141 – 151)
2013	31,9 (31,7 – 32,2)	11,99	142 (137 – 146)
2014	30,9 (30,6 – 31,1)	12,15	137 (132 – 141)
2015	29,9 (29,7 – 30,2)	10,82	138 (133 – 142)
2016	30,4 (30,1 – 30,6)	11,43	147 (142 – 151)

*As taxas são expressas com intervalo de confiança de 95%.

A implantação do SAMU foi associada à diminuição da mortalidade por IAM (*odds ratio* [OR] = 0,967, IC 95% 0,936 a 0,998) e mortalidade intra-hospitalar por IAM (OR = 0,914, IC 95% 0,845 a 0,986), sem associação significativa com o número de internações (OR 1,003, IC 95% 0,927 a 1,083). Não houve variação sazonal no número de internações por IAM durante o período do estudo.

Discussão

No presente estudo, foi observado que a implantação do SAMU no estado brasileiro de MG esteve associada à redução das taxas gerais de mortalidade por IAM. A mortalidade intra-hospitalar por IAM corrigida pela idade também apresentou tendência decrescente ao longo do tempo, com padrão sazonal. No entanto, não foi encontrada associação significativa com as taxas de internação por IAM no período analisado.

Apesar da falta de evidências em países em desenvolvimento, esses resultados estão de acordo com estudos desenvolvidos em países de alta renda, e provavelmente estão relacionados ao maior acesso do paciente a algum tipo de tratamento do IAM e à diminuição do tempo entre o início dos sintomas e o início da terapia específica, incluindo reperfusão quando indicada.^{3,8,17,18} Por outro lado, alguns estudos não conseguiram demonstrar associação entre a implantação de sistemas de atenção ao IAM e diminuição da mortalidade, apesar da melhora na qualidade da assistência, adesão às recomendações guiadas por diretrizes e tempo de tratamento reduzidos.^{3-5,8,12,19,20} Isso ocorreu mesmo com o uso de protocolos elaborados com múltiplas intervenções além do atendimento pré-hospitalar. Dentre esses estudos, destaca-se o Reperfusion of Acute myocardial infarction in North Carolina Emergency departments (RACE). Foi realizado no estado da Carolina do Norte, EUA, levando à redução do tempo de consulta e dos atrasos na administração do tratamento de

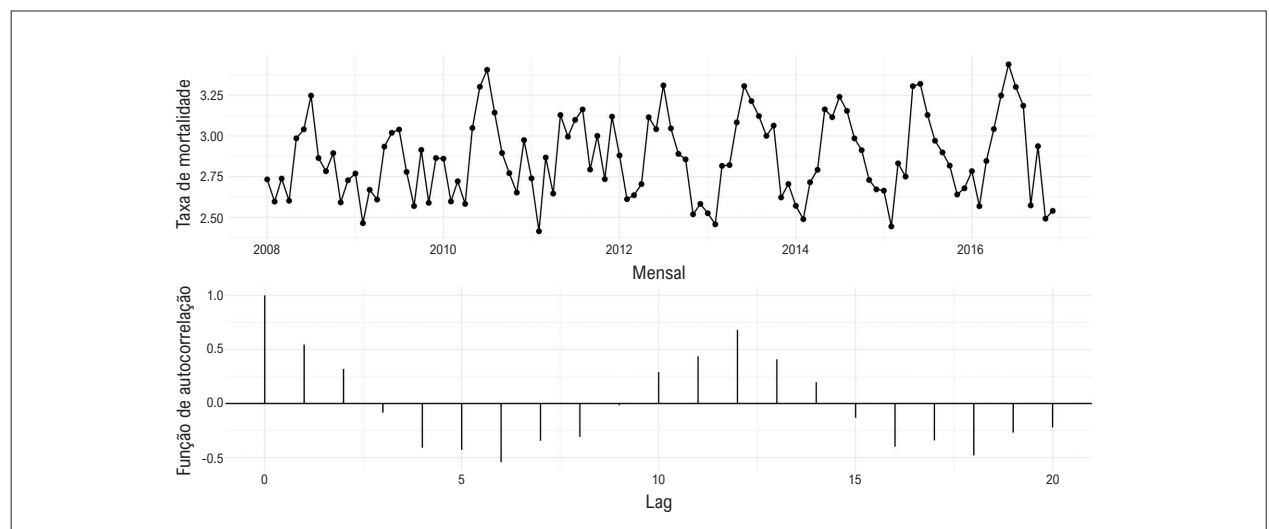


Figura 2 – Ocorrência de variação sazonal nas taxas de mortalidade de 2008 a 2016. Uma maior taxa de mortalidade é observada durante o inverno e taxas mais baixas são observadas durante o verão.

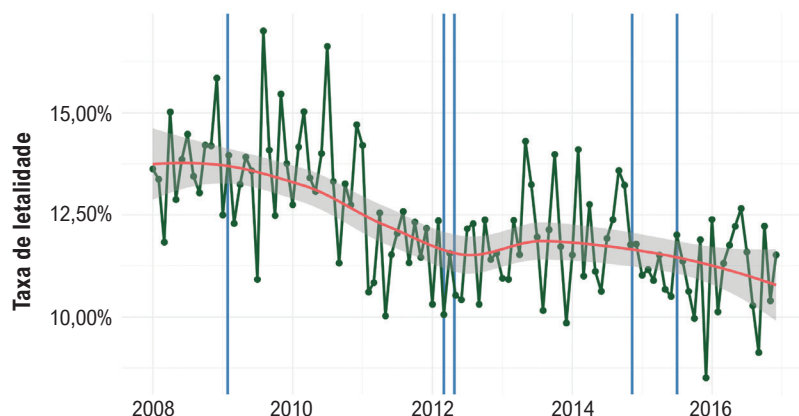


Figura 3 – Taxas de letalidade e mortalidade mensais para os municípios de Minas Gerais, de 2008 a 2016. Os pontos verdes representam taxas mensais de letalidade para toda a população analisada, que apresenta variação mensal considerável sem padrão sazonal definido. A linha vermelha representa a tendência da taxa ao longo do tempo, com uma redução acentuada de 2008 para 2012, estagnação em 2013 e uma nova redução mais lenta de 2014 para 2016. Observamos que a implantação do Serviço de Atendimento Médico de Urgência (SAMU), representado pelas linhas verticais azuis, não teve influência clara na letalidade na análise descritiva.

reperusão após a implantação e sistematização de protocolos de atendimento ao paciente com IAM.²⁰

Diferentemente de relatos anteriores, nosso estudo foi realizado em um país de renda média, fato que pode ajudar a explicar nossos resultados positivos em termos de desfechos duros. Em estudos realizados em países desenvolvidos, a qualidade de linha de base do atendimento ao IAM é geralmente superior à observada em nosso país.^{6,8,20} Assim, demonstrar a magnitude do benefício incremental de qualquer intervenção é mais difícil nessa situação, enquanto em locais onde há baixa qualidade e prestação de cuidados, intervenções menos complexas podem ter um impacto maior nos resultados. Uma avaliação prévia da adesão aos critérios de qualidade da atenção ao IAM em Minas Gerais ilustra essa lacuna assistencial na região.²¹⁻²³ Apesar da implantação do atendimento pré-hospitalar não fazer parte da implementação dos sistemas de atenção ao IAM, as unidades intervencionistas ou unidades especializadas em cardiologia nessas regiões, pode ter influenciado na melhora da qualidade do atendimento no período do estudo, uma vez que maior proporção de pacientes pode ter recebido diagnóstico preciso e tratamento adequado.

Os desfechos associados ao IAM estão relacionados a múltiplas variáveis, principalmente a estrutura para o atendimento dos pacientes.²²⁻²⁴ Vale destacar alguns elementos relevantes na formulação de uma rede de alta complexidade em cardiologia: 1) a relação inversa entre o tamanho e volume de procedimentos realizados em hospitais de referência e mortalidade por IAM; 2) benefício da estratégia “farmaco-invasiva”, que consiste em fibrinólise pré-hospitalar ou intra-hospitalar precoce seguida de ICP de rotina entre 3 e 24 horas, comparável à ICP primária em pacientes com sintomas de IAM de curta duração, sempre que for possível a transferência oportuna para unidades com capacidade

de ICP;¹⁹ 3) custo-efetividade da expansão do atendimento pré-hospitalar em relação à construção de novos serviços de cardiologia intervencionista, que foi demonstrada nos EUA, onde a distância até os serviços de hemodinâmica é em torno de 70 km na grande maioria dos locais.^{1,2,20}

Como esperado, houve maior variação de taxas em locais com menor população, como nas regiões leste e centro-sul do estado, que possuem os menores IDH do estado, respectivamente cobertos pelos consórcios CISDESTE e CISRU. Esse achado possivelmente está associado a menor qualidade do preenchimento da declaração de óbito, com maior proporção de óbitos por causas indefinidas e “códigos lixo” (condições de saúde que não podem ser diretamente atribuíveis à mortalidade), associados à influência de outras causas de mortalidade nessas populações, como as doenças infecciosas, condizente com o observado em outras regiões de baixo IDH no Brasil e mundialmente (OMS, 2017).²⁴⁻²⁶ Esse achado reitera a importância do uso de métodos de ajuste analítico para variações extremas. Nesse sentido, a análise metodológica com a aplicação do método de Bayes empírico global foi eficaz em reduzir a variação das taxas em pequenas populações, sem alterar os valores em locais com maiores populações, conforme mostra a Figura 4. A utilização das taxas observadas no estado de MG como referência para suavização permitiu que esse processo fosse feito com uma população de referência semelhante aos municípios analisados, mas com uma população maior.

Com relação à variação sazonal das taxas de mortalidade por IAM, essa variação não era esperada em uma região com variação de temperatura muito menor em comparação com países da América do Norte ou da Europa, ou mesmo com regiões mais frias do Brasil, como São Paulo e a Região Sul. Levanta a possibilidade de outras explicações além da temperatura, ou alterações fisiológicas relacionadas

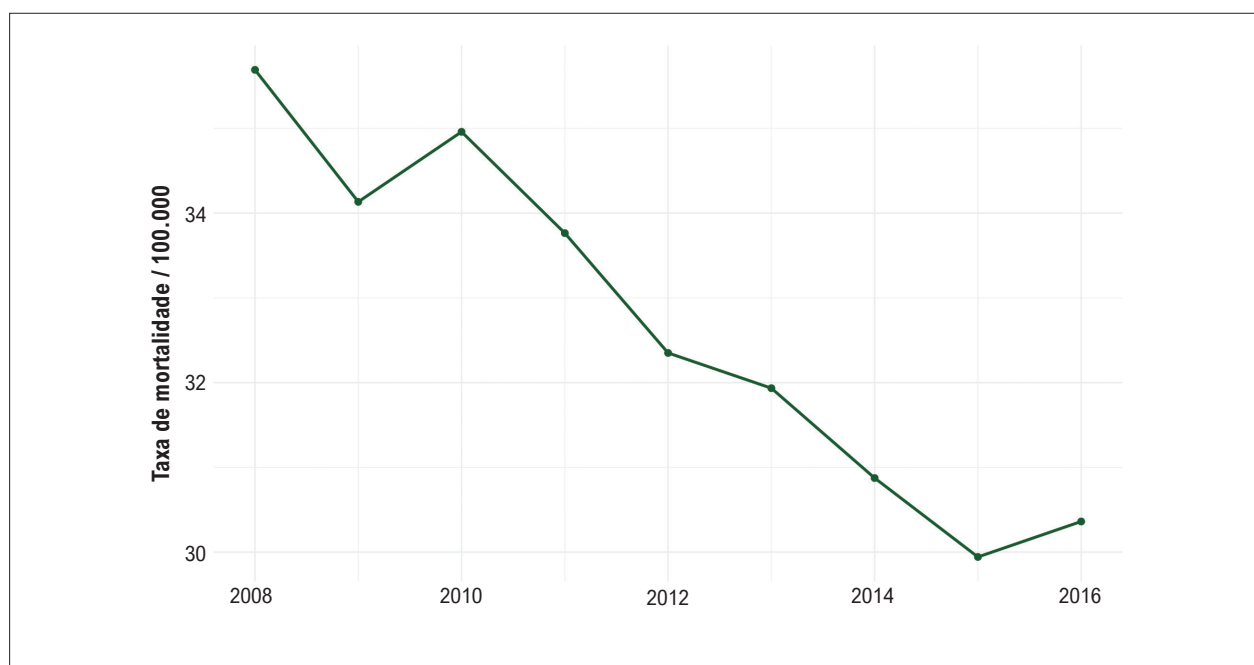


Figura 4 – Taxas anuais de mortalidade bruta no estado de Minas Gerais de 2008 a 2016. Uma tendência de redução temporal.

à temperatura, como alterações na viscosidade do sangue, volume plaquetário e pressão arterial.²⁷ Outras doenças mais comuns durante o inverno, especialmente infecções respiratórias por vírus e pneumonia adquirida na comunidade demonstrou afetar o sistema cardiovascular de várias maneiras e precipitar desfechos cardíacos adversos, como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e arritmias cardíacas.²⁸ Como a doença arterial coronariana é essencialmente uma doença inflamatória, foi demonstrado que a inflamação relacionada a patógenos respiratórios pode desencadeá-la.²⁹ Em uma série de casos autocontrolados usando dados nacionais de vigilância de infecções, vinculada ao Scottish Morbidity Record, as taxas de IAM e acidente vascular cerebral aumentaram substancialmente na semana seguinte a uma infecção respiratória.³⁰ Além disso, uma meta-análise recente mostrou o impacto da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente em fornecer proteção contra qualquer evento cardiovascular (*risk ratio* [RR]: 0,91; IC 95%: 0,84 a 0,99), infarto do miocárdio (RR: 0,88; IC 95%: 0,79 a 0,98) e mortalidade por todas as causas (RR: 0,78; IC 95%: 0,68 a 0,88) em indivíduos de todas as faixas etárias.³¹ Por outro lado, um ensaio clínico em andamento realizado no Brasil comparando vacina contra influenza em dose única e em dose dupla após um evento coronariano agudo foi interrompido precocemente devido à aparente falta de benefício nas análises provisórias.³²

A poluição do ar, especialmente a exposição ao material particulado, também tem sido associada a um maior risco de doenças cardiovasculares, incluindo IAM.^{33,34} Um estudo recente observou que um aumento de cerca de 10 microgramas por m³ de ar foi associado a um aumento de 16% de mortalidade por IAM.³³ Enquanto isso, outro

estudo usando um modelo global de química atmosférica mostrou que mais de 60% das mortes cardiovasculares ao redor do mundo estão relacionadas à poluição do ar, e aumentos de curto prazo na poluição do ar estão associados ao IAM.³⁴ Sunyer et al., observaram que o aumento dos níveis de dióxido de enxofre no ar de sete cidades europeias aumentou as internações por doenças cardiovasculares no dia anterior e no dia de maior teor de poluentes.³⁵ Essa associação permaneceu significativa mesmo após o ajuste para partículas com tamanho inferior a 10 µm entre indivíduos com menos de 65 anos. A poluição do ar tende a ser maior nos meses em que os níveis de chuva são mais baixos. Portanto, no Brasil, onde os verões são chuvosos e os invernos predominantemente mais secos, a sazonalidade pode, de fato, ter um papel importante na mortalidade por IAM.

Nosso estudo tem algumas limitações que devem ser mencionadas. A implementação do atendimento pré-hospitalar é acompanhada de co-intervenções, como a articulação da vinculação das instituições de saúde do sistema de atenção ao IAM e aumento dos serviços locais de emergência, que não foram sistematicamente estudados nesta pesquisa e podem ter influenciado os achados. Por meio de informações públicas disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Secretarias Municipais de Saúde e bancos de dados dos SAMUs, é possível afirmar que as redes disponíveis eram incipientes e que havia falta de infraestrutura, insumos, recursos humanos e processos organizacionais e de administração na maior parte do estado e do país.^{11,13,14} Exemplos incluem a baixa disponibilidade de serviços de cardiologia intervencionista e a concentração de recursos de saúde em regiões com

melhores perfis sociodemográficos; a baixa utilização dos serviços de telessaúde pelas equipes pré-hospitalares; a ausência de fibrinolíticos nas ambulâncias do SAMU; a falta de protocolos clínicos e padronização de cuidados baseados em evidências; a infraestrutura precária da maioria dos departamentos de emergência do estado, principalmente unidades de emergência pré-hospitalar e hospitais de pequeno porte; e o treinamento insuficiente do pessoal de saúde envolvido no atendimento de emergência. Por fim, esses fatores somam-se à dificuldade de implantação das redes de atenção à saúde por motivos financeiros e políticos.

O presente estudo não abordou o impacto de outros níveis de atenção nos desfechos estudados, como a atenção primária à saúde (APS). Embora existam dados consistentes na literatura mostrando o papel fundamental da APS na prevenção, promoção e tratamento de condições de saúde que são fatores de risco para IAM, com sua capacidade de reduzir as taxas de incidência de IAM, o foco deste estudo foram eventos agudos que ocorrem, embora em proporção menor, em sistemas de APS bem estabelecidos.^{1,2,6,8,20} Como os efeitos na saúde associados à APS são tipicamente observados a longo prazo, não foi feito ajuste para essa variável, dadas as dificuldades técnicas inerentes a esse processo e a escassez de bases de dados para realizá-lo.

Outra limitação está relacionada ao fato de o modelo ecológico não incluir variáveis clínicas individuais relevantes; portanto, não é possível estabelecer relações entre tais características e os desfechos estudados ou estabelecer uma relação causal definitiva entre a implantação do SAMU e esses desfechos. Finalmente, como todos os estudos observacionais, o risco de viés foi minimizado, mas não pode ser completamente excluído, em particular o viés de confusão residual.

No entanto, o maior ponto forte do nosso estudo é sua contribuição metodológica, ou seja, apresenta um método capaz de levar em conta a sazonalidade e as tendências temporais para observar o efeito de uma intervenção. A tendência temporal de redução da mortalidade foi considerada na análise e foi observada a redução da mortalidade com a implantação do SAMU independentemente dessa tendência temporal.

Referências

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu C, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146-603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Marino BCA, Marcolino MS, Reis RS Jr, França AL, Passos PF, Lemos TR, et al. Epidemiological Profile and Quality Indicators in Patients with Acute Coronary Syndrome in Northern Minas Gerais - Minas Telecardio 2 Project. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(2):106-15. doi: 10.5935/abc.20160095.
4. Marino BCA, Ribeiro ALP, Alkmim MB, Antunes AP, Boersma E, Marcolino MS. Coordinated Regional Care of Myocardial Infarction in a Rural Area in

Conclusão

No presente estudo, observou-se uma pequena redução nas taxas de mortalidade geral e hospitalar atribuíveis ao IAM após a implantação do SAMU em MG no período analisado, sem alterações significativas nas taxas de internação hospitalar. Os resultados sugerem que o atendimento pré-hospitalar desempenha um papel importante no sistema de saúde, especialmente considerando a crescente carga de doenças cardiovasculares, especialmente síndromes coronarianas agudas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Vieira RCP, Marcolino MS, Nascimento BR, Ribeiro ALP; Obtenção de dados e Análise estatística: Vieira RCP, Marcolino MS, Silva LGS; Análise e interpretação dos dados: Vieira RCP, Marcolino MS, Silva LGS, Ribeiro ALP; Obtenção de financiamento: Vieira RCP, Marcolino MS, Ribeiro ALP; Redação do manuscrito: Vieira RCP, Marcolino MS, Pereira DN, Jorge AO, Ribeiro ALP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vieira RCP, Marcolino MS, Silva LGS, Pereira DN, Nascimento BR, Jorge AO, Ribeiro ALP.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por CNPq (310790/2021-2), FAPEMIG (PPM-00428-17 e RED-00081-16) e IATS/CNPq [número 147122/2021-0].

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Mestrado de Rodrigo Costa Pereira Vieira pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

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

8. Nascimento BR, Brant LCC, Marino BCA, Passaglia LG, Ribeiro ALP. Implementing Myocardial Infarction Systems of Care in Low/middle-income Countries. *Heart*. 2019;105(1):20-6. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313398.
9. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS – Tabnet [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018 [cited 2022 Jun 6]. Available from: Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.
10. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of Studies Conducted using Observational Routinely-collected Health Data (RECORD) Statement. *PLoS Med*. 2015;12(10):e1001885. doi: 10.1371/journal.pmed.1001885.
11. Fundação João Pinheiro. Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil [Internet]. Belo Horizonte: Fundação João Pinheiro; 2022 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <http://www.atlasbrasil.org.br/>.
12. Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial Fibrillation: Prevalence in a Large Database of Primary Care Patients in Brazil. *Europace*. 2015;17(12):1787-90. doi: 10.1093/europace/euv185.
13. Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. Panorama da População Brasileira [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia Estatística; 2018 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/>.
15. The R Project for Statistical Computing. A Language and Environment for Statistical Computing. [Internet]. Auckland: R-Project; 2022 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://www.r-project.org/>.
16. Marshall RJ. Mapping Disease and Mortality Rates Using Empirical Bayes Estimators. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat*. 1991;40(2):283-94.
17. Russo J, Le May MR. Time to Treatment: Focus on Transfer in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Interv Cardiol Clin*. 2016;5(4):427-37. doi: 10.1016/j.iccl.2016.06.003.
18. Frampton J, Devries JT, Welch TD, Gersh BJ. Modern Management of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(3):100393. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2018.08.005.
19. Bordon JG, Paiva SA, Matsubara LS, Inoue RM, Matsui M, Gut AL, et al. Mortality Decline After Implementation of Standard Protocols for Treating Patients with Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(4):370-7. doi: 10.1590/s0066-782x2004000400008.
20. Jollis JG, Mehta RH, Roettig ML, Berger PB, Babb JD, Granger CB. Reperfusion of acute myocardial infarction in North Carolina emergency departments (RACE): Study Design. *Am Heart J*. 2006;152(5):851.e1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2006.06.036.
21. Lana MLL, Beaton AZ, Brant LCC, Bozzi ICRS, Magalhães O, Castro LRA, et al. Factors Associated with Compliance to AHA/ACC Performance Measures in a Myocardial Infarction System of Care in Brazil. *Int J Qual Health Care*. 2017;29(4):499-506. doi: 10.1093/intqhc/mzx059. PMID: 28531328.
22. Marcolino MS, Brant LC, Araujo JG, Nascimento BR, Castro LR, Martins P, et al. Implementation of the Myocardial Infarction System of Care in City of Belo Horizonte, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):307-14.
23. Marino BCA, Ribeiro ALP, Alkmim MBM, Antunes AP, Boersma E, Marcolino MS. Coordinated Regional Care of Myocardial Infarction in a Rural Area in Brazil – Minas Telecardio Project 2. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw020.
24. Lodi-Junqueira L, Ribeiro AL. Tackling Acute Coronary Syndrome in Low-income and middle-income Countries. *Heart*. 2018;104(17):1390-1. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313013.
25. World Health Organization. World Health Statistics 2017: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3480>.
26. Nascimento BR, Brant LCC, Marino BCA, Passaglia LG, Ribeiro ALP. Implementing Myocardial Infarction Systems of Care in Low/middle-income Countries. *Heart*. 2019;105(1):20-6. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313398.
27. Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. Increases in Platelet and Red Cell Counts, Blood Viscosity, and Arterial Pressure during Mild Surface Cooling: Factors in Mortality from Coronary and Cerebral Thrombosis in Winter. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6456):1405-8. doi: 10.1136/bmj.289.6456.1405.
28. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac Complications in Patients with Community-acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *PLoS Med*. 2011;8(6):e1001048. doi: 10.1371/journal.pmed.1001048.
29. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of Acute Infection in Triggering Acute Coronary Syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(2):83-92. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70331-7.
30. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed Respiratory Infections as Triggers for Acute Myocardial Infarction and Stroke: a Self-controlled Case Series Analysis of National Linked Datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1701794. doi: 10.1183/13993003.01794-2017.
31. Marra F, Zhang A, Gillman E, Bessai K, Parhar K, Vadlamudi NK. The Protective Effect of Pneumococcal Vaccination on Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;99:204-13. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.038.
32. Hospital Israelita Albert Einstein, Ministry of Health. Vaccination Against Influenza to Prevent Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndromes (VIP-ACS) [Internet]. US National Library of Medicine; 2021 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04001504>.
33. Hayes RB, Lim C, Zhang Y, Cromar K, Shao Y, Reynolds HR, et al. PM2.5 Air Pollution and Cause-specific Cardiovascular Disease Mortality. *Int J Epidemiol*. 2020;49(1):25-35. doi: 10.1093/ije/dyz114.
34. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The Contribution of Outdoor Air Pollution Sources to Premature Mortality on a Global Scale. *Nature*. 2015;525(7569):367-71. doi: 10.1038/nature15371.
35. Sunyer J, Ballester F, Tertre AL, Atkinson R, Ayres JG, Forastiere F, et al. The Association of Daily Sulfur Dioxide Air Pollution Levels with Hospital Admissions for Cardiovascular Diseases in Europe (The Aphea-II study). *Eur Heart J*. 2003;24(8):752-60. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00808-4.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

Tendo Sintomas de um Infarto Agudo do Miocárdio? Ligue para o seu Serviço Médico de Emergência Imediatamente!

Having Symptoms of an Acute Myocardial Infarction? Call Your Emergency Medical Service Immediately!

Daniel Ferreira^{1,2} 

Hospital da Luz Digital,¹ Lisboa – Portugal

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

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação do Impacto da Implantação de um Sistema de Ambulância Pré-Hospitalar sobre Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio em um País em Desenvolvimento

A reperfusão oportuna das artérias coronárias ocluídas é fundamental para salvar as células miocárdicas isquêmicas em risco no infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI). Esse fato levou ao conceito de “Tempo é músculo” relacionado ao manejo do infarto agudo do miocárdio (IAM).¹

Independentemente de qual estratégia de reperfusão é escolhida (lítica ou intervenção coronária percutânea (ICP), o tempo desde o início dos sintomas até a reperfusão bem-sucedida é fundamental para o prognóstico do paciente a curto e longo prazo.^{2,3}

O tempo isquêmico total é o principal determinante do tamanho do infarto no STEMI. Ele foi dividido, desde o artigo de Terkelsen et al.,⁴ em ‘atraso do paciente’ e ‘atraso do sistema’, sugerindo que o último, mas não o primeiro, pode ser influenciado pelos sistemas e provedores de saúde.

O atraso do paciente (definido como o tempo entre o início dos sintomas e o primeiro contato médico (PCM), pode ser atribuído a várias características individuais, mas também societárias dos pacientes que apresentam STEMI e tem sido objeto de muitos estudos no passado. Depende em grande parte do conhecimento do paciente sobre os sintomas e a apresentação da doença coronariana.^{5,6}

Por outro lado, as organizações hospitalares têm feito grandes esforços nas últimas décadas para alcançar a reperfusão oportuna das artérias coronárias ocluídas, reduzindo os tempos porta-agulha ou porta-balão e buscando modalidades melhores e mais seguras de terapias de reperfusão.

No entanto, há outra fração crucial do tempo total de isquemia sempre que o PCM ocorre no ambiente pré-hospitalar. O chamado atraso do Sistema Médico de Emergência (SME) pode ter um papel importante na redução do intervalo do primeiro contato médico (PCM) até

a reperfusão, seja pelo início da terapia lítica na fase pré-hospitalar ou pelo redirecionamento dos pacientes para o hospital mais próximo com instalações de ICP disponíveis, ignorando assim os hospitais regionais que podem não ter essas instalações disponíveis.

As diretrizes STEMI da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2017⁷ indicam que todos os componentes do atraso do sistema (incluindo o atraso do SME) representam a qualidade do atendimento, e recomenda-se mensurá-los como indicadores de qualidade.⁷

O atraso do SME depende em grande parte das políticas das autoridades locais, regionais ou nacionais quanto à organização dos serviços de ambulância e dos protocolos implementados no atendimento pré-hospitalar da síndrome coronariana aguda.

Neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Vieira et al.⁸ apresentam uma avaliação muito minuciosa da implantação de um sistema de ambulância pré-hospitalar sobre mortalidade por IAM no estado de Minas Gerais no sudeste brasileiro.⁸

Os principais desfechos deste estudo foram as taxas de mortalidade total e intra-hospitalar por IAM e as taxas de internação por IAM. Como mencionam os autores, esses desfechos foram escolhidos devido à sua alta relevância epidemiológica e clínica e ao maior potencial de associação com a implantação do sistema de ambulância.

Após um estudo muito abrangente dos múltiplos fatores que podem influenciar os desfechos do IAM durante o período 2008-2016, foi encontrada uma redução modesta (como assumido pelos autores), mas significativa na mortalidade atribuível ao IAM, e um dos principais fatores deste resultado poderia ser explicado pela implementação de um sistema de primeira resposta de ambulância pré-hospitalar.

Esses resultados estão de acordo com os relatados por Ferreira et al.,⁹ Eles publicaram uma análise da mortalidade por IAM nas diferentes regiões do Brasil, ao longo de 21 anos. Seus achados mostraram uma impressionante redução de 68% nas taxas de mortalidade por IAM na região Sudeste do Brasil, o que pode ser, pelo menos parcialmente, explicado pelos resultados do estado de Minas Gerais no período de sobreposição do estudo de Vieira et al.⁸

A boa articulação entre os serviços de emergência médica e os hospitais locais/regionais, com a adoção de protocolos comuns de atendimento ao IAM e a implantação de sistemas coronarianos acelerados, são bons exemplos de políticas de

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Hospitalização; Mortalidade; Serviços Médicos de Emergência

Correspondência: Daniel Ferreira •

Hospital da Luz Lisboa – Medicina Intensiva – Avenida Lusfada, 100, 1500-650, Lisboa – Portugal
E-mail: dferreira@hospitaldalu.pt

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220692>

saúde e iniciativas de saúde pública que se traduzem em melhores resultados após um AMI.^{10,11}

No entanto, nem mesmo o sistema de ambulância mais bem implementado ou os melhores protocolos de atendimento pré-hospitalar darão os resultados desejados se os pacientes não ativarem oportunamente a resposta do SME.

Grandes esforços devem ser feitos para educar os pacientes que apresentam sintomas que possam levantar a suspeita de ter um IAM para ligar imediatamente para o número de emergência do EMS e pedir assistência (que pode incluir o envio de uma ambulância com equipe e equipamentos adequados) em vez de ir aos serviços de saúde por meio de transporte próprio.

Referências

1. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T, Covell JW, Ross Jr E, Braunwald E. Factors Influencing Infarct Size Following Experimental Coronary Artery Occlusions. *Circulation*. 1971;43(1):67–82. DOI:10.1161/01cir.43.1.67
2. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Boutitie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: A pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J*. 2011;161(2):283–90. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.033.
3. Luca GD, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004;109(10):1223–5. doi: 10.1161/01.CIR.0000121424.76486.20
4. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, et al. System Delay and Mortality Among Patients With STEMI Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2010;304(7):763–71. DOI: 10.1001/jama.2010.1139
5. Ferreira D. If “Time Is Muscle,” Then the Patient’s Knowledge Must Save Time. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(1):35–6. DOI:10.36660/abc.20220392
6. Khalfallah M, Allaithy A, Maria DA. Impact of Patient Unawareness and Socioeconomic Factors on Patient Presentation to Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(1):25–34. DOI: 10.36660/abc.20210521
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
8. Vieira RCP, Marcolino MS, Silva LGS e, Pereira DN, Nascimento BR, Jorge A de O, et al. Assessment of the Impact of the Implementation of a Pre-Hospital Ambulance System on Acute Myocardial Infarction Mortality in a Developing Country. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(5):756–763. DOI: 10.36660/abc.20210953
9. Ferreira L de CM, Nogueira MC, Carvalho MS, Teixeira MTB. Mortality Due to Acute Myocardial Infarction in Brazil from 1996 to 2016: 21 Years of Disparities in Brazilian Regions. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):849–59. DOI:10.36660/abc.20190438
10. Abreu D, Sousa P, Matias-Dias C, Pinto F. Impact of public health initiatives on acute coronary syndrome fatality rates in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2020;39(1):27–34. DOI: 10.1016/j.repc.2019.05.010
11. Marques N, Faria R, Sousa PMimoso J, Brandão V, Gomes V, et al. The impact of direct access to primary angioplasty on reducing the mortality associated with anterior ST-segment elevation myocardial infarction: The experience of the Algarve region of Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(10):647–54. DOI: 10.1016/j.repc.2012.07.005.



Mapeamento Potencial de Superfície Corporal durante a Despolarização Ventricular em Ratos Após Exercício Exhaustivo Agudo

Body Surface Potential Mapping during Ventricular Depolarization in Rats after Acute Exhaustive Exercise

Alexey G. Ivonin,¹ Svetlana L. Smirnova,¹ Irina M. Roshchevskaya^{1,2}

Department of Comparative Cardiology – Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,¹ Syktyvkar – Federação Russa

Laboratory of Pharmacological Screening – Research Zakusov Institute of Pharmacology,² Moscow – Federação Russa

Resumo

Fundamento: O exercício físico exaustivo pode causar alterações significativas nas propriedades elétricas do miocárdio.

Objetivo: Avaliar, através do mapeamento potencial de superfície corporal, a atividade elétrica do coração de ratos durante a despolarização ventricular após exercício exaustivo agudo.

Métodos: Ratos machos com doze semanas de idade foram submetidos a exercício agudo em esteira a 36 m/min até a exaustão. Eletrocardiogramas unipolares (ECGs) da superfície do tronco foram registrados em ratos anestesiados com zoletil três a cinco dias antes (Pré-Ex), 5 e 10 minutos após exercício exaustivo (Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10, respectivamente) simultaneamente com ECGs nas derivações dos membros. Os mapas potenciais de superfície corporal instantâneos (BSPMs, *body surface potential maps*) foram analisados durante a despolarização ventricular. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados: Comparado com o Pré-Ex, uma conclusão precoce da segunda inversão de distribuições de potencial, uma conclusão precoce da despolarização ventricular, bem como uma diminuição na duração da fase média e a duração total da despolarização ventricular nos BSPMs foram reveladas no Pós-Ex5. Além disso, em comparação com o Pré-Ex, um aumento na amplitude do extremo negativo do BSPM no pico da onda R no ECG na derivação II (pico RII) e uma diminuição na amplitude do extremo negativo do BSPM a 3 e 4 ms após o pico RII foram demonstrados no Pós-Ex 5. No Pós-Ex 10, os parâmetros dos BSPMs não diferiram daqueles do Pré-Ex.

Conclusão: Em ratos, o exercício exaustivo agudo causa alterações reversíveis nas características temporais e de amplitude dos BSPMs durante a despolarização ventricular, provavelmente relacionadas a alterações na excitação da massa principal do miocárdio ventricular.

Palavras-chave: Ratos; Ventricúlos do Coração; Miocárdio; Exercícios; Agudo; Mapeamento de Potencial de Superfície Corporal.

Abstract

Background: Exhaustive physical exercise can cause substantial changes in the electrical properties of the myocardium.

Objective: To evaluate, using body surface potential mapping, the electrical activity of the heart in rats during ventricular depolarization after acute exhaustive exercise.

Methods: Twelve-week-old male rats were submitted to acute treadmill exercise at 36 m/min until exhaustion. Unipolar electrocardiograms (ECGs) from the torso surface were recorded in zoletil-anesthetized rats three to five days before (Pre-Ex), 5 and 10 minutes after exhaustive exercise (Post-Ex 5 and Post-Ex 10, respectively) simultaneously with ECGs in limb leads. The instantaneous body surface potential maps (BSPMs) were analyzed during ventricular depolarization. P values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: Compared with Pre-Ex, an early completion of the second inversion of potential distributions, an early completion of ventricular depolarization, as well as a decrease in the duration of the middle phase and the total duration of ventricular depolarization on BSPMs were revealed at Post-Ex 5. Also, compared with Pre-Ex, an increase in the amplitude of negative BSPM extremum at the R-wave peak on the ECG in lead II (R_{II} -peak) and a decrease in the amplitude of negative BSPM extremum at 3 and 4 ms after R_{II} -peak were showed at Post-Ex 5. At Post-Ex 10, parameters of BSPMs did not differ from those at Pre-Ex.

Correspondência: Alexey G. Ivonin •

Department of Comparative Cardiology – Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – 24 Kommunisticheskaya str. Syktyvkar 167982 – Federação Russa
E-mail: alexivonin@mail.ru

Artigo recebido em 30/12/2021, revisado em 03/04/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211058>

Conclusion: In rats, acute exhaustive exercise causes reversible changes in the temporal and amplitude characteristics of BSPMs during ventricular depolarization, most likely related to alterations in the excitation of the main mass of the ventricular myocardium.

Keywords: Rats; Heart Ventricles; Myocardium; Exercises; Acute; Body Surface Potential Mapping.

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

Introdução

Os efeitos benéficos do exercício físico regular na saúde pública, incluindo a redução do risco de doenças cardiovasculares, estão bem estabelecidos.^{1,2} Entretanto, o excesso de exercício pode causar danos ao organismo, principalmente ao coração. Vários estudos demonstraram uma deterioração transitória da função cardíaca após episódios agudos de exercícios de resistência prolongados em indivíduos aparentemente saudáveis.^{3,4} O excesso de exercício físico pode ser um gatilho para arritmias ventriculares malignas, infarto agudo do miocárdio e morte súbita cardíaca em pessoas suscetíveis.⁵

A pesquisa sobre o impacto do exercício exaustivo no sistema cardiovascular é essencial. Mas, em humanos, é difícil determinar objetivamente a exaustão em condições de laboratório, uma vez que ela é medida pela incapacidade do indivíduo de manter o regime de exercícios por esforço volitivo.^{6,7} Nesse sentido, a vantagem dos modelos animais (por exemplo, ratos, camundongos) na avaliação de respostas fisiológicas a exercícios exaustivos é que existem critérios objetivos para a definição de exaustão, como a incapacidade de um animal continuar correndo apesar dos estímulos externos durante um teste de corrida em esteira^{8,9} ou afundar em uma piscina durante um teste de natação forçada.¹⁰

Numerosos estudos em animais de laboratório mostraram danos ao tecido miocárdico e comprometimento da função cardíaca associados à apoptose de cardiomiócitos, estresse oxidativo e respostas inflamatórias após episódios agudos de exercício exaustivo.¹¹⁻¹³ É relatado que o exercício exaustivo agudo causa alterações nos padrões eletrocardiográficos em ratos, sugerindo alterações na despolarização ventricular.^{14,15}

O mapeamento potencial da superfície corporal com base em um registro simultâneo de potenciais gerados pelo coração, a partir de vários locais, em toda a superfície do tronco, fornece mais informações fisiológicas e diagnósticas sobre eventos elétricos no miocárdio em comparação com a eletrocardiografia convencional.¹⁶⁻¹⁸ Ao utilizar o mapeamento potencial da superfície corporal, o presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade elétrica do coração em ratos de laboratório durante a despolarização ventricular após exercício exaustivo agudo.

Métodos

Animais experimentais

Ratos albinos machos não consanguíneos de doze semanas de idade ($n=24$), pesando entre 200 e 300 g, foram adquiridos da *Stolbovaya Branch of the Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency* (Federação Russa). Os ratos foram alojados em gaiolas grupais em uma sala com temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) sob um ciclo claro/escuro de 12 horas e alimentados com

ração comercial padrão para roedores e água *ad libitum*. Todos os procedimentos e protocolos experimentais foram realizados de acordo com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório publicado pelo *National Institutes of Health* (Publicação NIH No. 85-23, revisado em 1996) e aprovado pelo Comitê de Ética da *Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences* (Syktyvkar, Federação Russa).

Protocolo de exercício

Uma esteira motorizada para roedores (Panlab / Harvard Apparatus, Espanha) foi utilizada para criar o exercício agudo exaustivo para ratos. Pulsos elétricos leves (0,5 mA) da grade eletrificada na parte traseira da esteira motivaram os animais a se exercitarem. Antes do experimento, os ratos foram acostumados ao exercício em esteira por três dias consecutivos (10 min/dia, 12-36 m/min, 0° de inclinação). Apenas alguns ratos, capazes de correr em modo adaptativo, foram selecionados para o estudo mais aprofundado. No dia do teste de exercício, os ratos correram a uma velocidade de 36 m/min e inclinação de 0° até a exaustão. A exaustão foi definida como o ponto em que o rato não conseguia mais correr, apesar de ser empurrado contra a grade de choque pela esteira em movimento.⁸ O tempo de corrida até a exaustão foi calculado com o software Sedacom versão 2.0 (Panlab / Harvard Apparatus, Espanha).

Eletrocardiografia convencional e mapeamento potencial de superfície corporal

O registro da atividade elétrica cardíaca foi realizado três a cinco dias antes (Pré-Ex), 5 e 10 minutos após (Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10, respectivamente) o exercício agudo exaustivo. Os ratos foram anestesiados com Zoletil (combinação de tiletamina/zolazepam, Virbac, França) na dose de 3,5 mg/100 g, i.m. e colocados em decúbito dorsal sobre uma almofada de aquecimento para manter a temperatura corporal aproximadamente em 37°C . Eletrocardiogramas unipolares (ECGs) foram registrados a partir de eletrodos agulha subcutâneos, distribuídos uniformemente ao redor do tronco, desde o nível da junção cervicotorácica até as margens costais inferiores (Figura 1). Foram utilizados 64 eletrodos no Pré-Ex e 32 eletrodos no Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10. Simultaneamente com ECGs unipolares da superfície do tronco, ECGs foram registrados em derivações de membros bipolares. O terminal central Wilson serviu como referência para derivações unipolares do tronco. Os dados foram adquiridos utilizando um sistema de computador multicanal (largura de banda de 0,05-1000 Hz, taxa de amostragem de 4000 Hz e precisão de 16 bits). Os ratos tiveram um período de três a cinco dias para se recuperar da anestesia antes do exercício exaustivo. Para registro dos potenciais cardíacos pós-exercício, os ratos foram anestesiados imediatamente após a exaustão.

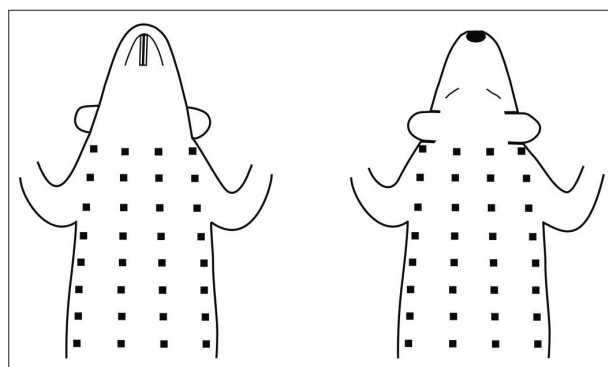


Figura 1 – Posições dos eletrodos na superfície corporal do rato utilizando 64 derivações unipolares no tronco. Quatro fileiras de eletrodos de agulha foram colocados na superfície ventral e quatro fileiras na superfície dorsal do corpo (oito eletrodos em cada fileira). Ao usar 32 derivações unipolares do tronco, o número de fileiras de eletrodos nas superfícies ventral e dorsal do corpo diminuiu duas vezes.

A duração dos intervalos R-R e os parâmetros de despolarização ventricular (duração do QRS, duração e amplitude das ondas R e S, soma das amplitudes das ondas R e S) foram analisados no ECG na derivação II do membro (ECG_{II}). Os intervalos R-R foram usados para calcular a frequência cardíaca (FC). Com base nos ECGs unipolares, foram construídos mapas equipotenciais (isopotenciais) instantâneos da superfície corporal, refletindo a distribuição dos potenciais cardíacos em cada instante de despolarização ventricular em um padrão plano da superfície torácica alinhado a um plano retangular. Os mapas potenciais de superfície corporal (BSPMs, *body surface potential maps*) analisaram a localização espacial e as trajetórias de deslocamento das áreas e extremos de potenciais positivos e negativos na superfície do tórax, as amplitudes dos extremos em instantes sequenciais de tempo durante a despolarização ventricular, as amplitudes máximas dos extremos para toda a despolarização ventricular e o momento em que os extremos atingiram amplitudes máximas. As características temporais dos BSPMs foram apresentadas em ms em relação ao pico da onda RII (até o pico R_{II} – com sinal negativo).

De acordo com a dinâmica espaço-temporal da distribuição do potencial de superfície corporal, as seguintes fases de despolarização ventricular foram diferenciadas:¹⁹

1. Fase inicial – desde a formação de um padrão de distribuição potencial cardíaco, correspondente à despolarização ventricular, até a conclusão da primeira inversão de áreas potenciais positivas e negativas.
2. Fase média – desde a conclusão da primeira inversão até a conclusão da segunda inversão de áreas potenciais.
3. Fase terminal – desde a conclusão da segunda inversão de áreas potenciais até o desaparecimento do padrão de distribuição potencial correspondente à despolarização ventricular.

Para cada rato, as características do ECG_{II} e BSPMs foram determinadas de três a cinco batimentos no Pré-Ex, Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo pacote de *software* Statistica (versão 10.0, StatSoft, Tulsa, OK, EUA). A normalidade dos dados contínuos foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis com distribuição normal foram expressas como média $\pm$ desvio padrão e as variáveis com distribuição não-normal foram apresentadas como mediana, primeiro e terceiro quartis. Para os dados com distribuição normal, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas, seguida do teste de comparação múltipla de Dunnett como análise *post-hoc*. Quando os dados não estavam distribuídos normalmente, foi realizado o teste não-paramétrico de Friedman, seguido do teste de Wilcoxon com ajuste de Bonferroni. A significância estatística foi estabelecida em nível alfa de 0,05, exceto para o teste de Wilcoxon, no qual o nível alfa foi ajustado para 0,025 (de acordo com o número de comparações pareadas) para evitar erro tipo I. O tamanho da amostra foi determinado por conveniência. Foram considerados dados²⁰ indicando que até 10% dos ratos de fornecedores comerciais se recusam a correr em esteira e precisam ser eliminados dos estudos de exercícios.

Resultados

Desempenho no exercício

Dos 24 ratos utilizados em sessões de familiarização de corrida, 20 foram selecionados para o exercício exhaustivo agudo de acordo com sua capacidade de corrida. Nesses ratos, o tempo de corrida até a exaustão foi de $19,5 \pm 5,6$ min.

Parâmetros convencionais de ECG

A Tabela 1 mostra os achados do ECG_{II} . Não houve alterações estatisticamente significantes nos valores de FC após exercício exhaustivo em esteira. Comparados aos valores

Tabela 1 – Parâmetros ECG_{II} antes e após exercício exhaustivo agudo em esteira

	Pré-Ex	Pós-Ex 5	Pós-Ex 10
FC, bpm	$480,3 \pm 23,3$	$484,5 \pm 25,2$	$490,7 \pm 28,8$
Duração do QRS _{II} , ms	$16,0 \pm 1,1$	$15,3 \pm 1,2^*$	$15,8 \pm 1,7$
Duração da onda R _{II} , ms	$9,7 \pm 1,0$	$9,1 \pm 0,9^*$	$9,4 \pm 1,0$
Duração da onda S _{II} , ms	$6,3 \pm 1,4$	$6,2 \pm 1,5$	$6,3 \pm 1,7$
Amplitude da onda R _{II} , mV	$0,62 \pm 0,16$	$0,65 \pm 0,15$	$0,63 \pm 0,14$
Amplitude da onda S _{II} , mV	$-0,28 \pm 0,15$	$-0,35 \pm 0,18^*$	$-0,35 \pm 0,19^*$
Soma das amplitudes das ondas R _{II} e S _{II} , mV	$0,90 \pm 0,19$	$0,99 \pm 0,20^*$	$0,98 \pm 0,20^*$

Os dados são expressos como média $\pm$ desvio padrão ($n = 20$). Pré-Ex: antes do exercício exhaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exhaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exhaustivo. FC: frequência cardíaca. ANOVA de medidas repetidas e teste *post-hoc* de Dunnett; * $p < 0,05$ vs. Pré-Ex.

do Pré-Ex, a duração do QRS_{II} e a duração da onda R_{II} foram menores no Pós-Ex 5. Comparados com os do Pré-Ex, a amplitude da onda S_{II} e a soma das amplitudes das ondas R_{II} e S_{II} foram maiores no Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10. Não houve mudanças significativas na duração da onda S_{II} ou na amplitude da onda R_{II} após corrida exaustiva em esteira.

Padrão espacial dos BSPMs

Antes do exercício exaustivo, o padrão de distribuição potencial de superfície corporal, correspondente ao início da despolarização ventricular, foi observado antes do aparecimento do complexo QRS no ECG_{II} (Figura 2, instante Pré-Ex, -9 ms). Nesse caso, a área dos potenciais cardíacos positivos cobria a parte cranial do tórax ventral e todo o dorso do tórax, com o extremo positivo localizado principalmente

no terço cranial do tórax lateral esquerdo. A área de potenciais negativos e o extremo negativo localizavam-se na parte caudal do tórax ventral. Durante a subida da onda R_{II}, ocorreu a primeira inversão das distribuições de potencial nos BSPMs e, como resultado, as áreas positivas e negativas mudaram suas posições relativas (Figura 2, Pré-Ex, instante -5,5 ms). Ao término da primeira inversão, o extremo positivo localizava-se de forma caudal no tórax ventral, e o extremo negativo localizava-se cranialmente, mais frequentemente no dorso. No instante do pico da onda R_{II}, a localização das áreas e extremos nos BSPMs permaneceu essencialmente inalterada (Figura 2, Pré-Ex, instante 0 ms). Durante a descida das ondas R_{II} e S_{II}, a segunda inversão das distribuições de potenciais foi observada nos BSPMs e, como consequência, a área de potenciais negativos se localizou

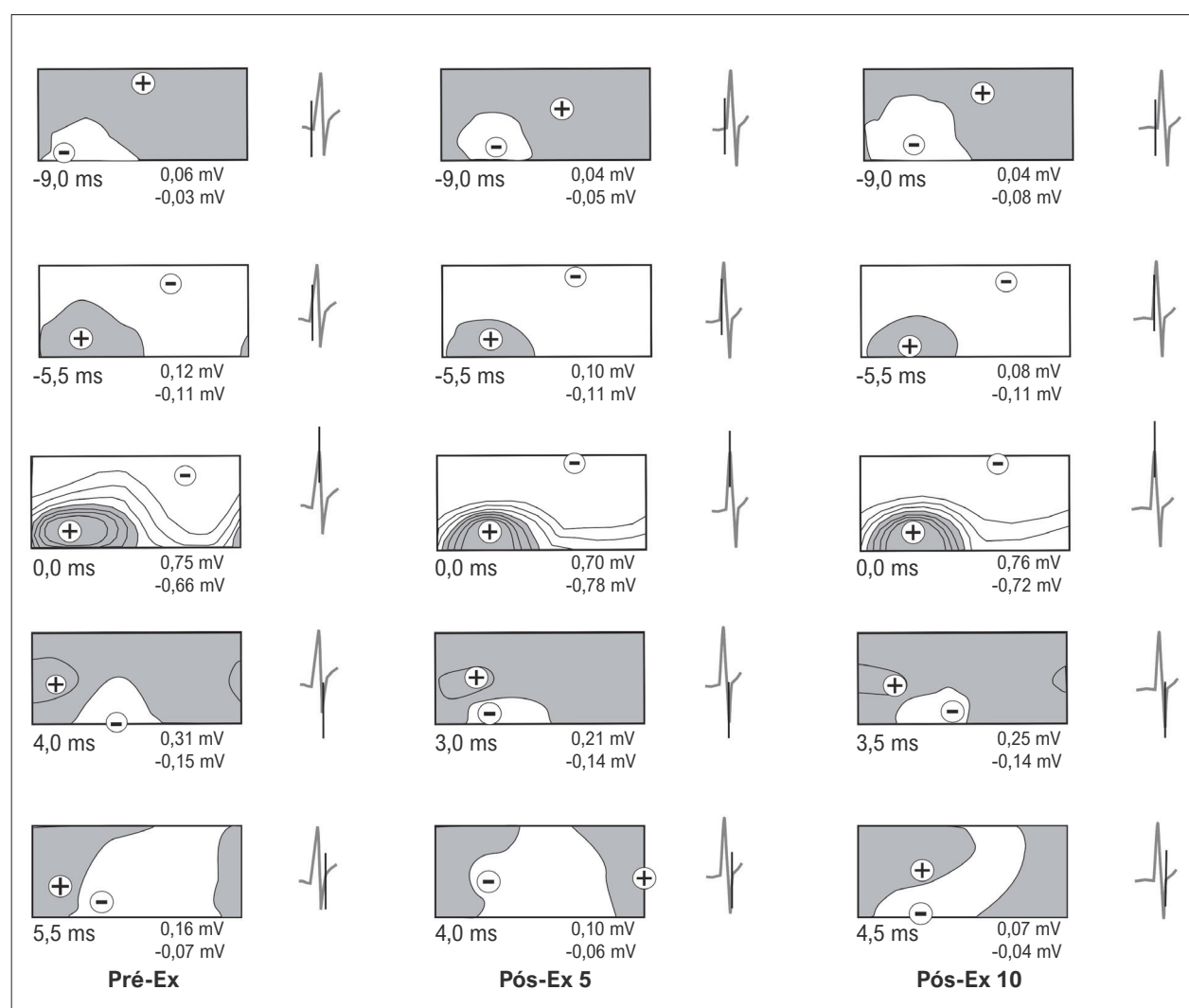


Figura 2 – Mapas equipotenciais da superfície corporal durante a despolarização ventricular antes e após exercício exaustivo em esteira do mesmo rato. As áreas de potenciais positivos (preenchidas) e negativos são mostradas. Os sinais, mais e menos, denotam a localização dos extremos positivo e negativo, respectivamente. Abaixo de cada mapa, são mostrados o tempo relativo ao pico da onda RII e as amplitudes dos extremos positivo e negativo. Perto de cada mapa, o ECGII é mostrado com um marcador de tempo (linha vertical). O espaçamento de contorno isopotencial é de 0,2 mV. Em cada mapa, a parte esquerda representa a superfície ventral do corpo e a direita representa a superfície dorsal do corpo. Pré-Ex: antes do exercício exaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exaustivo.

na parte caudal do tórax, lateralmente ou ventralmente à esquerda, enquanto a área de potenciais positivos ocupou a superfície torácica remanescente (Figura 2, Pré-Ex, instante 4,0 ms). Ao completar a segunda inversão, o extremo positivo se deslocou cranialmente e lateralmente à direita, com o extremo negativo sendo localizado caudalmente no lado esquerdo do tórax. Durante a transição da onda S_{II} para a onda T_{II} , foi registrado um padrão nos BSPMs de uma posição instável das áreas positiva e negativa, que indicava a conclusão da despolarização ventricular (Figura 2, Pré-Ex, instante 5,5 ms). Após o exercício exhaustivo, as distribuições potenciais espaciais durante a despolarização ventricular foram bastante semelhantes às do Pré-Ex (Figura 2, Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10).

Características temporais dos BSPMs

Não houve alterações significantes no momento do início da despolarização ventricular ou no momento da conclusão da primeira inversão de distribuições potenciais nos BSPMs após exercício exhaustivo em esteira (Figura 3). Comparada com a do Pré-Ex, a segunda inversão de distribuições potenciais nos BSPMs foi concluída significativamente mais cedo no Pós-Ex 5 (Figura 3). Além disso, em comparação com o Pré-Ex, a despolarização ventricular nos BSPMs foi concluída significativamente mais cedo no Pós-Ex 5 (Figura 3).

Não foram observadas alterações significantes na duração das fases inicial e terminal da despolarização ventricular nos BSPMs após corrida exaustiva em esteira (Figura 4). Em comparação com as do Pré-Ex, a duração da

fase média e a duração total da despolarização ventricular diminuíram no Pós-Ex 5 (Figura 4).

Características dos extremos de BSPM

Durante a despolarização ventricular, as amplitudes dos extremos positivo e negativo dos BSPMs pré e pós exercício exhaustivo em esteira aumentaram progressivamente, atingindo valores máximos próximos ao pico da onda R_{II} , depois diminuíram (Figura 2, Tabela 2). Não houve alterações significantes nas amplitudes máximas dos extremos dos BSPMs durante a despolarização ventricular, nem no momento em que os extremos atingiram amplitudes máximas após exercício exhaustivo agudo (Figura 5).

As amplitudes dos extremos de BSPM em diferentes instantes de tempo durante a despolarização ventricular são mostradas na Tabela 2. Devido às variações individuais nos tempos de início e término da despolarização ventricular nos BSPMs, o intervalo de tempo correspondente à despolarização dos ventrículos em todos os animais estudados (ou seja, de -5 a 4 ms em relação ao pico R_{II}) foi analisado. Em cada momento analisado do intervalo de tempo escolhido, não foram observadas alterações significantes na amplitude do extremo positivo do BSPM após exercício exhaustivo em esteira. No momento do pico R_{II} , a amplitude do extremo negativo do BSPM no Pós-Ex 5 foi maior em comparação com o Pré-Ex (Tabela 2, momento 0 ms). Além disso, a 3 e 4 ms após o pico R_{II} , as amplitudes do extremo negativo do BSPM no Pós-Ex 5 foram menores em comparação com as do Pré-Ex (Tabela 2, momentos 3 e 4 ms).

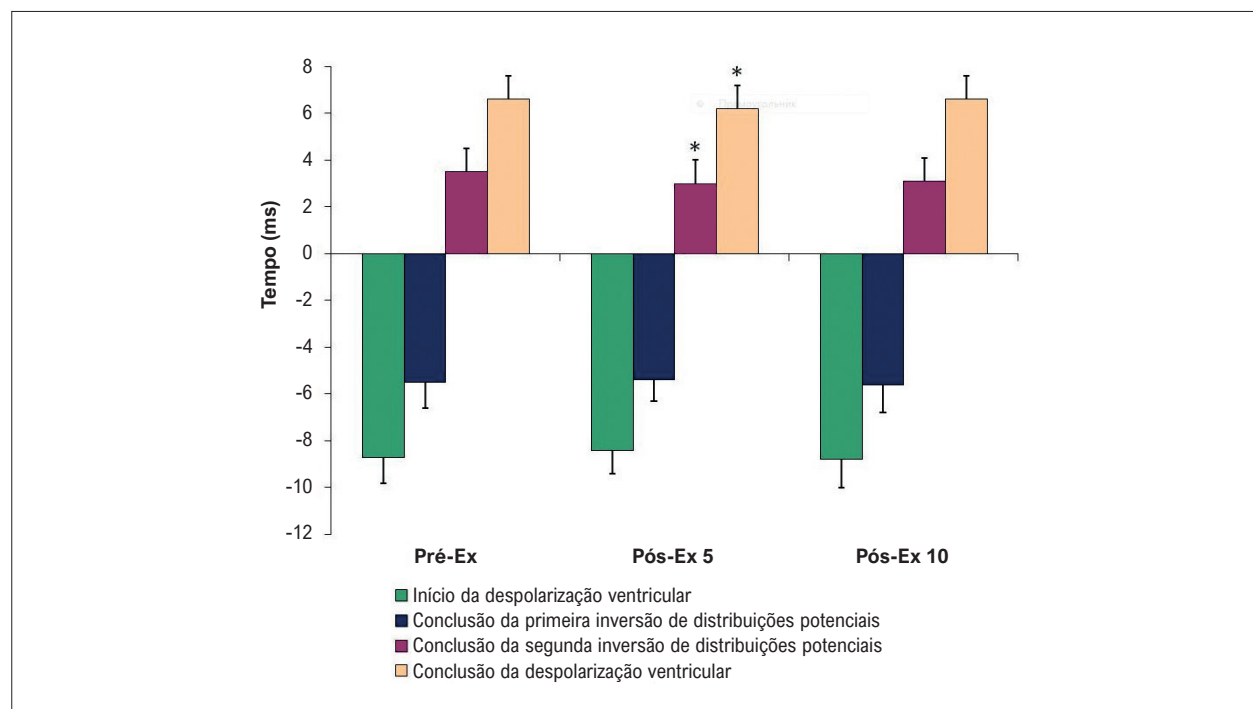


Figura 3 – Parâmetros temporais dos BSPMs durante a despolarização ventricular, antes e após exercício exhaustivo em esteira. O tempo é mostrado em relação ao pico da onda R_{II} . Os dados são expressos como média $\pm$ desvio padrão ($n = 20$). Pré-Ex: antes do exercício exhaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exhaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exhaustivo. ANOVA de medidas repetidas e teste post-hoc de Dunnnett; * $p < 0,05$ vs. Pré-Ex.

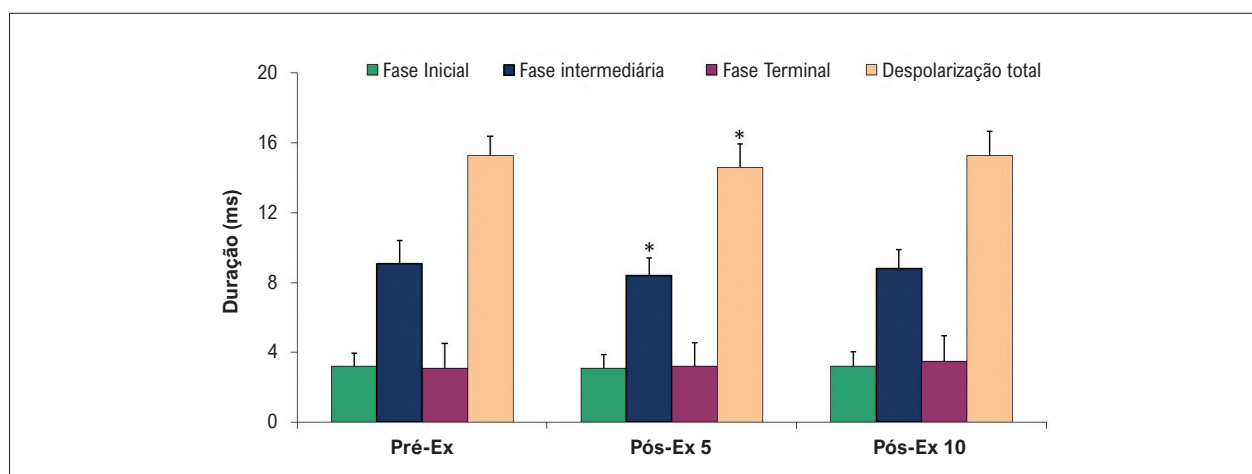


Figura 4 – Duração das fases individuais e duração total da despolarização ventricular nos BSPMs antes e após exercício agudo exhaustivo em esteira. Os dados são expressos como média $\pm$ desvio padrão ($n = 20$). Pré-Ex: antes do exercício exhaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exhaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exhaustivo. ANOVA de medidas repetidas e teste post-hoc de Dunnett; * $p < 0,05$ vs. Pré-Ex.

Discussão

No presente estudo, avaliamos a atividade elétrica do coração durante a despolarização ventricular após exercício exhaustivo agudo em esteira em ratos previamente não treinados, utilizando mapeamento potencial de superfície corporal em combinação com eletrocardiografia convencional.

A resposta cardiovascular imediata ao exercício forçado em esteira em roedores é o aumento da FC^{21,22} garantindo o aumento do débito cardíaco. Em ratos Wistar, a aceleração da FC, durante a corrida em esteira, é determinada predominantemente pela atividade do nervo autonômico cardíaco, especialmente pelo aumento do fluxo simpático.²³ A diminuição da FC, após a cessação do exercício físico, é provavelmente a manifestação da reativação vagal.²⁴ Estudos anteriores em ratos não treinados demonstraram o declínio da FC para o nível inicial aos 10 minutos após corrida exhaustiva aguda em esteira.²⁵ No presente estudo, em ambas as situações após exercício exhaustivo (Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10), os valores da FC foram quase iguais aos da linha basal (Pré-Ex). Em nossa opinião, esses resultados podem ser explicados por uma diminuição da FC para o nível pré-exercício nos primeiros 5 minutos após a corrida até a exaustão.

Em seres humanos saudáveis, a resposta do ECG ao exercício físico consiste tanto em uma diminuição na duração do QRS ou em nenhuma alteração na duração do QRS.^{26,27} O encurtamento da duração do QRS com o exercício em indivíduos saudáveis é atribuído ao aumento da velocidade de condução intraventricular, devido ao aumento do tônus adrenérgico.²⁶ Enquanto isso, o prolongamento do QRS com o exercício é considerado um achado anormal do ECG e pode servir como marcador de isquemia miocárdica.²⁸ Foi observado o prolongamento significativo da duração do QRS, acompanhado pelo comprometimento da capacidade funcional cardíaca em ratos Sprague-Dawley saudáveis, que foram submetidos a exercício exhaustivo agudo em esteira, em comparação com seus controles sedentários.¹⁵ Encontramos uma diminuição na duração do QRS_{II} e da duração da onda

R_{II} no Pós-Ex em comparação com a do Pré-Ex, enquanto no Pós-Ex 10, esses parâmetros retornaram ao nível próximo ao Pré-Ex. É geralmente aceito que, em humanos, a onda R nas derivações de membros no ECG representa a despolarização dos ventrículos esquerdo e direito, e a onda S reflete predominantemente a excitação das partes basais dos ventrículos.²⁹ A gênese das ondas R e S em ECGs em ratos é semelhante à de humanos.³⁰ Assim, nossos resultados sugerem que as mudanças na duração do QRS após exercício exhaustivo agudo em ratos estavam relacionadas a uma diminuição transitória na duração da excitação da maior parte do miocárdio ventricular.

Em humanos aparentemente saudáveis, uma diminuição da amplitude da onda R, com ou sem aumento da amplitude da onda S, é observada nos ECGs no exercício máximo.^{31,32} A redução na amplitude da onda R, com exercício extenuante, é atribuída a uma diminuição do volume diastólico final ventricular,²⁷ bem como a alterações na ativação elétrica cardíaca,³¹ enquanto presume-se que o aumento na amplitude da onda S está relacionado a deslocamentos do eixo elétrico ou alterações de condução ventricular.³³ Nesse estudo, a amplitude da onda R_{II} não se alterou após a corrida exhaustiva em esteira. Entretanto, em comparação com o Pré-Ex, a amplitude da onda S_{II} aumentou no Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10. Uma vez que a soma das amplitudes das ondas R_{II} e S_{II} também aumentou no Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10, as variações na amplitude da onda S_{II} após exercício exhaustivo provavelmente não foram resultado de um desvio do eixo QRS. Devido à falta de um segmento ST isoeletrico em ratos, o aumento da amplitude da onda S no ECG de ratos é considerado como depressão do segmento ST e é interpretado como um sinal de isquemia miocárdica.^{34,35} Assim, no presente estudo, o aumento da amplitude da onda S_{II} em ratos exaustos pode ser causado por alterações isquêmicas induzidas pelo exercício nos ventrículos cardíacos. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar essa suposição.

Mudanças na distribuição espacial dos potenciais cardíacos na superfície do corpo, durante a despolarização ventricular,

Tabela 2 – Amplitudes dos extremos do BSPM em diferentes instantes de tempo durante a despolarização ventricular antes e após exercício exaustivo agudo em esteira

		Momento, ms									
		-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Extremo positivo, mV	Pré-Ex	0,19 (0,06; 0,31)	0,44 (0,19; 0,54)	0,67 (0,41; 0,81)	0,89 (0,80; 1,09)	1,06 (0,90; 1,20)	0,92 (0,79; 1,16)	0,74 (0,54; 0,91)	0,45 (0,17; 0,79)	0,41 (0,29; 0,63)	0,4 (0,33; 0,52)
	Pós-Ex 5	0,14 (0,05; 0,24)	0,34 (0,19; 0,46)	0,57 (0,43; 0,73)	0,88 (0,67; 1,05)	1,02 (0,78; 1,20)	0,95 (0,77; 1,15)	0,76 (0,39; 0,9)	0,33 (0,22; 0,59)	0,44 (0,19; 0,59)	0,34 (0,20; 0,46)
	Pós-Ex 10	0,19 (0,06; 0,28)	0,41 (0,19; 0,50)	0,67 (0,44; 0,77)	0,84 (0,56; 1,02)	0,95 (0,75; 1,16)	0,95 (0,76; 1,15)	0,61 (0,28; 0,91)	0,39 (0,18; 0,57)	0,41 (0,21; 0,58)	0,4 (0,2; 0,53)
Extremo negativo, mV	Pré-Ex	-0,14 (-0,11; -0,21)	-0,28 (-0,16; -0,35)	-0,40 (-0,26; -0,52)	-0,58 (-0,38; -0,64)	-0,64 (-0,51; -0,73)	-0,71 (-0,62; -0,85)	-0,58 (-0,49; -0,74)	-0,42 (-0,29; -0,56)	-0,28 (-0,20; -0,40)	-0,16 (-0,09; -0,27)
	Pós-Ex 5	-0,14 (-0,07; -0,19)	-0,26 (-0,18; -0,35)	-0,42 (-0,27; -0,50)	-0,57 (-0,41; -0,67)	-0,65 (-0,58; -0,78)	-0,77 (-0,68; -0,92)*	-0,65 (-0,44; -0,78)	-0,39 (-0,22; -0,44)	-0,21 (-0,14; -0,30)*	-0,08 (-0,05; -0,189)*
	Pós-Ex 10	-0,16 (-0,08; -0,20)	-0,29 (-0,17; -0,35)	-0,45 (-0,30; -0,53)	-0,60 (-0,40; -0,69)	-0,66 (-0,55; -0,75)	-0,75 (-0,60; -0,90)	-0,67 (-0,45; -0,73)	-0,39 (-0,20; -0,46)	-0,23 (-0,13; -0,36)	-0,12 (-0,06; -0,23)

O tempo é mostrado em relação ao pico da onda Rli. Os dados são expressos como mediana, primeiro e terceiro quartis (n = 20). Pré-Ex: antes do exercício exaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exaustivo. Teste de Wilcoxon com ajuste de Bonferroni; *p < 0,025 vs. Pré-Ex no mesmo tempo.

são indicadores de alterações na direção das frentes de onda de excitação nos ventrículos cardíacos.^{16,36} Miller et al.³⁷ observaram mudanças significantes na trajetória de migração do extremo negativo, bem como o aparecimento dos extremos anteriores positivos adicionais nos BSPMs durante o complexo QRS, no exercício máximo em indivíduos saudáveis, o que eles consideraram como sendo devido a um atraso na ativação da parede livre do ventrículo esquerdo em relação ao início da excitação no ventrículo direito e septo intraventricular.

Takala et al.³⁸ não revelaram alterações nos padrões espaciais dos BSPMs do intervalo QRS-tempo após exercício máximo em indivíduos saudáveis. No presente estudo, os padrões espaciais do BSPM durante a despolarização ventricular foram semelhantes aos observados anteriormente em ratos Wistar saudáveis.³⁹ As localizações das áreas e extremos, e sua dinâmica nos BSPMs em Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10 foram quase idênticas àquelas no Pré-Ex, o que sugeriu que a direção principal da onda de ativação em ventrículos de ratos não mudou muito com o exercício exaustivo agudo em esteira.

Em ratos, a primeira inversão das distribuições de potencial nos BSPMs, durante a despolarização ventricular, é causada por um rompimento da onda de excitação no subepicárdio, tanto da base do ventrículo direito quanto do ápice do ventrículo esquerdo, e a segunda inversão resultou da mudança na direção da onda de ativação em direção à base do ventrículo esquerdo e ao cone excretor da aorta.¹⁹ Durante a fase inicial da despolarização ventricular nos BSPMs, a onda de excitação, em ratos, propaga-se pelo sistema condutor e depois move-se através do miocárdio em direção endo-epicárdica. Durante as fases média e terminal da despolarização ventricular nos BSPMs, há excitação da massa principal do miocárdio ventricular e da base do ventrículo esquerdo, respectivamente.¹⁹ Nesse estudo, no Pós-Ex 5, em comparação com o Pré-Ex, foi demonstrado uma conclusão precoce da segunda inversão de distribuições potenciais, uma conclusão precoce da despolarização ventricular, bem como uma diminuição na duração da fase média e da duração total da despolarização ventricular nos BSPMs, o que parece ser resultado de uma diminuição na duração da ativação da massa principal do miocárdio ventricular. No Pós-Ex 10, os parâmetros temporais dos BSPMs não diferiram do Pré-Ex. Assim, no presente estudo, as mudanças nas características temporais do BSPM, subsequentes ao exercício exaustivo agudo em esteira, foram causadas por uma redução reversível na duração da fase média da despolarização ventricular, enquanto as durações das fases inicial e terminal permaneceram essencialmente inalteradas. Comparado com o eletrocardiograma convencional, o mapeamento potencial de superfície corporal permitiu a identificação mais precisa do estágio de despolarização ventricular, cuja duração se alterou consideravelmente em consequência do exercício exaustivo de ratos em esteira.

Em relação ao efeito do exercício extenuante nos parâmetros de amplitude do BSPM, Mirvis⁴⁰ descreveu uma redução na amplitude do extremo positivo e um aumento na amplitude do extremo negativo nos mapas isopotenciais da superfície anterior do tórax em diferentes pontos do complexo QRS durante o exercício submáximo em indivíduos

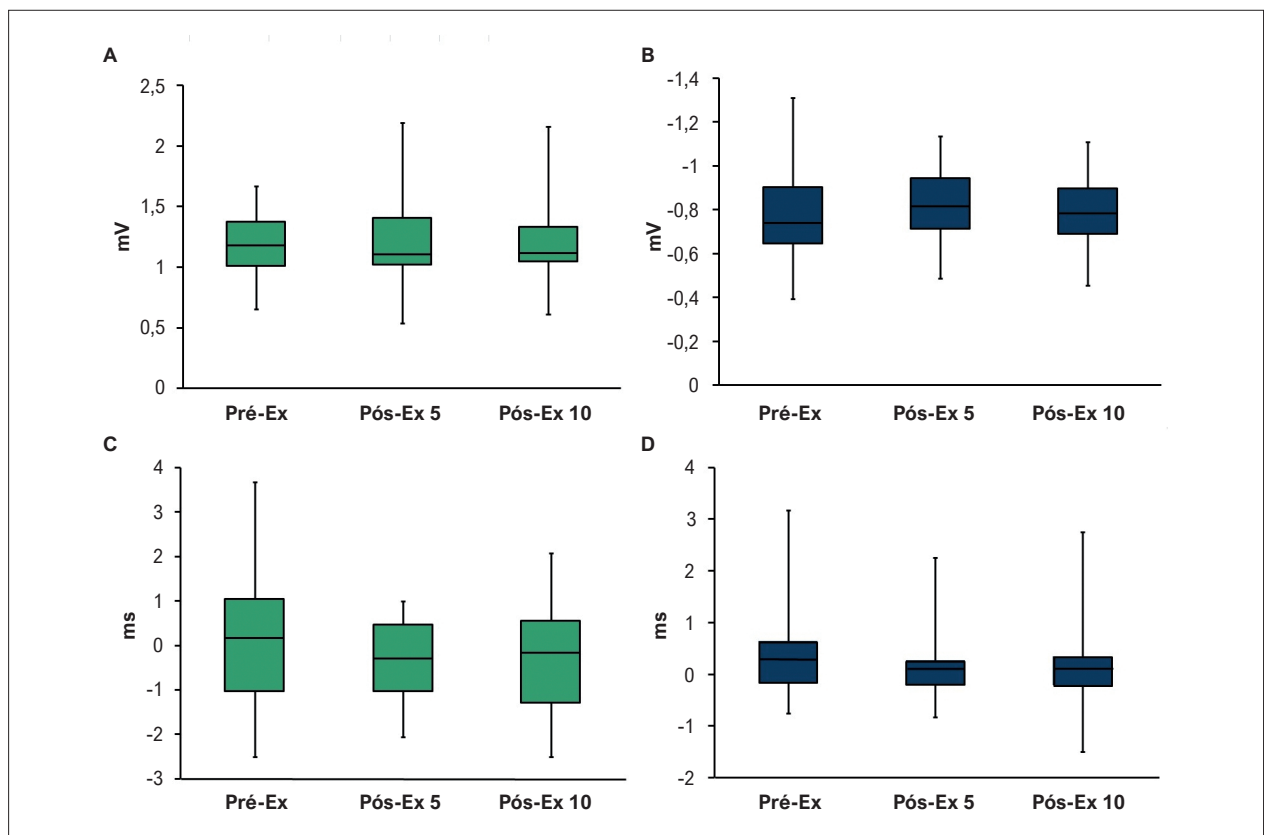


Figura 5 – Amplitudes máximas de extremos positivo (A) e negativo (B) nos BSPMs durante despolarização e o momento em que os extremos positivo e negativo atingiram amplitudes máximas (C e D, respectivamente) antes e após o exercício exaustivo agudo em esteira. O tempo é mostrado em relação ao pico da onda RII. Os dados são expressos em mediana, primeiro e terceiro quartis, valores mínimo e máximo ($n = 20$). Pré-Ex: antes do exercício exaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exaustivo. Teste de Friedman, $p > 0,05$.

saudáveis. Outros autores³⁷ revelaram a diminuição da amplitude máxima do extremo positivo do BSPM durante o QRS, com exercício máximo em voluntários saudáveis, o que eles supuseram ser resultado das mudanças nas frentes de onda de ativação na parede do ventrículo esquerdo. Em nosso estudo, as amplitudes máximas dos extremos positivo e negativo do BSPM durante a despolarização ventricular e o tempo em que os extremos atingiram as amplitudes máximas não se alteraram significativamente após o exercício exaustivo em esteira. Enquanto isso, em comparação com o Pré-Ex, a amplitude do extremo negativo do BSPM no instante do pico R_{II} e 3 e 4 ms após o pico R_{II} mudou no Pós-Ex 5. As causas exatas dessas alterações não são claras. Como mostramos, no momento de 3 ms após R_{II} -pico, a segunda inversão das distribuições de potencial nos BSPMs ainda continuava no Pré-Ex, ao passo que já estava completa no Pós-Ex 5. Portanto, a diminuição da amplitude dos extremos negativos do BSPM 3 e 4 ms após o pico R_{II} no Pós-Ex 5 em comparação com o Pré-Ex pode estar associada a uma conclusão precoce da segunda inversão de distribuições dos potenciais nos BSPMs.

Em resumo, de acordo com os resultados, este é o primeiro estudo a mostrar as distribuições potenciais de superfície corporal durante a despolarização ventricular em ratos após exercício exaustivo agudo. Sugerimos que

as mudanças transitórias nas características temporais e de amplitude dos BSPMs observadas em ratos, após corrida em esteira até a exaustão, foram fisiológicas e refletiram o comportamento elétrico do coração em exercício físico extenuante.

O presente estudo tem limitações. Primeiro, nossos resultados são restritos apenas a ratos machos adultos jovens e não podem ser aplicados diretamente à população de ratos de laboratório como um todo. Em segundo lugar, no presente estudo, o registro da atividade elétrica cardíaca foi realizado em animais anestesiados com zoletil. Embora tenha sido demonstrado que o zoletil tem um efeito cardiovascular mínimo,⁴¹ a influência desse anestésico nos dados obtidos não pode ser completamente excluída.

Conclusão

Em conclusão, nossos dados mostraram que o exercício agudo em esteira até a exaustão não alterou o padrão espacial das distribuições de potenciais de superfície corporal durante a despolarização ventricular, mas induziu a diminuição da duração da fase média e da duração total da despolarização ventricular, bem como as mudanças na amplitude do extremo negativo dos BSPMs durante a despolarização ventricular em ratos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ivonin AG, Smirnova SL, Roshchevskaya IM; Análise e interpretação dos dados: Ivonin AG, Roshchevskaya IM; Análise estatística e Redação do manuscrito: Ivonin AG.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Referências

1. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al. Exercise Benefits in Cardiovascular Disease: Beyond Attenuation of Traditional Risk Factors. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(12):731-43. doi: 10.1038/s41569-018-0065-1.
2. Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:69. doi: 10.3389/fcvm.2019.00069.
3. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Hart E, Atkinson G. Left Ventricular Function Immediately Following Prolonged Exercise: A Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(4):681-7. doi: 10.1249/01.mss.0000210203.10200.12.
4. Elliott AD, La Gerche A. The Right Ventricle Following Prolonged Endurance Exercise: Are we Overlooking the More Important Side of the Heart? A Meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(11):724-9. doi: 10.1136/bjsports-2014-093895.
5. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, et al. Exercise and Acute Cardiovascular Events Placing the Risks into Perspective: a Scientific Statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007;115(17):2358-68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181485.
6. Stawski R, Walczak K, Kosielski P, Meissner P, Budlewski T, Padula G, et al. Repeated Bouts of Exhaustive Exercise Increase Circulating Cell Free Nuclear and Mitochondrial DNA without Development of Tolerance in Healthy Men. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178216. doi: 10.1371/journal.pone.0178216.
7. Gurton WH, Gough LA, Sparks SA, Faghy MA, Reed KE. Sodium Bicarbonate Ingestion Improves Time-to-Exhaustion Cycling Performance and Alters Estimated Energy System Contribution: A Dose-Response Investigation. *Front Nutr*. 2020;7:154. doi: 10.3389/fnut.2020.00154.
8. Walters TJ, Ryan KL, Tate LM, Mason PA. Exercise in the Heat is Limited by a Critical Internal Temperature. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(2):799-806. doi: 10.1152/jappl.2000.89.2.799.
9. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DH, Pagan LU, Bonomo C, Lima AR, et al. Beneficial Effects of Physical Exercise on Functional Capacity and Skeletal Muscle Oxidative Stress in Rats with Aortic Stenosis-Induced Heart Failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8695716. doi: 10.1155/2016/8695716.
10. Xia L, Li M, Zhang Y, Ruan J, Pei J, Shi J, et al. Exhaustive Exercise Does Not Affect Humoral Immunity and Protection after Rabies Vaccination in a Mouse Model. *Virol Sin*. 2018;33(3):241-8. doi: 10.1007/s12250-018-0026-1.
11. Oláh A, Németh BT, Mátyás C, Horváth EM, Hidi L, Birtalan E, et al. Cardiac Effects of Acute Exhaustive Exercise in a Rat Model. *Int J Cardiol*. 2015;182:258-66. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.045.
12. Zhang H, Liu M, Zhang Y, Li X. Trimetazidine Attenuates Exhaustive Exercise-Induced Myocardial Injury in Rats via Regulation of the Nrf2/NF- κ B Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2019;10:175. doi: 10.3389/fphar.2019.00175.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

13. Li Y, Xu P, Wang Y, Zhang J, Yang M, Chang Y, et al. Different Intensity Exercise Preconditions Affect Cardiac Function of Exhausted Rats through Regulating TXNIP/TRX/NF- κ Bp65/NLRP3 Inflammatory Pathways. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:5809298. doi: 10.1155/2020/5809298.
14. Xu P, Kang T, Liu HY, Sun WW, Xie YN, Cao XB. The Effect of Nuclear Factor Erythroid-2-related Factor2 on the Changes of Cardiac Function and Electrocardiogram in Rats After Exhausted Exercise. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2016;32(2):146-151. doi: 10.13459/j.cnki.cjap.2016.02.013.
15. Su Y, Wang Y, Xu P, Sun Y, Ping Z, Huang H, et al. Study on the Time-effectiveness of Exercise Preconditioning on Heart Protection in Exhausted rats. *Chin J Physiol*. 2021;64(2):97-105. doi: 10.4103/CJPCJP_65_20.
16. Taccardi B, Punske BB, Lux RL, MacLeod RS, Ershler PR, Dustman TJ, et al. Useful Lessons from Body Surface Mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(7):773-86. doi: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00965.x.
17. Finlay DD, Nugent CD, Donnelly MP, Lux RL, McCullagh PJ, Black ND. Selection of Optimal Recording Sites for Limited Lead Body Surface Potential Mapping: A Sequential Selection Based Approach. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006;6:9. doi: 10.1186/1472-6947-6-9.
18. Zubkiewicz-Kucharska A, Noczyńska A, Sobieszka M, Poręba M, Chrzanowska J, Poręba R, et al. Disturbances in the Intraventricular Conduction System in Teenagers with Type 1 Diabetes. A pilot study. *J Diabetes Complications*. 2021;35(11):108043. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108043.
19. Roshchevskaya IM. *Cardioelectric Field of Warm-blooded Animals and Man*. St.-Petersburg: Nayka; 2008.
20. Poole DC, Copp SW, Colburn TD, Craig JC, Allen DL, Sturek M, et al. Guidelines for Animal Exercise and Training Protocols for Cardiovascular Studies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):1100-38. doi: 10.1152/ajpheart.00697.2019.
21. Lujan HL, Janbair H, Feng HZ, Jin JP, DiCarlo SE. Ventricular Function During Exercise in Mice and Rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(1):68-74. doi: 10.1152/ajpregu.00340.2011.
22. Borges JP, Masson GS, Tibiriça E, Lessa MA. Aerobic Interval Exercise Training Induces Greater Reduction in Cardiac Workload in the Recovery Period in Rats. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(1):47-53. doi: 10.5935/abc.20130230.
23. Tarasova OS, Borzykh AA, Kuz'min IV, Borovik AS, Lukoshkova EV, Sharova AP, et al. Dynamics of Heart Rate Changes in Rats Following Stepwise Change of Treadmill Running Speed. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2012;98(11):1372-9.
24. van de Vegte YJ, Teegne BS, Verweij N, Snieder H, van der Harst P. Genetics and the Heart Rate Response to Exercise. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(12):2391-409. doi: 10.1007/s00018-019-03079-4.
25. Gleeson TT, Baldwin KM. Cardiovascular Response to Treadmill Exercise in Untrained Rats. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;50(6):1206-11. doi: 10.1152/jappl.1981.50.6.1206.

26. Michaelides A, Ryan JM, VanFossen D, Pozderac R, Boudoulas H. Exercise-induced QRS Prolongation in Patients with Coronary Artery Disease: A Marker of Myocardial Ischemia. *Am Heart J*. 1993;126(6):1320-5. doi: 10.1016/0002-8703(93)90529-i.
27. Akkerhuis KM, Simoons ML. Exercise Electrocardiography and Exercise Testing. In: Macfarlane PW, van Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm J. (editors) *Comprehensive Electrocardiology*. London: Springer; 2011.
28. Cantor A, Yosefy C, Potekhin M, Ilia R, Keren A. The Value of Changes in QRS Width and in ST-T Segment During Exercise Test in Hypertrophic Cardiomyopathy for Identification of Associated Coronary Artery Disease. *Int J Cardiol*. 2006;112(1):99-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.11.012.
29. Barr RC, van Oosterom A. Genesis of the Electrocardiogram. In: Macfarlane PW, van Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm J. (editors) *Comprehensive electrocardiology*. Springer: London; 2011.
30. Farraj AK, Hazari MS, Cascio WE. The Utility of the Small Rodent Electrocardiogram in Toxicology. *Toxicol Sci*. 2011;121(1):11-30. doi: 10.1093/toxsci/kfr021.
31. Miller WT, Kertzer R, Bunk CL, Alexander LA. Normal Variations in Body Surface Electrocardiographic Potential Distributions during QRS: Effects of Exercise and Exercise Training. *J Electrocardiol*. 1985;18(3):239-50. doi: 10.1016/s0022-0736(85)80048-0.
32. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104(14):1694-740. doi: 10.1161/hc3901.095960.
33. Froelicher VF, Myers J. *Exercise and Heart*. Philadelphia, PA: Saunders, 2006.
34. Yamamoto S, Matsui K, Sasabe M, Kitano M, Ohashi N. Effect of SMP-300, a new Na⁺/H⁺ Exchange Inhibitor, on Myocardial Ischemia and Experimental Angina Models in Rats. *Jpn J Pharmacol*. 2000;84(2):196-205. doi: 10.1254/jjp.84.196.
35. Farraj AK, Hazari MS, Haykal-Coates N, Lamb C, Winsett DW, Ge Y, et al. ST Depression, Arrhythmia, Vagal Dominance, and Reduced Cardiac micro-RNA in Particulate-exposed Rats. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(2):185-96. doi: 10.1165/rcmb.2009-0456OC.
36. Medvegy M, Duray G, Pintér A, Préda I. Body Surface Potential Mapping: Historical Background, Present Possibilities, Diagnostic Challenges. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002;7(2):139-51. doi: 10.1111/j.1542-474x.2002.tb00155.x.
37. Miller WT 3rd, Spach MS, Warren RB. Total Body Surface Potential Mapping during Exercise: QRS-T-wave Changes in Normal Young Adults. *Circulation*. 1980;62(3):632-45. doi: 10.1161/01.cir.62.3.632.
38. Takala P, Hänninen H, Montone J, Mäkiärvä M, Nenonen J, Oikarinen L, et al. Magnetocardiographic and Electrocardiographic Exercise Mapping in Healthy Subjects. *Ann Biomed Eng*. 2001;29(6):501-9. doi: 10.1114/1.1376388.
39. Suslova OV, Smirnova SL, Roshchevskaya IM. Cardiac Body Surface Potentials in Rats with Experimental Pulmonary Hypertension during Ventricular Depolarization. *Bull Exp Biol Med*. 2016;162(1):7-10. doi: 10.1007/s10517-016-3531-y.
40. Mirvis DM. Body Surface Distribution of Exercise-induced QRS Changes in Normal Subjects. *Am J Cardiol*. 1980;46(6):988-96. doi: 10.1016/0002-9149(80)90356-2.
41. Saha DC, Saha AC, Malik G, Astiz ME, Rackow EC. Comparison of cardiovascular Effects of Tiletamine-zolazepam, Pentobarbital, and Ketamine-xylazine in Male Rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2007;46(2):74-80.



Aplicação do Mapeamento Eletrocardiográfico de Superfície por Meio de Exercício em Pequenos Animais

Applicability of Body Surface Potential Mapping Through Exercise in Small Animals

Carlos Alberto Pastore¹ 

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas FMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – Unidade Clínica de Eletrocardiografia de Repouso,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Mapeamento Potencial de Superfície Corporal durante a Despolarização Ventricular em Ratos Após Exercício Exhaustivo Agudo

Há mais de 100 anos, mapas registrando os potenciais elétricos do coração tentam representar a distribuição, na superfície do tórax, desses eventos elétricos internos. Os registros, em seu início com Waller, tentaram definir um vetor resultante de uma fonte bipolar, o “vetor do coração”, presumindo essa distribuição de potenciais como se um bipolo elétrico fosse colocado dentro do tórax e aplicado à superfície corporal, com um terceiro eletrodo adicionando o componente sagital do vetor. Os três seriam suficientes para fornecer toda a informação do eletrocardiograma (ECG) a ser extraída das medições da superfície corporal. Somente nas décadas de 30 e 40 procurou-se aumentar o número de eletrodos no tórax para detectar eventos ocorrendo em regiões cardíacas próximas às derivações precordiais. Após 1950, finalmente, estudos demonstraram que a complexidade das informações elétricas geradas no interior do coração era muito maior que as geradas por um bipolo único, com múltiplas frentes de ondas nos ventrículos criando correntes que fluem para fora e para dentro do coração em locais diversos; a distribuição dos potenciais exibiria, portanto, máximas e mínimas variando no tempo, localizadas geralmente em áreas não exploradas pelo eletrocardiograma convencional.

Novos métodos complementando o ECG e o vetorcardiograma (VCG) adicionaram mais eletrodos (dorso e precordial direito), e a partir de Wilson, o ECG de 12 derivações passou a contar com três eletrodos bipolares e três unipolares modificados no plano frontal, além de seis unipolares no tórax anterior (precordiais). Esses são suficientes para registrar a maior parte das informações sobre os eventos elétricos no coração. Porém, a expressão global da atividade elétrica miocárdica não pode ser captada sem que haja um número maior de derivações registradas simultaneamente.

Palavras-chave

Exercício; Condicionamento Físico Animal; Mapeamento Potencial de Superfície Corporal; Miocárdio; Ratos; Ventrículos do Coração.

Correspondência: Carlos Alberto Pastore •

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas FMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - Unidade Clínica de Eletrocardiografia de Repouso - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 AB. CEP 05403-000, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: ecg_pastore@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220646>

O Mapeamento Eletrocardiográfico de Superfície (BSPM, *body surface potential mapping*) tem a possibilidade de detalhar espacialmente, de forma não invasiva, os componentes elétricos não bipolares, além do componente bipolar da atividade elétrica do coração. É sensível aos eventos regionais dentro do coração, pois capta a distribuição potencial na superfície corpórea e permite avaliar os vários aspectos do campo cardíaco.

Avaliar manualmente um grande número de eletrogramas registrados ao mesmo tempo exige processamento computadorizado, razão pela qual somente a partir da década de 60, com a evolução da informática, a técnica de BSPM tornou-se utilizável na prática. Nas décadas de 70 e 80, foram desenvolvidos vários sistemas de colocação de eletrodos torácicos.

A experiência do BSPM no Brasil teve início em 1990,¹⁻³ quando conseguimos adquirir o equipamento da Fukuda Denshi 7100, o primeiro a ser fabricado no mundo e para uso do qual realizamos treinamento no Japão (Tóquio).

Desta forma, desenvolvemos, nestas três últimas décadas, trabalhos pioneiros em todas as especialidades da Cardiologia, nas quais tivemos a parceria no desenvolvimento de pesquisas e teses publicadas de diversos colegas do InCor.⁴⁻¹³

A Bioengenharia do InCor-HCFMUSP tem trabalhado no desenvolvimento de um sistema BSPM com 64 derivações totalmente nacional desde 2016, para o qual a Unidade de Eletrocardiografia de Repouso tem contribuído.

Nessa construção já foram aprovadas e publicadas as primeiras experiências na análise do BSPM, incluindo vetorcardiografia.^{14,15}

A evolução da utilização do BSPM tem sido muito promissora, principalmente do ponto de vista experimental, pois agrega a possibilidade de colocar um número muito maior de derivações que o ECG convencional e uma avaliação de mapas isopotenciais e isócronos.

Nesta publicação do grupo russo liderado pela Dra. Irina Roshchevskaya,¹⁶ muito reconhecida em trabalhos experimentais com pequenos animais na Eletrocardiografia, encontramos experiências interessantes.

A primeira delas é a utilização do BSPM em pequenos animais, cuja adaptação dos eletrodos é um grande desafio, trazendo uma experiência inovadora neste campo.

Os autores avaliaram a atividade elétrica do coração durante a despolarização ventricular após exercícios exaustivos agudos em esteira, em ratos não treinados, utilizando o BSPM em combinação com o ECG convencional.

A utilização dos mapas isotênicos, através do BSPM, para avaliar a atividade elétrica do coração durante a despolarização ventricular é uma ferramenta bem estudada. Neste estudo, a originalidade está no uso deste recurso em ratos submetidos a exercício físico exaustivo. A avaliação do BSPM, nesses animais submetidos ao exercício exaustivo, não mostrou alteração do padrão espacial das distribuições dos potenciais de superfície corporal durante a despolarização ventricular. Houve, sim, uma diminuição da duração da fase média e na duração total da

despolarização ventricular, bem como mudanças na amplitude do extremo negativo dos BSPMs.

Os resultados mostraram que esta atividade causa alterações reversíveis nas características temporais e de amplitude do BSPM durante a despolarização ventricular, provavelmente relacionadas a alterações na excitação da massa principal do miocárdio ventricular. Estes achados podem contribuir para a análise da atividade elétrica cardíaca em atletas de alta performance.

Referências

1. Pastore CA. Mapeamento eletrocardiográfico de Superfície na localização de vias acessórias na síndrome de Wolff-Parkinson-White. [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina; 1992.
2. Pastore CA, Moffa PJ. Aspectos técnicos e aplicações clínicas do mapeamento eletrocardiográfico de superfície (Body Surface Mapping). *Arq Bras Cardiol.* 1992;58(5):391-7.
3. Pastore CA, Moffa PJ. Body surface potential mapping to identify localization of ventricular insertion of accessory pathways in Wolff-Parkinson-White syndrome. In: *Proceedings of the XXth International Congress on Electrocardiology*, by Macfarlane PW, Rautaharju P (eds). Singapore: World Scientific Publishing Co; 1993. p:161-4 (Publishing Co; 1993/1993)
4. Pastore CA, Moffa P, Tobias N, Silva HB, Bortolotto LA, et al. Body surface potential mapping in malignant hypertension. *Jap Heart J.* 1994;35(Suppl):505-6.
5. Tranchesi Jr B, Kalil Filho R, Forlenza LMA, Chacra AP, Abaurre P, Patrício M, et al. The importance of body surface potential mapping in the diagnosis of right ventricular infarction. In: *12 World Congress of Cardiology/ 16 Congress of the European Society of Cardiology*. Berlin; Sept 1994. *Eur Heart J.* 1994;15(Suppl):1-615. doi: 10.1093/eurheartj/15.Abstract_Supplement
6. Pastore CA, Moffa PJ, Tobias NM, Moraes AG, Kaiser E, Cuoco MA, et al. Análise do bloqueio do ramo esquerdo pelo mapeamento eletrocardiográfico de superfície. Comparação com os achados eletrovetorcardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 1996;66(5):253-6. PMID: 9008906
7. Douglas R.A.G, Samesima N, Martinelli Filho M, Pedrosa AA, Nishioka SAD, Pastore CA, et al. Global and regional ventricular repolarization study by body surface potential mapping in patients with left bundle-branch block and heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvas Electrocardiol.* 2012;17(2):123-9. PMID: 22537330
8. Samesima N, Pastore CA, Douglas RA, Martinelli Filho, M., Pedrosa, A.A. Improved relationship between left and right ventricular electrical activation after cardiac resynchronization therapy in heart failure patients can be quantified by body surface potential mapping. *Clinic.* 2013;68(7):986-91.
9. Pastore CA, Tobias N, Kaiser E, Bacal F, Aziz JL, Moreira LLFP, et al. Electrocardiographic and vectorcardiographic findings of patients undergoing reductive ventriculectomy (Batista operation). *Clin Cardiol.* (Mahwah), 2003;26:36-42.
10. Pastore CA, Arcêncio SR, Tobias N, Kaiser E, Martinelli Filho M, Moreira, LFP, et al. QT interval dispersion analysis in patients undergoing left partial ventriculectomy (Batista operation). *Ann Noninvas Electrocardiol.* 2004;9(4):375-82. doi: 10.1111/j.1542-474X.2004.94582.x.
11. De Carvalho FC, Consolim-Colombo FM, Pastore CA, Rubira MC, Menegüetti, J, Krieger EM, et al. Acute reduction of ventricular volume decreases QT interval dispersion in elderly subjects with and without heart failure. *Am J Physiol. - Heart Circ Physiol.* 2005;288(5 57-5):H2171-H2176.
12. Pastore CA, Tobias N, Samesima N, Martinelli Filho M, Pedrosa, A., Nishioka, S. et al. Body surface potential mapping investigating the ventricular activation patterns in the cardiac resynchronization of patients with left bundle-branch block and heart failure. *J Electrocardiol.* 2006;39(1):93-102 doi: 10.1016/j.jelectrocard.2005.07.004.
13. Pastore CA, Tobias N, Samesima, Martinelli Filho M., Pedrosa A, Nishioka S, et al. Ventricular electrical activation in cardiac resynchronization as characterized by body surface potential mapping. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(3):223-8, 251-7. DOI: 10.1590/s0066-782x2007000300001
14. Salinet JL, Marques V, Mazzetto M, Camargo ED, Pastore, C.A., Cestari IA. A 64-lead body surface potential mapping system. *Comput Cardiol* 2017;44:1-4.
15. Salinet J, Paredes JGS, Tobias N, Marques VG, Samesima, N, Pastore CA., Cestari, I.A. Non-Invasive Characterization of Cardiac Activation Patterns: Contributions of Body Surface Potential Mapping in Healthy Volunteers. *Comput Cardiol.* Sept. 2019. art. no. 9005509.
16. Ivonin AG, Smirnova SL, Roshchevskaya IM. Body Surface Potential Mapping during Ventricular Depolarization in Rats after Acute Exhaustive Exercise]. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(5):766-775.



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

Amplitude das Ondas F como Preditor de Tromboembolismo e de Sucesso da Cardioversão Elétrica em Pacientes com Fibrilação Atrial Persistente

F Wave Amplitude as a Predictor of Thromboembolism and Success of Electrical Cardioversion in Patients with Persistent Atrial Fibrillation

Renan Teixeira Campelo,¹ Luciana Armaganijan,¹ Dalmo A. R. Moreira,¹ Matheus Kiszka Scheffer,¹ Guilherme Dagostin de Carvalho,¹ João Italo Dias França¹

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial (FA) é classificada, de acordo com a amplitude das ondas fibrilatórias (f), em ondas finas (fAf) e ondas grossas (fAg).

Objetivos: Correlacionar a amplitude das ondas f com variáveis clínicas, laboratoriais, eletrocardiográficas e ecocardiográficas que indiquem alto risco de tromboembolismo e avaliar o seu impacto no sucesso da cardioversão elétrica (CVE).

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional, que incluiu 57 pacientes com FA não valvar persistente submetidos a CVE. A amplitude máxima das ondas f foi aferida na derivação V1. fAg foi definida quando $f \geq 1,0$ mm e fAf quando $f < 1,0$ mm. Os achados foram correlacionados com as variáveis indicadas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: fAg ($n=35$) associou-se a maior sucesso na CVE (94,3% vs. 72,7%, $p=0,036$) mesmo após ajuste para variáveis como idade e IMC ($p=0,026$, OR=11,8). Pacientes com fAf ($n=22$) necessitaram mais choques e maior energia para reversão ao ritmo sinusal ($p=0,019$ e $p=0,027$, respectivamente). Não houve associação significativa entre a amplitude das ondas f e parâmetros clínicos, ecocardiográficos e laboratoriais.

Conclusões: A amplitude de f não se associou a parâmetros ecocardiográficos, clínicos e laboratoriais que indicam alto risco de tromboembolismo. fAg associou-se a maior chance de sucesso na reversão ao ritmo sinusal por meio da CVE. Maior número de choques e energia foram necessários para reversão ao ritmo sinusal em pacientes com fAf.

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Eletrocardiografia; Tromboembolia; Eletrofisiologia.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is classified according to the amplitude of fibrillatory waves (f) into fine waves (fAf) and coarse waves (fAg).

Objectives: To correlate the amplitude of f waves with clinical, laboratory, electrocardiographic, and echocardiographic variables that indicate a high risk of thromboembolism and to assess their impact on the success of electrical cardioversion (ECV).

Methods: Retrospective, observational study that included 57 patients with persistent non-valvular AF who underwent ECV. The maximum amplitude of f waves was measured in lead V1. fAg was defined when $f \geq 1.0$ mm and fAf when $f < 1.0$ mm. The findings were correlated with the indicated variables. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: fAg ($n = 35$) was associated with greater success in ECV (94.3% vs. 72.7%, $p = 0.036$) even after adjusting for variables such as age and BMI ($p = 0.026$, OR = 11.8). Patients with fAf ($n = 22$) required more shocks and more energy to revert to sinus rhythm ($p = 0.019$ and $p = 0.027$, respectively). There was no significant association between f-wave amplitude and clinical, echocardiographic, and laboratory parameters.

Conclusions: The amplitude of f wave was not associated with echocardiographic, clinical and laboratory parameters that indicate a high risk of thromboembolism. fAg was associated with a higher chance of success reverting to sinus rhythm employing ECV. A greater number of shocks and energy were required for reversion to sinus rhythm in patients with fAf.

Keywords: Atrial Fibrillation; Electrocardiography; Thromboembolism; Electrophysiology.

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

Correspondência: Renan Teixeira Campelo •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-909, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: renantccampelo@gmail.com

Artigo recebido em 15/09/2021, revisado em 19/04/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210410>

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é classificada, de acordo com a amplitude das ondas fibrilatórias (f), em: FA de ondas finas (FAf) e FA de ondas grossas (FAG). Grande controvérsia existe quanto ao valor da amplitude de f como marcador para inferir riscos e contribuir no direcionamento de estratégias terapêuticas em pacientes com FA.¹⁻⁴

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre a amplitude das ondas f e o risco de tromboembolismo determinado por parâmetros clínicos, laboratoriais, eletrocardiográficos e ecocardiográficos, assim como a avaliação do seu impacto no resultado da cardioversão elétrica (CVE) em pacientes com FA não valvar (FANV) persistente.

Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, com base na análise de prontuários de 57 pacientes, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local.

Pacientes de ambos os sexos, portadores de FANV persistente (duração >7 dias, não revertidos previamente) submetidos a CVE com ou sem sucesso e que possuíam eletrocardiograma (ECG) pré e pós CVE (realizados imediatamente antes e após 1 hora da CVE, respectivamente) foram incluídos na análise.

Constituíram critérios de exclusão: flutter atrial, pacientes que apresentaram cardioversão química e prontuários não identificados ou ECGs pré/pós CVE extraviados ou com qualidade técnica comprometida.

Análise eletrocardiográfica

Os ECGs pré e pós CVE, registrados com velocidade de 25mm/s, foram digitalizados. A aferição da amplitude das ondas f foi realizada com auxílio do programa *Cardio Calipers 3.3* na derivação V1. A FA foi classificada de acordo com a amplitude das ondas f em FAG, quando a amplitude máxima era $\geq 1,0\text{mm}$, e FAf quando $<1,0\text{mm}$, medida pela deflexão máxima da onda por técnica previamente descrita (Figura 1).⁵ A amplitude máxima da onda f em V1 foi calculada com ampliação do sinal em até 10x para melhor precisão (Figura 2). Foram identificadas sempre dentro do intervalo T-QRS, atentando-se para distinção correta das ondas U e ondas T. As medições foram feitas por dois examinadores independentes e cegos para os resultados do ecocardiograma transesofágico (ECOTE) e da CVE.

A duração da onda p em DII assim como a força terminal da onda p em V1 (índice de Morris) foram analisadas no ECG pós CVE, conforme técnica descrita por Peter et al.⁵

Realização e análise do ECOTE

O ECOTE foi realizado com ecocardiógrafo *General Electric* com transdutor transesofágico. A aquisição das imagens seguiu a orientação da seção de ecocardiografia institucional e foi baseada nas diretrizes atuais.⁶

Dados como tamanho e volume do átrio esquerdo (AE), fração de ejeção, presença de trombo/contraste espontâneo e velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo (AAE) foram obtidos. Contraste espontâneo foi definido pela presença de “fumaça” em redemoinho na cavidade atrial, e classificado em discreto



Figura 1 – Subtipos de FA com base na amplitude das ondas f em V1. No topo, FAG. Abaixo, FAf. Fonte: arquivo pessoal.



Figura 2 – Cálculo da amplitude da onda f, partindo do pico ao vale. Fonte: arquivo pessoal.

(quando vista apenas com grande ganho de sinal) e significativo (quando ocupava grande parte da cavidade atrial e visualizada mesmo com baixo ganho do sinal). Trombo atrial foi definido como massa intracavitária circunscrita, uniformemente consistente e ecorrefletiva, diferente do endocárdio atrial e da musculatura pectinada, e presente em mais de um plano de imagem.

Realização e análise da CVE

A prescrição de fármacos antiarrítmicos por pelo menos uma semana antes da CVE foi permitida. Os pacientes também poderiam estar em uso de medicações coadjuvantes a depender das condições clínicas subjacentes e do controle da resposta ventricular.

Os choques foram realizados por médico assistente, cego para o resultado do ECOTE contanto que o paciente estivesse em uso de anticoagulante oral de ação direta (DOAC) ou antagonista de vitamina K (INR alvo entre 2-3) por pelo menos 3 semanas. Utilizou-se cardioversor de corrente contínua bifásica com pás colocadas na região anterior do tórax (segundo espaço intercostal direito) e linha hemiclavicular esquerda (sexto espaço intercostal). Os choques eram sincronizados com o pico da onda R e realizados com intensidades crescentes de energia. O protocolo era interrompido após restabelecimento do ritmo sinusal ou após se encerrarem as aplicações das cargas.

Em caso de recorrência imediata, o procedimento era repetido seguindo o mesmo protocolo. Considerado o insucesso, era realizado apenas o controle da resposta ventricular. Sucesso foi definido como a manutenção do ritmo sinusal por pelo menos 1 hora após o procedimento. A anticoagulação oral foi mantida por no mínimo 4 semanas após a CVE.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram expressas pela média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IIQ), conforme normalidade dos dados, e as variáveis categóricas pela frequência absoluta e porcentagem.

Para a análise de diferença entre os grupos, utilizou-se o teste *t*-Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para variáveis quantitativas

(dependendo da suposição de normalidade dos dados testados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov). Nas variáveis categóricas empregou-se o teste Exato de Fisher.

Para avaliar o poder discriminativo da amplitude máxima de f medida em V1 no sucesso do procedimento, ajustou-se uma curva ROC. Para a determinação do ponto de corte foi considerado o critério de Youden.

O método de Regressão Logística foi usado para ajuste univariado e multivariado da f máxima como preditora do sucesso na CVE. No modelo multivariado foram incluídas as variáveis explicativas com p valores <0,10 na análise univariada ou na comparação dos grupos FAG e FAF.

O coeficiente de correlação de concordância (CCC) e o C.b (*correct bias*) foram utilizados para medir a concordância intraobservador e interobservador, respectivamente.

O tamanho da amostra foi calculado com base na avaliação dos primeiros 20 pacientes incluídos no estudo. Destes, 2 apresentaram insucesso na CVE (10%) e 18 tiveram sucesso (90%), com médias de f-máx em V1 respectivamente iguais a 0,45 e 1,01 e desvio padrão comum igual a 0,37. Considerando o nível de significância de 5%, poder do teste de 90% e alocação de 9 para 1 (supondo que a cada 10 pacientes 9 têm sucesso), para detectar uma diferença de 0,56 na f-máx em V1 na comparação de casos com sucesso e insucesso, um total de 53 casos seria necessário. O cálculo foi feito com o programa Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

Os dados foram analisados no programa SPSS versão 19.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Dos 92 pacientes selecionados, apenas 57 atingiram os critérios de elegibilidade. Em 8 (14%; IC95%: 5,0%-23,1%) deles não se obteve sucesso na CVE (Figura 3).

Características clínicas

A maioria dos pacientes era idosos do sexo masculino. A comorbidade mais frequente foi hipertensão e mais da metade apresentava $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$. O anticoagulante mais

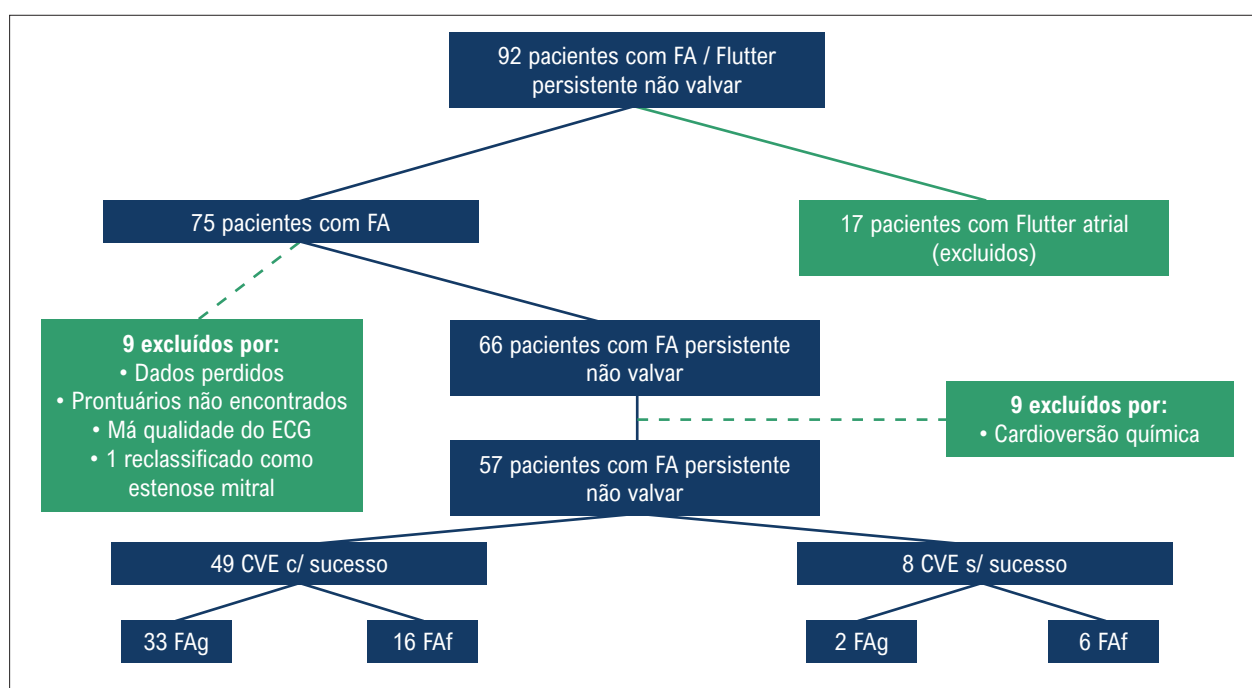


Figura 3 – Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos do estudo. FA: fibrilação atrial; ECG: eletrocardiograma; CVE: cardioversão elétrica; FAg: fibrilação atrial de ondas finas; FAF: fibrilação atrial de ondas grossas.

utilizado foi a varfarina e cinco pacientes estavam sob uso de DOAC. A maioria foi pré-tratada com amiodarona e grande parte vinha em uso de betabloqueador (Tabela 1).

Características laboratoriais e ecocardiográficas

A FEVE média da maioria dos pacientes era preservada. Apenas 7 (12,3%) apresentavam valores < 40%. A despeito da anticoagulação, trombo e/ou contraste espontâneo significativo no AE foram observados em 35 pacientes. Os valores médios de PRO-BNP e PCR (Proteína C reativa) pré-CVE foram elevados. (Tabela 1).

Características eletrocardiográficas

A amplitude das ondas f-máxima medidas em V1 variou de 0,3 a 2,9mm. O índice de Morris esteve alterado na maioria dos pacientes que restauraram o ritmo sinusal e a duração média da onda P em DII nesses pacientes era elevada (Tabela 1).

Características com base na amplitude de f

Não se observaram diferenças entre os grupos quanto às características clínicas e ecocardiográficas, exceto o peso. O grupo FAF era composto por pacientes com valores de peso mais elevados em comparação ao grupo FAg (Tabela 1).

Sucesso na CVE

Nenhum parâmetro interferiu no sucesso da CVE. Apenas a presença de FAg favoreceu esse desfecho (94,3% vs 72,7%, $p=0,036$; OR 6,17; IC 95% 1,21-34,5) (Tabela 2 e Figura 4).

Ajustou-se uma curva operacional com vistas a determinar o melhor ponto de corte da f máxima em V1 associada ao sucesso da CVE. O valor de 1,0mm foi o que apresentou melhor acurácia (Figura 5).

Pacientes com FAF receberam, em mediana, 3 (2–3,5) choques comparados com 2 (1–3) no grupo com FAg ($p=0,019$). Quando analisados apenas os que obtiveram sucesso na CVE, o grupo FAF necessitou maior número de choques para reversão ao ritmo sinusal [3 (1–3) vs 2 (1–2), $p=0,064$] (Figura 6). Da mesma forma, as energias máxima e cumulativa (soma das cargas) utilizadas para reversão ao ritmo sinusal foram maiores no grupo FAF [150J (150–200J) vs 150J (100–150J), $p=0,027$ e 320J (200–450J) vs 200J (100–300J), $p=0,020$; respectivamente] (Figura 7).

Na análise multivariada, a presença de FAg associou-se ao sucesso da CVE ($B=2,470$, $p=0,026$), independentemente de idade e IMC, favorecendo em 11,8 vezes o evento reversão para o ritmo sinusal.

Variabilidades intra e interobservador

O cálculo da variabilidade intraobservador mostrou CCC e Cb de 0,90 e 0,98 para f máxima em V1, respectivamente. Da mesma forma, os valores de CCC e Cb para variabilidade interobservador foram de 0,90 e 0,98, respectivamente.

Discussão

No presente estudo, a amplitude das ondas f não se associou com parâmetros clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos sugestivos de maior risco de tromboembolismo. No entanto, contribuiu na predição da reversão ao ritmo sinusal por meio da CVE.

Tabela 1 – Características gerais e com base na amplitude de f máxima em V1

Variável	População geral N=57	Fag (f-máx V1≥1mm) N=35 (61,4%)	Faf (f-máx V1<1mm) N=22 (38,6%)	p*
Idade (anos)	61,53±10,86	61,43±12,41	61,68±8,07	0,933
Sexo masculino	40 (70,2%)	23 (65,7%)	17 (77,3%)	0,391
Peso (Kg)	86,1±22,8	81,0±18,13	94,23±27,31	0,032
Superfície corpórea (m ²)	2,79±0,28	1,90±0,25	2,05±0,30	0,054
IMC (Kg/m ²)	29,77±6,04	28,44±4,62	31,88±7,42	0,061
HAS	47 (82,5%)	27 (77,1%)	20 (90,9%)	0,287
DM	14 (24,6%)	8 (22,9%)	6 (27,3%)	0,758
DAC	9 (15,8%)	4 (11,4%)	5 (22,7%)	0,286
ICC	4 (7,0%)	4 (11,4%)	0 (0%)	0,151
AVC	7 (12,3%)	4 (11,4%)	3 (13,6%)	1
IVP	4 (7,0%)	3 (8,6%)	1 (4,5%)	1
CHA ₂ DS ₂ VASc	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	0,880
0	5 (8,8%)	3 (8,6%)	2 (9,1%)	
1	17 (29,8%)	11 (31,4%)	6 (27,3%)	
≥2	35 (61,4%)	21 (60%)	14 (63,6%)	
Duração da FA (dias)	210 (90–365)	210 (90–365)	225 (60–365)	0,938
Varfarina	52 (91,2%)	31 (88,6%)	21 (95,5%)	0,639
DOAC	5 (8,8%)	4 (11,4%)	1 (4,5%)	
Amiodarona	54 (94,7%)	34 (97,1%)	20 (90,9%)	0,553
Propafenona	3 (5,3%)	1 (2,9%)	2 (9,1%)	0,553
Betabloqueador	42 (73,7%)	26 (74,3%)	16 (72,7%)	1
FEVE (%)	55,44±11,55	54,09±13,64	57,59±6,85	0,948
Diâmetro AE (mm)	46,91±5,14	47,20±5,31	46,45±4,94	0,599
Volume indexado AE (ml/m ²)	52,38±13,73	53,57±14,57	50,38±12,28	0,405
Velocidade fluxo AAE (cm/s)	30,26±9,69	28,71±8,99	32,83±10,49	0,125
Contraste espontâneo	32 (56,1%)	20 (57,1%)	12 (54,5%)	1
Trombo AE	5 (8,8%)	4 (11,4%)	1 (4,5%)	0,639
PRO-BNP pré-CVE	1090 (595–1960)	1280 (565–2450)	870 (626–1344)	0,254
PCR pré-CVE	0,61 (0,30–1,10)	0,50 (0,25–1,00)	1,10 (0,50–1,50)	0,070
INR pré-CVE	2,73 (2,47–3,28)	2,73 (2,50–3,29)	2,63 (2,43–3,21)	0,948
F-máxima V1 (mm)	1,11±0,51	1,41±0,41	0,64±0,16	<0,001
Índice Morris pós-CVE	29 (58%)	21 (63,6%)	8 (47,1%)	0,366
Duração p-DII pós CVE (ms)	128,41±26,42	130,38±20,54	124,35±36,16	0,542

Variáveis quantitativas descritas por média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil); variáveis categóricas descritas por frequência (percentual); *Associação entre Fag e Faf: teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); teste exato de Fisher (variáveis categóricas); p<0,05. Fag: fibrilação atrial de ondas grossas; Faf: fibrilação atrial de ondas finas; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AVC: acidente vascular cerebral; IVP: insuficiência vascular periférica; FA: fibrilação atrial; DOAC: anticoagulante oral de ação direta; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; AAE: apêndice atrial esquerdo; CVE: cardioversão elétrica; PCR: Proteína C reativa; INR: relação normalizada internacional.

Diversos fatores que proporcionam o aumento do risco de tromboembolismo em pacientes com FA estão relacionados entre si dificultando a análise individual como fatores independentes. Na amostra estudada, todos os pacientes estavam sob anticoagulação plena (maioria sob

uso de varfarina e com controle rigoroso do INR pré-CVE). Nas publicações que propuseram avaliar a correlação entre a amplitude de f e tromboembolismo, nenhuma amostra era composta por 100% dos pacientes anticoagulados adequadamente. No estudo de Icen et al.,⁷ por exemplo,

Tabela 2 – Associações entre parâmetros ecocardiográficos, laboratoriais e eletrocardiográficos com o sucesso na cardioversão elétrica

Variável	N (57)	Sucesso N=49 (86%)	Insucesso N=8 (14%)	p*
Idade (anos)		62,55±10,40	55,25±12,22	0,088
Sexo Feminino	17	15 (88,2%)	2 (11,8%)	
Masculino	40	34 (85%)	6 (15%)	0,748
Peso (Kg)		84,82±23,39	94,00±18,39	0,296
Superfície corpórea (m ²)		1,94±0,29	2,07±0,23	0,244
IMC (Kg/m ²)		29,46±6,03	31,65±6,17	0,344
HAS	47	42 (89,4%)	5 (10,6%)	0,126
DM	14	12 (85,7%)	2 (14,3%)	0,975
DAC	9	9 (100%)	0 (0%)	0,332**
ICC	4	4 (100%)	0 (0%)	1**
AVC	7	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0,977
IVP	4	4 (100%)	0 (0%)	1**
CHA ₂ DS ₂ VASc		2 (1–3)	1 (0,5–3)	0,200
0	5	3 (60%)	2 (40%)	
1	17	14 (82,3%)	3 (17,6%)	
≥2	35	32 (91,4%)	3 (8,6%)	
Duração da FA (dias)		210 (100–370)	135 (75–270)	0,190
Amiodarona	54	48 (88,9%)	6 (11,1%)	-
Propafenona	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-
Betabloqueador	42	37 (88,1%)	5 (11,9%)	0,443
FEVE (%)		55,67±11,68	54±11,39	0,702
Diâmetro AE (mm)		47,24±5,11	44,88±5,19	0,229
Volume indexado AE (ml/m ²)		52,67±14,12	50,29±11,32	0,665
Velocidade fluxo AAE (cm/s)		29,43±8,81	35,25±13,54	0,125
Contraste espontâneo	32	29 (90,6%)	3 (9,4%)	0,262
Trombo AE	5	4 (80%)	1 (20%)	0,690
PRO-BNP pré-CVE		1195 (564–2005)	776 (649–1272)	0,607
PCR pré-CVE		0,60 (0,25–1,10)	0,71 (0,55–1,50)	0,142
INR pré-CVE		2,72 (2,50–3,29)	2,72 (2,24–2,95)	0,836
F-máxima V1 (mm)		1,15±0,50	0,85±0,47	0,118
≥1 (FAg)	35	33 (94,3%)	2 (5,7%)	
<1 (FAf)	22	16 (72,7%)	6 (27,3%)	0,036

Variáveis quantitativas descritas por média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil); variáveis categóricas descritas por frequência (percentual); *Modelos de Regressão Logística univariados e teste de Wald, $p < 0,05$. ** Teste exato de Fisher, $p < 0,05$. FAg: fibrilação atrial de ondas grossas; FAf: fibrilação atrial de ondas finas; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AVC: acidente vascular cerebral; IVP: insuficiência vascular periférica; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; AAE: apêndice atrial esquerdo; CVE: cardioversão elétrica; PCR: Proteína C reativa; INR: relação normalizada internacional.

89% dos pacientes estavam em uso de anticoagulantes e relatos de eventos tromboembólicos foram descritos em pacientes fora da faixa de anticoagulação. No estudo por Nakagawa et al.⁸ apenas 54% dos pacientes estavam sob anticoagulação plena. Já na pesquisa realizada por Yamamoto et al.,⁹ apenas aqueles com contraste espontâneo ou trombo tinham indicação de anticoagulação (75%). Todos esses estudos apresentavam diferenças percentuais quanto à

terapêutica anticoagulante entre os grupos definidos com base na amplitude de f.

Apesar da anticoagulação adequada em todos os pacientes da amostra, 56,1% exibiam contraste espontâneo significativo e 8,8% possuíam trombo no AE, evidenciando que outros mecanismos, não tratados pela anticoagulação, ainda estariam presentes aumentando o risco de tromboembolismo. Mesmo

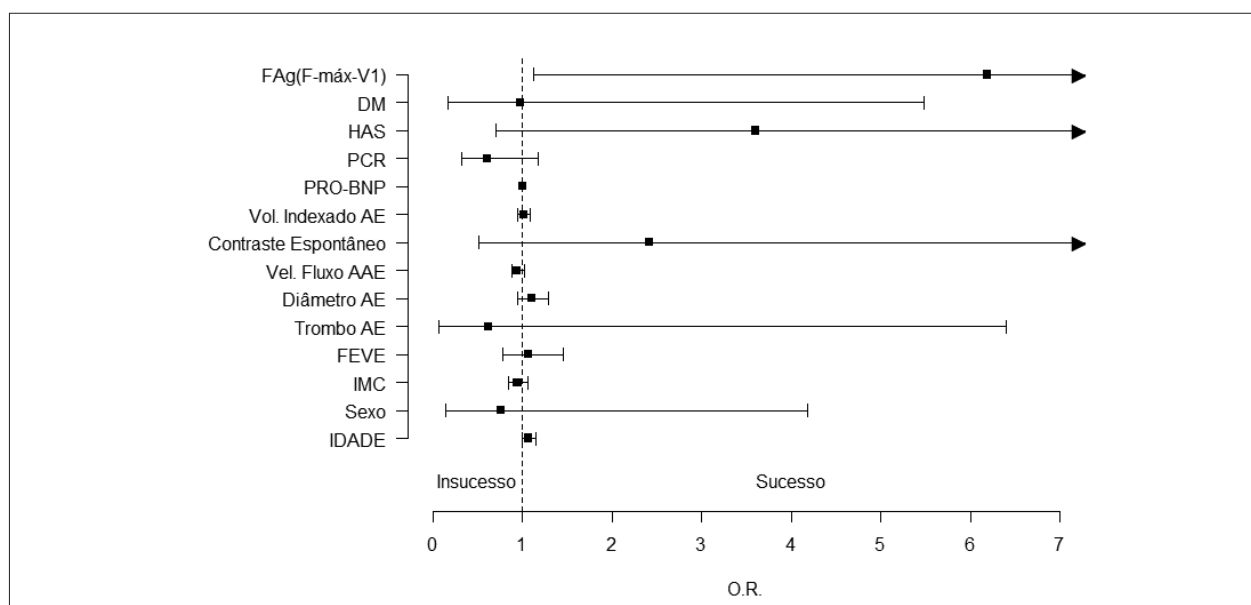


Figura 4 – Forest plot com OR e IC 95% dos parâmetros clínicos, ecocardiográficos e eletrocardiográficos relacionados ao sucesso na cardioversão elétrica (análise univariada). FAg: fibrilação atrial de ondas grossas; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AVC: acidente vascular cerebral; IVP: insuficiência vascular periférica; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; AAE: apêndice atrial esquerdo; PCR: Proteína C reativa;

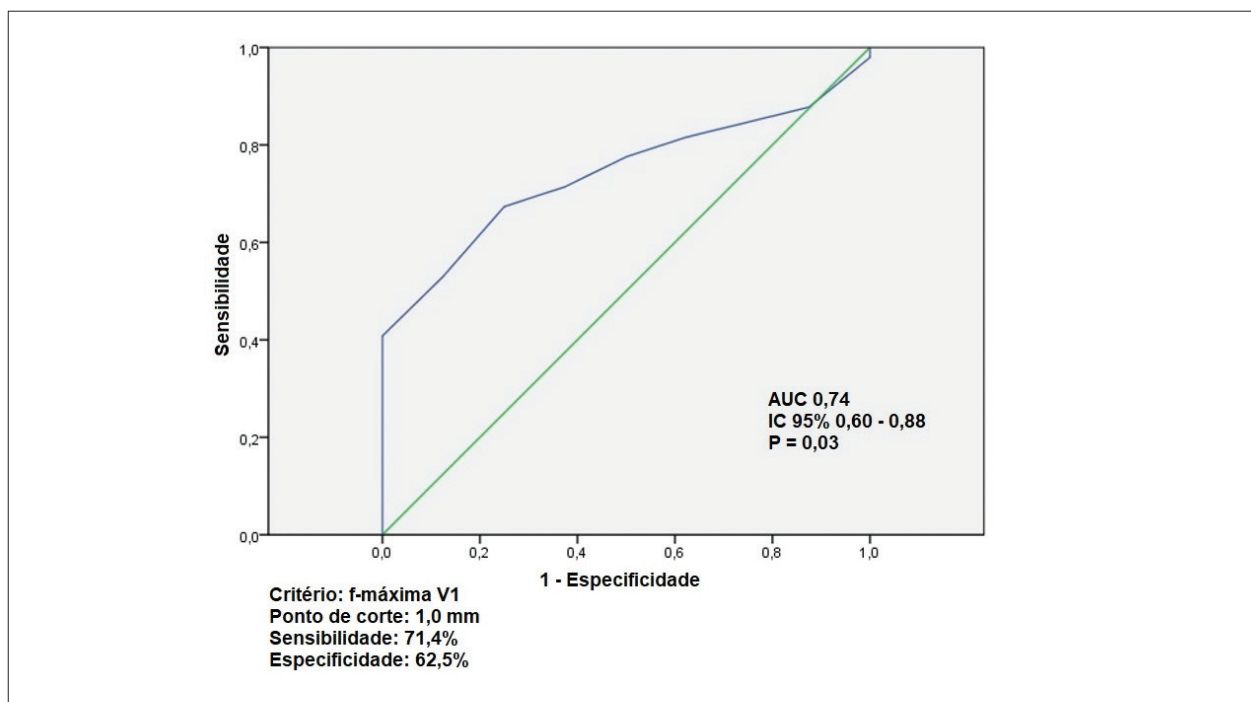


Figura 5 – Curva ROC da máxima amplitude de f em V1 como preditor de sucesso da cardioversão elétrica.

assim, não houve correlação significativa desses achados com a amplitude das ondas f, fato este também encontrado por Nakagawa et al.⁸ A presença de contraste espontâneo também não se associou à amplitude de f na análise de Yamamoto et al.,⁹ entretanto, os autores reportaram maior percentual de pacientes

com trombo no AE e eventos tromboembólicos no grupo FAf, o que pode ser explicado pela menor porcentagem de pacientes sob anticoagulação nesse grupo durante o seguimento.

Contrariando esses achados, Li et al.¹⁰ encontraram relação entre FAg e a presença de contraste espontâneo, trombo no

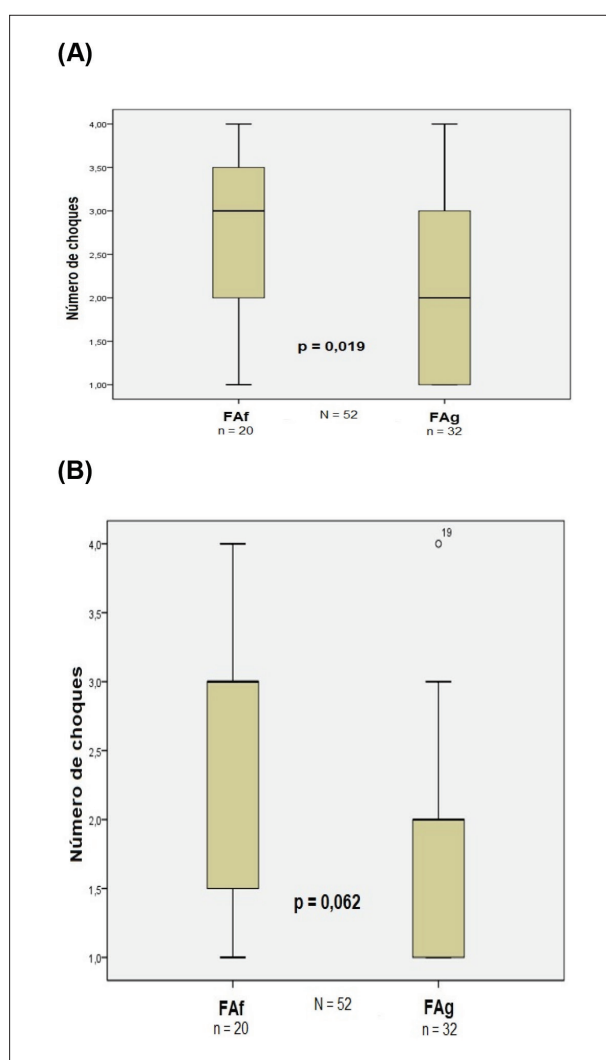


Figura 6 – Número de choques aplicados em cada grupo (A) e número de choques necessários (B) para reversão ao ritmo sinusal em ambos os grupos. FAG: fibrilação atrial de ondas grossas; FAF: fibrilação atrial de ondas finas.

AE e disfunção no AAE. Apesar de ambos os grupos serem mais uniformes em relação à terapia anticoagulante, os autores não reportaram sobre as diferenças no escore CHA₂DS₂VASc entre os grupos, o que poderia estar influenciando na variação de trombogênese entre eles. Além disso, havia uma diferença de um mês entre a realização do ECOTE e do ECG, o que pode ter contribuído com os achados. No presente estudo, pacientes com FAG e FAF apresentavam valores semelhantes para CHA₂DS₂VASc, idade, IMC e outros parâmetros clínicos. Todos estavam sob anticoagulação e o ECOTE e ECG foram realizados no mesmo momento.

Na presente amostra, não foram incluídos pacientes com estenose mitral. O motivo foi que a estase sanguínea causada pela obstrução do fluxo na valva mitral predispõe a alterações ecocardiográficas, que no caso estariam mais relacionados ao próprio fator obstrutivo do que com a amplitude das ondas f. Particularmente, portadores de estenose apresentam AE dilatados e hipertróficos, com aumento da pressão intracavitária

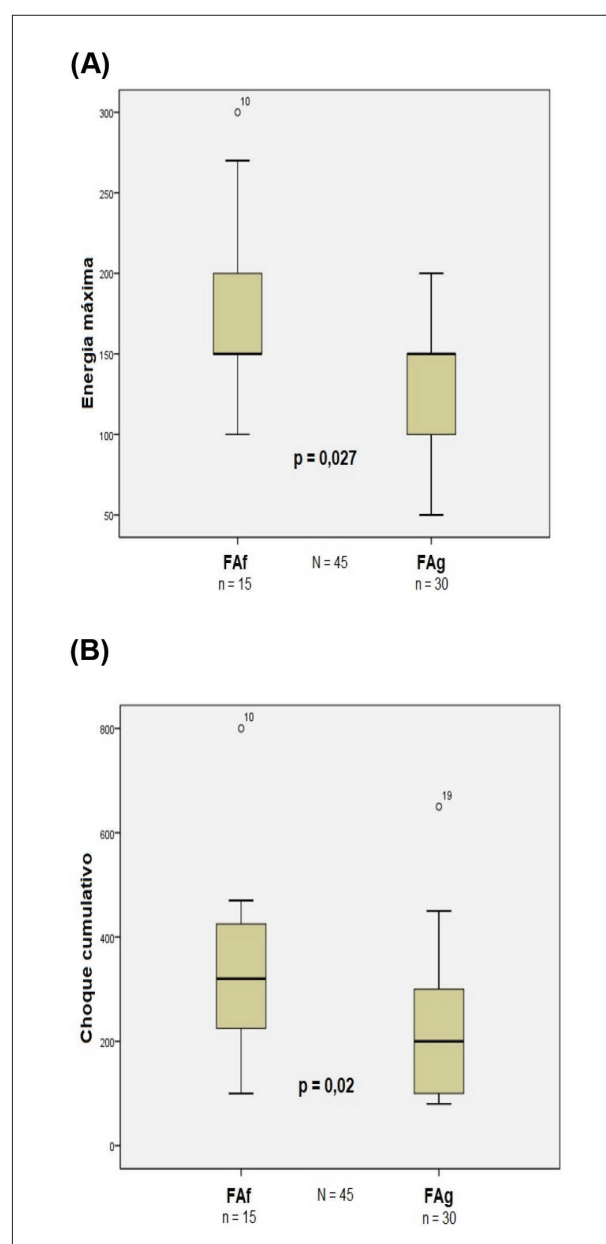


Figura 7 – Energias máxima (A) e cumulativa (B) necessárias para reversão ao ritmo sinusal em ambos os grupos. FAG: fibrilação atrial de ondas grossas; FAF: fibrilação atrial de ondas finas.

atrial. Uma vez que pacientes com estenose mitral são, na sua maioria, de etiologia reumática, apresentam idade mais jovem e menos comorbidades, apesar de maiores, os átrios são menos remodelados eletricamente gerando circuitos reentrantes maiores, que se expressam por um vetor resultante mais proeminente no ECG (FAG).¹¹⁻¹³

Quanto ao tamanho do AE, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos e esses achados estão de acordo com diversas outras publicações.^{8,10,14,15} Isso se dá pelo fato de que a dilatação atrial não traduz de maneira fidedigna o grau de remodelamento elétrico, estrutural e histológico sofrido

pelo átrio. Em ambos os grupos, os valores encontrados para diâmetro e volume atriais eram elevados o que diminuiu a influência dessa variável sobre as ondas f.

Já quanto a avaliação do AAE, observamos redução da velocidade de fluxo do AAE em ambos os grupos, porém, sem diferenças entre eles. Apesar de ser uma estrutura anexa ao AE, o AAE contribui para a atividade elétrica e mecânica atrial. Correlacionar suas alterações com a amplitude de f é um desafio uma vez que muitos fatores podem influenciar na sua performance, tais como: a morfologia, função (medida pela velocidade de fluxo ou fração de ejeção), grau de fibrose e a área do orifício de entrada.¹⁶

Li et al.¹⁰ mostraram correlação entre FAg, em pacientes com FANV, e baixa velocidade de fluxo no AAE, resultados contraditórios aos de Yamamoto et al.⁹ e Nakagawa et al.⁸ que mostraram associação com o grupo FAF. Por outro lado, Blackshear et al.,¹⁴ ao avaliarem 53 pacientes envolvidos no SPAF III, não encontraram associação entre a amplitude de f e a velocidade de fluxo no AAE, justificando o achado por discordância temporal entre o ECG e o ECOTE. No presente estudo, houve correlação temporal satisfatória entre o ECG e o ECOTE e, mesmo assim, não se demonstrou associação significativa com a amplitude de f.

Da mesma forma, as variáveis clínicas não mostraram associação com a amplitude da onda f. Os grupos continham pacientes com idades, sexo e escore CHA₂DS₂VASc semelhantes, conferindo maior homogeneidade e diminuindo a interferência sobre outras variáveis. Dado que a amplitude de f traduz informações sobre o remodelamento atrial, esperaríamos que pacientes com FAF apresentassem maiores escores CHA₂DS₂VASc, duração de FA e idades mais elevadas. Nesse contexto, o tamanho da amostra pode ter sido um fator limitante.

Dentre as comorbidades apresentadas, a hipertensão foi mais prevalente no grupo FAF (90,9% vs. 77,1%) concordando com achados de Yilmaz et al.¹⁷ e Icen et al.⁷ em pacientes com FANV. O IMC também tendeu a ser maior no grupo FAF o que pode ter sido um fator confundidor, uma vez que esta relação não foi descrita na literatura.

Em relação aos dados laboratoriais, no grupo FAF, os valores de PCR foram mais elevados, apesar de não ser estatisticamente significativos. Dado que este representa a presença de processo inflamatório e está relacionado com o risco de AVC e prognóstico em pacientes com FA, é plausível esperar-se valores mais elevados em pacientes com FAF, já que estes apresentam átrios remodelados com mais frequência em decorrência de múltiplos fatores, inclusive aqueles que geram inflamação.¹⁸ Já os níveis de PRO-BNP encontraram-se elevados em ambos os grupos. Esse achado é frequente em portadores de FA e atua como marcador de cardiopatia atrial, além de ser indicativo de maior risco de AVC e morte nessa população.¹⁹

No tocante a taxa de sucesso da CVE, esta foi de 86%, semelhante a estudos prévios.²⁰⁻²² No estudo de Zhao et al.,²⁰ apesar da presença de FAg associar-se a maiores taxas de manutenção do ritmo sinusal após 6 semanas da CVE (72% vs. 42%), não houve diferença no sucesso imediato do procedimento entre os grupos (100% FAg vs. 94% FAF). Dados sobre doença valvar mitral, entretanto, não foram mencionados e isso justificaria a recorrência precoce da FA após CVE.^{23,24} Já no presente estudo,

a presença de FAg foi fator preditor independente para reversão imediata ao ritmo sinusal. Além de maiores taxas de sucesso da CVE, a presença de FAg resultou na necessidade de menor número de choques, assim como menor energia máxima e cumulativa comparada com a FAF. Isso é relevante na prática clínica pois contribui como mais um fator para a decisão de indicação ou não da CVE em pacientes com FA persistente.

É possível que a FAg esteja relacionada a presença de mais músculo viável nos átrios que acomodam circuitos de reentrada mais organizados, facilitando a anulação das frentes de onda por meio da cardioversão. A idade, o tipo de arritmia e duração da FA, fatores que influenciam nas taxas de sucesso da CVE,²⁵ não influenciaram no poder discriminatório da amplitude das ondas f por não diferirem entre os grupos formados.

Quanto à derivação analisada, escolhemos V1 por ser a que mais expressa alterações nos átrios devido à proximidade, por apresentar valores mais elevados da amplitude de f facilitando a medição, e por ter sido derivação aplicada pela maioria dos estudos publicados no tópico desde 1966.

Quanto ao ponto de corte utilizado para classificar a FA, optamos pelo valor de 1,0 mm baseado no fato de que não há diferença significativa entre os achados quando se utiliza o valor de 0,5mm e 1mm, conforme demonstrado por Peter et al.,⁵ e o valor mais alto facilita sua mensuração. A utilização de pontos de corte menores implica na utilização de técnicas mais acuradas de medição e mais erros de aferição, sendo poucos os ganhos em sensibilidade e especificidade.

A utilização de fármacos antiarrítmicos como pré-tratamento antes da CVE foi permitida para melhor estabilização da atividade elétrica atrial e como prevenção de recorrência precoce da arritmia.²⁴ O fato de a quase totalidade ter usado amiodarona diminui as interferências entre os grupos no resultado da CVE. Além disso, Nault et al.²⁶ demonstraram não haver influência de antiarrítmicos como amiodarona na amplitude de f.

É possível que o tamanho pequeno da amostra possa ter influenciado nos resultados, particularmente quanto à associação entre parâmetros ecocardiográficos e a amplitude de f. Estudos com maior número de pacientes são necessários para firmar essas relações.

Conclusões

A amplitude de f não se associou a alterações clínicas e ecocardiográficas que sinalizam maior risco de tromboembolismo. Onda f máxima $\geq 1,0$ mm medida na derivação V1 associou-se a maior chance de sucesso na reversão ao ritmo sinusal por meio da CVE em pacientes com FANV persistente. Maior número de choques e energia foram necessários para reversão ao ritmo sinusal em pacientes com FAF comparados com FAg.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Campelo RT, Armaganijan L, Moreira DAR; Obtenção de dados: Campelo RT, Scheffer MK; Análise e interpretação dos dados: Campelo RT, Armaganijan L, Moreira DAR, Scheffer MK; Análise estatística: Campelo RT, França JID; Redação do manuscrito:

Campelo RT, Armaganijan L, Moreira DAR, Carvalho GD; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Campelo RT, Armaganijan L, Moreira DAR, Carvalho GD.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Renan Teixeira Campelo pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia sob o número de protocolo CAEE: 09597319.2.0000.5462/número do parecer: 3.244.400. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Thurmman M, Janney JG Jr. The Diagnostic Importance of Fibrillatory Wave Size. *Circulation*. 1962;25:991-4. doi: 10.1161/01.cir.25.6.991.
2. Aravanis C, Toutouzas P, Michaelides G. Diagnostic Significance of Atrial Fibrillatory Waves. *Angiology*. 1966;17(8):515-24. doi: 10.1177/000331976601700801.
3. Sörnmo L, Alcaraz R, Laguna P, Rieta JJ. Characterization of f Waves. In: Sörnmo L. (editors) *Atrial Fibrillation from an Engineering Perspective*. Series in BioEngineering. Berlin: Springer; 2018, p.221-79.
4. Bollmann A, Binias KH, Sonne K, Grothues F, Esperer HD, Nikutta P, et al. Electrocardiographic Characteristics in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation and their Relation to Echocardiographic Parameters. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(10):1507-13. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.01507.x.
5. Peter RH, Morris JJ Jr, McIntosh HD. Relationship of Fibrillatory Waves and P Waves in the Electrocardiogram. *Circulation*. 1966;33(4):599-606. doi: 10.1161/01.cir.33.4.599.
6. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):921-64. doi: 10.1016/j.echo.2013.07.009.
7. İçen YK, Koca H, Sümbül HE, Yıldırım A, Koca F, Yıldırım A, et al. Relationship between Coarse F Waves and Thromboembolic Events in Patients with Permanent Atrial Fibrillation. *J Arrhythm*. 2020;36(6):1025-31. doi: 10.1002/joa.12430.
8. Nakagawa K, Hirai T, Shinokawa N, Uchiyama Y, Kameyama T, Takashima S, et al. Relation of Fibrillatory Wave Amplitude with Hemostatic Abnormality and Left Atrial Appendage Dysfunction in Patients with Chronic Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Jpn Circ J*. 2001;65(5):375-80. doi: 10.1253/jcj.65.375.
9. Yamamoto S, Suwa M, Ito T, Murakami S, Umeda T, Tokaji Y, et al. Comparison of Frequency of Thromboembolic Events and Echocardiographic Findings in Patients with Chronic Nonvalvular atrial Fibrillation and Coarse Versus Fine Electrocardiographic Fibrillatory Waves. *Am J Cardiol*. 2005;96(3):408-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.087.
10. Li YH, Hwang JJ, Tseng YZ, Kuan P, Lien WP. Clinical Significance of Fibrillatory Wave Amplitude. A Clue to Left Atrial Appendage Function in Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Chest*. 1995;108(2):359-63. doi: 10.1378/chest.108.2.359.
11. Mutlu B, Karabulut M, Eroglu E, Tigen K, Bayrak F, Fotbolcu H, et al. Fibrillatory Wave Amplitude as a Marker of Left Atrial and Left Atrial Appendage Function, and a Predictor of Thromboembolic Risk in Patients with Rheumatic Mitral Stenosis. *Int J Cardiol*. 2003;91(2-3):179-86. doi: 10.1016/s0167-5273(03)00024-x.
12. Daniel WG, Nellessen U, Schröder E, Nonnast-Daniel B, Bednarski P, Nikutta P, et al. Left Atrial Spontaneous Echo Contrast in Mitral Valve Disease: an Indicator for an Increased Thromboembolic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(6):1204-11. doi: 10.1016/0735-1097(88)90283-5.
13. Pourafkari L, Baghbani-Oskouei A, Aslanabadi N, Tajlil A, Ghaffari S, Sadigh AM, et al. Fine Versus Coarse Atrial Fibrillation in Rheumatic Mitral Stenosis: The Impact of Aging and the Clinical Significance. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(4):e12540. doi: 10.1111/anec.12540.
14. Blackshear JL, Safford RE, Pearce LA. F-amplitude, Left Atrial Appendage Velocity, and Thromboembolic Risk in Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Clin Cardiol*. 1996;19(4):309-13. doi: 10.1002/clc.4960190406.
15. Morganroth J, Horowitz LN, Josephson ME, Kastor JA. Relationship of Atrial Fibrillatory Wave Amplitude to Left Atrial Size and Etiology of Heart Disease. An Old Generalization Re-examined. *Am Heart J*. 1979;97(2):184-6. doi: 10.1016/0002-8703(79)90354-5.
16. Kamp O, Verhorst PM, Welling RC, Visser CA. Importance of Left Atrial Appendage Flow as a Predictor of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 1999;20(13):979-85. doi: 10.1053/euhj.1998.1453.
17. Yilmaz MB, Guray Y, Guray U, Cay S, Caldır V, Biyikoglu SF, et al. Fine vs. Coarse Atrial Fibrillation: Which One is More Risky? *Cardiology*. 2007;107(3):193-6. doi: 10.1159/000095416.
18. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive Protein and Soluble CD40 Ligand as Indices of Inflammation and Platelet Activation in 880 Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Relationship to Stroke Risk Factors, Stroke Risk Stratification Schema, and Prognosis. *Stroke*. 2007;38(4):1229-37. doi: 10.1161/01.STR.0000260090.90508.3e.
19. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, et al. N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide for Risk Assessment in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2274-84. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.082.
20. Zhao TX, Martin CA, Cooper JP, Gajendragadkar PR. Coarse Fibrillatory Waves in Atrial Fibrillation Predict Success of Electrical Cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(4):e12528. doi: 10.1111/anec.12528.
21. Lankveld T, de Vos CB, Limantoro I, Zeemering S, Dudink E, Crijns HJ, et al. Systematic Analysis of ECG Predictors of Sinus Rhythm Maintenance After Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(5):1020-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.01.004.
22. Alcaraz R, Hornero F, Rieta JJ. Noninvasive Time and Frequency Predictors of Long-standing Atrial Fibrillation Early Recurrence After Electrical Cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(10):1241-50. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03125.x.

23. Raitt MH, Volgman AS, Zoble RG, Charbonneau L, Padder FA, O'Hara GE, et al. Prediction of the Recurrence of Atrial Fibrillation After Cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am Heart J*. 2006;151(2):390-6. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.019.
24. Van Noord T, Van Gelder IC, Crijns HJ. How to Enhance Acute Outcome of Electrical Cardioversion by Drug Therapy: Importance of Immediate Reinitiation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(8):822-5. doi: 10.1046/j.1540-8167.2002.00822.x.
25. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of Uneventful Cardioversion and Maintenance of Sinus Rhythm from Direct-current Electrical Cardioversion of Chronic Atrial Fibrillation and Flutter. *Am J Cardiol*. 1991;68(1):41-6. doi: 10.1016/0002-9149(91)90707-r.
26. Nault I, Lellouche N, Matsuo S, Knecht S, Wright M, Lim KT, et al. Clinical Value of Fibrillatory Wave Amplitude on Surface ECG in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;26(1):11-9. doi: 10.1007/s10840-009-9398-3.



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

Amplitude da Onda Fibrilar: Devemos Usá-La Rotineiramente na Prática Clínica?

Fibrillatory Wave Amplitude: Should We Use It Routinely in Clinical Practice?

Andre Assis L. Carmo¹ 

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

Minieditorial referente ao artigo: Amplitude das Ondas F como Preditor de Tromboembolismo e de Sucesso da Cardioversão Elétrica em Pacientes com Fibrilação Atrial Persistente

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais prevalente em todo o mundo e está associada a um aumento da morbidade e mortalidade em diferentes cenários clínicos, mesmo para pacientes com anticoagulação ideal e tratamento de controle do ritmo.^{1,2} Embora estudos anteriores não tenham mostrado o benefício da estratégia de controle do ritmo em comparação com o controle da frequência,^{3,4} dados recentes sugerem que as estratégias atuais de controle do ritmo, além do controle dos sintomas, podem melhorar os desfechos clínicos duros, incluindo mortalidade e acidente vascular cerebral.^{5,6}

A estratégia de controle do ritmo refere-se às tentativas de restaurar ou manter o ritmo sinusal e inclui drogas antiarrítmicas, cardioversão elétrica e ablação de fibrilação atrial.⁷ Apesar da melhora progressiva nas estratégias de controle do ritmo ao longo dos anos, uma quantidade substancial de falhas na manutenção do ritmo sinusal,⁸ principalmente em pacientes com formas persistentes de FA, ressalta a importância de selecionar adequadamente os pacientes para estratégias de controle do ritmo.

Existem fatores bem conhecidos associados ao aumento do risco de recorrência de FA após a cardioversão, como idade avançada, sexo feminino, cardioversão prévia, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal, cardiopatia estrutural, maior índice de volume atrial esquerdo e insuficiência cardíaca.¹ No entanto, considerando o impacto da FA sobre os pacientes e a economia da saúde, os esforços contínuos para melhorar a seleção do paciente para o controle do ritmo continuam sendo fundamentais no manejo da FA.

Nestes Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Campelo et al.⁹ exploram a amplitude da onda fibrilatória como um preditor de cardioversão elétrica bem-sucedida e sua associação com múltiplos marcadores de eventos tromboembólicos aumentados. Avaliaram retrospectivamente 57 pacientes submetidos à cardioversão elétrica. A onda fibrilatória foi classificada de acordo com a amplitude na derivação V1. Onda fibrilatória $\geq 0,1$ mV foi usada para definir FA de onda fibrilatória grossa.

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Frequência Cardíaca; Terapia por Estimulação Elétrica.

Correspondência: André Carmo •

Av. Beta Viana, 110. CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG - Brasil
E-mail: assiscarmo@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220680>

A onda fibrilatória grossa não foi associada à presença de trombo atrial esquerdo nem ao contraste ecográfico espontâneo. A duração da FA, o volume do átrio esquerdo e a velocidade do fluxo do átrio esquerdo foram semelhantes em ambos os grupos.

Entretanto, o principal achado deste estudo foi a associação da amplitude da onda fibrilatória com o sucesso da cardioversão elétrica. A cardioversão elétrica foi realizada com aumento progressivo de energia, e o sucesso agudo foi definido se o ritmo sinusal foi mantido uma hora após o procedimento. Embora semelhante a muitos estudos, essa definição dificulta a obtenção de conclusões amplas sobre questões fisiopatológicas ou clínicas, uma vez que a recorrência imediata e a ausência de reversão ao ritmo sinusal provavelmente têm significados muito diferentes.

Na população de Campelo et al.,⁹ a onda fibrilatória grossa foi associada ao sucesso agudo da cardioversão (94,3% vs. 72,7%, $p=0,036$; OR 6,17; IC 95% 1,21-34,5). Além disso, as energias máxima e cumulativa foram maiores no grupo FA fina. Esses achados estão intimamente relacionados a outros estudos que mostram uma associação da FA fina ao aumento da prevalência de fibrose atrial esquerda,^{10,11} uma vez que a fibrose atrial deve ser um importante marcador de má resposta às terapias de controle do ritmo.

No que diz respeito à ablação de FA por cateter, a ferramenta mais eficaz para controle de ritmo,^{12,13} há estudos conflitantes correlacionando a amplitude da onda p fibrilatória ao sucesso da ablação da FA. Em 2009, Nault et al.¹⁴ avaliaram a associação da amplitude da onda fibrilatória com variáveis clínicas, ecocardiográficas e recorrência de FA em 90 pacientes submetidos à ablação de FA. Foi observada associação entre amplitude da onda F e recorrência de FA. Quarenta e três por cento dos pacientes com amplitude média da onda f $< 0,05$ mV na derivação V1 tiveram recorrência de FA em comparação com 12% daqueles com onda F $\geq 0,05$ mV ($p = 0,004$).

Mais recentemente, Squara et al.¹⁰ avaliaram a associação da amplitude da onda fibrilatória com a extensão das áreas de baixa voltagem em 29 pacientes submetidos à ablação por cateter para FA. A amplitude da onda fibrilatória correlacionou-se inversamente com a extensão das áreas de baixa voltagem do endocárdio atrial esquerdo. No entanto, a amplitude da onda fibrilatória não predispsse a recorrência da FA após um seguimento de $23,3 \pm 9,8$ meses.

No contexto da cardioversão elétrica da FA, Zhao et al.¹⁵ avaliaram 94 pacientes estratificados pela amplitude da onda fibrilatória e determinaram as taxas de sucesso agudo (4 h após cardioversão) e médio prazo (6 semanas

após cardioversão). Não houve diferença na taxa de sucesso agudo, energia máxima utilizada ou o número de choques necessários. Em 6 semanas, no grupo de onda fibrilatória grossa, 75% dos pacientes mantiveram SR vs. 40% no grupo de onda fibrilatória fina ($p = 0,006$). Apesar da diferença nas taxas de sucesso agudo, ambos os estudos mostram que as ondas fibrilatórias podem ter um papel na previsão de sucesso agudo ou de médio prazo na estratégia de controle do ritmo.

Resumindo, Campelo et al.⁹ fornecem mais evidências na amplitude da onda fibrilatória utilizada como marcador de melhor resposta na estratégia de controle do ritmo da FA. Mesmo com estudos conflitantes nesse cenário, há evidências substanciais de que a onda fibrilatória fina está associada à extensão da fibrose atrial e pode levar a resultados piores nas terapias de controle do ritmo. No entanto, mais estudos com um número maior de pacientes e avaliação de diferentes estratégias para controle do ritmo são necessários para serem utilizados rotineiramente na prática clínica.

Referências

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
3. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
4. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40. doi: 10.1056/NEJMoa021375.
5. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
6. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
7. Kim D, Yang PS, You SC, Sung JH, Jang E, Yu HT, et al. Treatment Timing and the Effects of Rhythm Control Strategy in Patients with Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *BMJ*. 2021;373:n991. doi: 10.1136/bmj.n991.
8. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, et al. Ablation versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation*. 2021;143(14):1377-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991.
9. Campelo RT, Armaganijan L, Moreira DAR, MK Scheffer, Carvalho GD, França JID. F Wave Amplitude as a Predictor of Thromboembolism and Success of Electrical Cardioversion in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(5):778-788.
10. Squara F, Scarlatti D, Bun SS, Mocerì P, Ferrari E, Meste O, et al. Fibrillatory Wave Amplitude Evolution during Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Implications for Atrial Substrate and Fibrillation Complexity Assessment. *J Clin Med*. 2022;11(15):4519. doi: 10.3390/jcm11154519.
11. Park J, Lee C, Leshem E, Blau I, Kim S, Lee JM, et al. Early Differentiation of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation Using the Characteristics of Fibrillatory Waves in Surface ECG Multi-Leads. *Sci Rep*. 2019;9(1):2746. doi: 10.1038/s41598-019-38928-6.
12. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation: The A4 Study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582.
13. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): A Randomized Trial. *JAMA*. 2014;311(7):692-700. doi: 10.1001/jama.2014.467.
14. Nault I, Lellouche N, Matsuo S, Knecht S, Wright M, Lim KT, et al. Clinical Value of Fibrillatory Wave Amplitude on Surface ECG in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;26(1):11-9. doi: 10.1007/s10840-009-9398-3.
15. Zhao TX, Martin CA, Cooper JP, Gajendragadkar PR. Coarse Fibrillatory Waves in Atrial Fibrillation Predict Success of Electrical Cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(4):e12528. doi: 10.1111/anec.12528.



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

O Eletrocardiograma na População Pediátrica no Século XXI. Como Continuar Evoluindo após 135 Anos de História da Descoberta do Método

The Electrocardiogram in the Pediatric Population in the 21st Century. How to Keep Evolving after 135 Years of the Method Discovery History

Rogério Braga Andalaft^{1,2} 

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Eletrofisiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação Eletrocardiográfica de Recém-Nascidos Normais na Primeira Semana de Vida – Estudo Observacional

O conhecimento do eletrocardiograma permanece em constante evolução na prática médica. As novas interfaces de correlação do eletrocardiograma com as imagens cardíacas e alterações funcionais do coração propiciam o aumento da aplicabilidade do método. Entretanto, em crianças e adolescentes, a constante mudança gerada pelo desenvolvimento corporal e funcional destes jovens, muitas vezes geram dúvidas na interpretação dos traçados eletrocardiográficos mesmo nos profissionais mais experientes. Recentemente, dados importantes sobre a interpretação do eletrocardiograma (ECG) foram amplamente revisados nas IV Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos publicada em 2022.¹

Mas qual é o papel do eletrocardiograma, em especial aplicado à pediatria, no século XXI? O que é normal para a criança? Qual é a prevalência das alterações do eletrocardiograma em assintomáticos?

Um estudo nacional utilizando o sistema de tele ECG na população pediátrica de 0 a 10 anos assintomáticos evidencia a presença de alterações eletrocardiográficas com possibilidade de repercussão clínica. Foram avaliadas 3.139 crianças entre 0 e 10 anos assintomáticas e observamos a presença de bloqueios atrioventriculares em 0,41% e 0,44% de síndrome de pré-excitação ventricular. O intervalo QTC prolongado foi observado em 0,35% da população da população estudada.² Durante o Congresso Europeu de Cardiologia em 2022 Fuziy et al. apresentaram dados de mais de 11.000 adolescentes assintomáticos traçando o perfil eletrocardiográfico destes jovens. Foi observado 0,5% de arritmias cardíacas sendo em sua maioria arritmias de origem atrial. Alterações eletrocardiográficas com risco de arritmias graves foram 0,13% de pré-excitação ventricular e alterações de repolarização incluindo QT prolongado em 1,8% da população.³

O ECG também é fundamental durante a avaliação de emergência da criança nas unidades de pronto atendimento. Nestes casos a identificação correta de um traçado pode permitir o tratamento adequado e melhores resultados terapêuticos.⁴ Em nosso meio, a Diretriz Brasileira de Arritmias Cardíacas em Crianças e Cardiopatias Congênitas fornece um guia fundamental para abordagem dos distúrbios do ritmo nesta população.⁵

Dados da tabela de Davignon, principalmente sobre a FC média para cada faixa etária, podem estar certamente superestimados devido às técnicas de fixação dos eletrodos, choro, estresse de outra origem ou condições clínicas adversas que possam motivar a realização do ECG. A utilização da tabela de Davignon como referência dos ECG normais de crianças é baseada em levantamento de 2.141 crianças brancas sem alterações sintomáticas ou estruturais realizado na cidade de Quebec, no Canadá, publicado em 1979. Assim, traçar parâmetros de normalidade em crianças de outras etnias e fruto de miscigenação, podem evidenciar diferenças em relação aos relatos iniciais de Davignon.

A avaliação eletrocardiográfica de rotina assim como o teste da saturação em neonatos poderia ser utilizada de rotina nos primeiros meses de vida com o intuito de detectar precocemente alterações eletrocardiográficas envolvidas na síndrome de morte súbita no leito.

O uso de dispositivos (relógios e celulares) para detectar alterações do ritmo cardíaco nestes jovens também vem ganhando volume na produção científica mundial e podem ser aplicados à diferentes faixas etárias, incluindo neonatos. As alterações de ritmo baseados na análise do complexo QRS, mas não na onda P, não apresentam diferenças em relação ao ECG para análise de ritmo com uma factibilidade de realização de mais de 94%.⁶ As diferentes modalidades diagnósticas que utilizam o ECG como base (Holter, teste ergométrico, monitor de eventos, teste de inclinação e estudo eletrofisiológico, por exemplo) estão em constante ampliação de indicações na população pediátrica e nas cardiopatias congênitas.^{7,8}

Apesar da extrema importância da abordagem clínica pura, esta muitas vezes não permite ao médico descartar alterações fenotípicas elétricas que podem resultar em eventos cardiovasculares na infância e adolescência.⁹ Realizar um ECG como rotina na prática médica permite identificar precocemente grande parte das canalopatias e também

Palavras-chave

Eletrocardiograma; Pediatria; Crianças; Arritmias.

Correspondência: Rogério Braga Andalaft •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Eletrofisiologia – Av. Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-909, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: rogeriobandalauft@gmail.com, andalaft@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220715>

descartar alterações que podem se agravar durante a prática esportiva, e atividades adrenérgicas que podem colocar a vida destes indivíduos em risco. O ECG é um método de triagem de baixo custo e ainda permite a profilaxia de eventos súbitos, partindo do diagnóstico precoce, o que tem um forte impacto sobre a saúde de uma família ou uma comunidade.

Neste século, a utilização dos sistemas de telemedicina propicia o levantamento de grande número de exames em curto período e um retrato fidedigno dos padrões eletrocardiográficos normais e da densidade de alterações eletrocardiográficas assintomáticas na população pediátrica. O ECG, sem sombra de dúvida, é o método ideal de triagem em jovens para detecção de anormalidades elétricas e algumas alterações estruturais, pois possui rápida exequibilidade, baixo custo, amplo conhecimento técnico divulgado, e acessibilidade nos diversos pontos de

nosso país. Ainda, o acesso a centros especializados em laudos eletrocardiográficos poderá detectar por meio da telemedicina alterações precoces em neonatos e lactentes, assim como condições de risco na avaliação pré-prática esportiva. Em um país de dimensões continentais onde 65% dos municípios de acesso mais remotos estão nas regiões norte e centro oeste do país, a telemedicina representa o encurtamento de distância e principalmente a possibilidade de diagnósticos mais precoces e ajustes terapêuticos mais adequados particularmente no que se refere as canalopatias na população pediátrica.

Frente ao exposto podemos concluir que após mais de 100 anos de existência o eletrocardiograma ainda não atingiu seu ápice, vem se expandindo em indicações e usos, mudando sua forma de análise e ampliando seu uso em populações específicas.

Referências

1. Samesima N, God EG, Kruse JCL, Leal MG, França FFAC, Pinho C, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022. Arq Bras Cardiol. 2022. Epub ahead of print. doi: 10.36660/abc.20220623.
2. Andalaft R, Cerutti VB, Lervolino RL, Ragognete RG, Felicioni SP, Almeida C, Nogueira MF, Moreira DAR, França FFA. Diagnósticos de ECG na população pediátrica com o uso de um sistema de tele ECG. Arq Bras Cardiol. 2011. v.97. p.51 - 51.
3. Nogueira MF, Andalaft RB, Berbert GH. Electrocardiographic Profile of Asymptomatic Adolescents by the TELE ECG System in Brazil: Analysis of 11058 Patients. 2022; ESC. Epub ahead of print.
4. Guimarães HP, Andalaft RB, Carvalho P, Costa FA, Correa DC, Caldeira P, et al. Suporte Avançado de Vida em Pediatria Manual do Profissional. Chicago: American Heart Association; 2017.
5. Magalhães LP, Guimarães I, Melo SL, Mateo E, Andalaft RB, Xavier L, et al. Diretriz de Arritmias Cardíacas em Crianças e Cardiopatias Congênitas SOBRAC E DCC - CP. Arq Bras Cardiol. 2016;107(1):1-58. doi: 10.5935/abc.20160103.
6. Kobel M, Kalden P, Michaelis A, Markel F, Mensch S, Weidenbach M, et al. Accuracy of the Apple Watch iECG in Children With and Without Congenital Heart Disease. Pediatr Cardiol. 2022;43(1):191-6. doi: 10.1007/s00246-021-02715-w.
7. Andalaft R. Utilização dos Métodos não Invasivos em Diagnósticos das Arritmias na Infância. Relampa. 2012;25(1):20-31.
8. França FFAC, Andalaft R. Eletrocardiologia: Eletrocardiograma de Repouso e Ambulatorial. In: Timerman A, Bertolami M, Ferreira JFM, editors. Manual de Cardiologia. São Paulo: Atheneu; 2012.
9. Andalaft R. Arritmias na Infância. In: Timerman A, Sousa A, editors. Condutas Terapêuticas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. 2nd ed. São Paulo: Atheneu; 2014.



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

Raciocínio Clínico em Cardiologia: Passado, Presente e Futuro

Clinical Reasoning in Cardiology: Past, Present and Future

Evandro Tinoco Mesquita,^{1,2} Mayara Gabriele Toledo,² Rodrigo da Silva Garcia Prieto,² Amanda Cunha Soares,^{3,4} Eduardo Thadeu de Oliveira Correia²

Complexo Hospitalar de Niterói,¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense – Hospital Universitário Antônio Pedro,² Niterói, RJ – Brasil

Unigranrio,³ Duque de Caxias, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense – Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares,⁴ Niterói, RJ – Brasil

Resumo

O raciocínio clínico nasceu 2500 anos atrás com Hipócrates, tendo evoluído ao longo dos séculos, e se tornado uma mistura de arte e ciência. Várias personalidades ao longo da história contribuíram para melhorar a acurácia diagnóstica. Contudo, o erro diagnóstico é ainda comum e causa um grande impacto nos sistemas de saúde. Para lidar com esse desafio, vários modelos de raciocínio clínico surgiram para sistematizar o processo de pensamento clínico. Este artigo descreve a história do raciocínio clínico e os métodos atuais de raciocínio diagnóstico, propõe um novo modelo de raciocínio clínico chamado Raciocínio Integrativo, e traz perspectivas sobre o futuro do raciocínio clínico.

Introdução

O diagnóstico clínico nasceu há 2500 anos com Hipócrates, tendo evoluído ao longo dos séculos, e se tornado uma mistura de arte e ciência. Muitas personalidades ao longo da história da medicina contribuíram para a melhoria da acurácia diagnóstica. Contudo, o erro diagnóstico ainda é muito comum, com estudos prévios com pacientes em tratamento ambulatorial nos EUA mostrando uma prevalência de 5% de erros.^{1,2} Um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostrou que cerca de 138 milhões de pessoas são afetadas por erros médicos todo ano, dos quais 2,6 milhões perderam suas vidas.³

Sabe-se que a capacidade diagnóstica diferencial e a acurácia diagnóstica tendem a melhorar com a experiência clínica.⁴ Estudos recentes, no entanto, mostram que é difícil para os médicos tomarem decisões assertivas. Esse fenômeno é agravado pelo fato de que o raciocínio

clínico e os processos cognitivos envolvidos na tomada de decisão pelo médico não são bem abordados nos currículos das faculdades de medicina.⁴ Médicos mais experientes normalmente necessitarão de menos dados para alcançar a mesma conclusão que profissionais menos experientes ou em treinamento.⁴

Ensinar raciocínio clínico é desafiador, pelo fato de ser subjetivo e requerer múltiplas habilidades (p.ex., avaliação da história do paciente, exame físico, solicitação de exames complementares adequados, e análise de diagnósticos diferenciais).⁵ Em cardiologia, o desafio é ainda maior, dada a sobreposição de sintomas de diferentes doenças cardiovasculares.⁵ Recentemente, muitos autores sugeriram ferramentas para sistematizar o processo do pensamento clínico, reduzir erros diagnósticos, e facilitar o ensino a estudantes de graduação e médicos menos experientes.⁶ Contudo, revisões que abordam de maneira abrangente o raciocínio clínico em cardiologia são escassas. Assim, este artigo descreve a história do raciocínio clínico e os métodos atuais de raciocínio diagnóstico, e propõe um novo modelo de raciocínio clínico chamado Raciocínio Integrativo, e traz perspectivas sobre o futuro do raciocínio clínico.

Passado

O raciocínio clínico é o processo mental utilizado pelos médicos para gerar hipóteses diagnósticas para uma doença. Tem um papel importante na capacidade médica em formular e testar hipóteses diagnósticas, resolver problemas, e tomar decisões assertivas.⁷ Assim, o raciocínio clínico é considerado o centro da competência médica e uma parte integral da prática clínica, combinado com experiências acumuladas ao longo da carreira.⁸ Portanto, o raciocínio clínico é um processo contínuo, não linear, extremamente complexo que requer processos cognitivos, aquisição de conhecimentos teóricos e práticos, capacidade de resolução de problemas, e metacognição.⁹

Historicamente, o diagnóstico clínico surgiu com Hipócrates (há 2380 anos, em 370 a.c.). Muitos médicos deram importantes contribuições ao longo da história, com a descoberta de doenças e seus processos fisiopatológicos, e desenvolvimento de tecnologias para aprimorar o exame físico.¹⁰ Particularmente para as doenças cardíacas, os desenhos de Andreas Vesalius e a descrição da circulação sanguínea e da fisiologia cardíaca por William Harvey foram os primeiros passos para a fundação da cardiologia moderna.¹¹⁻¹⁴ Anos depois, Giovanni Battista publicou seu

Palavras-chave

Erros de Diagnóstico; Cardiologia; Sistema Cardiovascular; História da Medicina.

Correspondência: Rodrigo da Silva Garcia Prieto •

Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antônio Pedro – Avenida Marquês do Paraná, 303. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: rodrigoprieto@id.uff.br, rodrigosprieto@gmail.com

Artigo recebido em 02/01/2022, revisado em 04/04/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220002>

Artigo de Revisão

grande trabalho: “*De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis*” (“Dos sítios e causas de doenças, por autópsia”), pelo qual foi marcado como fundador da anatomia patológica, o que permitiu a associação de autópsias com o estado clínico do paciente.^{15,16}

A escola francesa foi outro grande contribuidor para o nascimento da cardiologia moderna. Corvisart deu sua contribuição importante com a valorização de uma anamnese à beira do leito e exame físico detalhados.¹⁷ Além disso, Corvisart reintroduziu e aperfeiçoou o método de percussão torácica no diagnóstico clínico, traduzindo o manuscrito de Leopold von Auenbrugger “*Inventum Novum*” do latim para o francês.¹⁷ Tal fato levou ao seu reconhecimento como o fundador da cardiologia clínica. Ainda da escola francesa, René Théophile Hyacinthe Laennec inventou o estetoscópio, instrumento indispensável para se realizar um exame físico completo, capaz de trazer pontos chave ao processo cognitivo de formulação do diagnóstico.¹⁸ Laennec inventou e descreveu vários termos utilizados até hoje, tais como “murmúrio vesicular”, “som bronquial”, “crepitações”, “ronco”, “pectoriloquia”, “atrito pleural”.¹⁹ Outro membro da escola francesa, Marie-François-Xavier Bichat, descobriu a independência do coração em relação ao cérebro, o primeiro passo para se compreender o sistema de condução cardíaca.^{20,21}

Passando para a escola germânica, Rudolf Ludwig Karl Virchow e William Osler devem ser reconhecidos por sua importância na construção do pensamento médico no diagnóstico de doenças cardiovasculares. Virchow cunhou termos que são usados ainda hoje, como trombose, embolia, agenesia, cromatina, parênquima, mielina, leucocitose, leucemia, endarterite, amiloide, degeneração, e osteoide, além de descrever o mecanismo de formação de trombos nos vasos sanguíneos, conhecido como tríade de Virchow.^{22,23} Osler destacou a importância da relação médico-paciente, da observação, e do rigor científico, e de avaliar o paciente e seus sintomas em detalhes, descrevendo cada alteração no exame físico.²⁴ Outra grande contribuição de seu trabalho foi a criação da residência médica, em defesa da educação médica continuada.²⁵ Osler também criou o a “Regra de Osler”, em que cada paciente deve receber apenas um diagnóstico que explique sua doença. Essa regra foi seguida até o século vinte, quando os pacientes apresentavam uma baixa expectativa de vida e por isso morriam antes de desenvolverem várias comorbidades.²⁵

Outro importante médico foi o Sir Arthur Ignatius Conan Doyle, da escola de Edimburgo. Sir Arthur Doyle, inspirado pela arte da dedução de seu professor Dr. Joseph Bell, criou o personagem Sherlock Holmes, descrito como um investigador metódico, o que mostra como Sir Doyle via a importância da construção de scripts na formulação do diagnóstico.^{26,27}

Após o período de estudos anatomopatológicos e análise metódica dos sintomas dos pacientes, novas ferramentas foram desenvolvidas para ajudar no diagnóstico em cardiologia, especialmente a eletrocardiografia (1902), pelo fisiologista holandês Willem Einthoven. Então, Dr. Paul Dudley White contribuiu para a descoberta de importantes achados eletrocardiográficos que ainda compõem as listas

de problema hoje, com ênfase na descrição da síndrome de Wolff-Parkinson-White.^{28,29}

Outro importante nome na história do desenvolvimento do raciocínio clínico, Paul Hamilton Wood, é reconhecido como um ícone na transição da cardiologia antiga para a cardiologia moderna, assim como Paul Dudley White e Ignacio Chávez Sánchez.^{30,31} Wood redefiniu a síndrome de Eisenmenger como um estado patológico atribuído à hipertensão pulmonar com um *shunt* bidirecional ou invertido, o que minimiza seus efeitos. Wood também descreveu que a hipertensão pulmonar é capaz de produzir vasoconstrição arterial pulmonar,³⁰ a qual pode ser revertida por injeção de acetilcolina na artéria pulmonar, e propôs que vasoconstrição arterial pulmonar agiria como um mecanismo protetor contra o edema pulmonar agudo.^{31,32} Ignacio Chávez Sánchez contribuiu para a descrição dos achados clínicos da hipertensão pulmonar. Além de trazer a cardiologia mexicana à linha de frente, construiu as bases para a inclusão do humanismo como a principal força motriz por trás das ações médicas, o que é importante para o estabelecimento de uma boa relação médico-paciente, e favorece a coleta de informações na anamnese e no exame físico.^{33,34} Finalmente, o cardiologista Eugene Braunwald, que desenvolveu um método de cálculo, que posteriormente se tornou conhecido como fração de ejeção, essencial na avaliação da condição de insuficiência cardíaca.³⁵ Em 1967, Eugene Braunwald e seu grupo identificaram os principais determinantes do consumo de oxigênio: o desenvolvimento de tensão, e a velocidade e frequência de contração.³⁶ Em 1984, ele criou o grupo de estudo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*),³⁷ que envolveu vários hospitais e comparou estreptoquinase, um antigo medicamento, com alteplase (TPA), demonstrando a superioridade do segundo, o que foi importante para a sua aprovação pelo *Food and Drug Administration* dos EUA.³⁶ Contribuições importantes para a fundação do raciocínio clínico em cardiologia estão descritas na Tabela 1 e Figura 1.

Presente

Hoje, o raciocínio clínico tem sido estudado por pesquisadores de várias áreas, tais como medicina, educação, psicologia clínica, e psicologia cognitiva.³⁸⁻⁴⁰ Essas áreas investigam o processo de diferentes maneiras, mas são unânimes em destacar que é necessário habilidade para a tomada de decisão médica.³⁹ Nesse contexto, estudos em psicologia cognitiva sobre cognição trouxeram *insights* importantes aos processos mentais.⁴⁰ Essa área investiga questões tais como metacognição, memória, reconhecimento de padrão, percepção, atenção, criatividade, raciocínio, e resolução de problemas.^{41,42} Nesse sentido, podemos afirmar que a psicologia cognitiva reúne a cognição estrutural com processos de raciocínio crítico, tais como raciocínio dedutivo e indutivo, o que gera o chamado pensamento sistêmico.

O raciocínio clínico é governado por dois sistemas de pensamento, conhecido como “sistema 1”, ou raciocínio clínico geral, e “sistema 2”, ou raciocínio clínico particular; a interação entre esses dois sistemas determina o pensamento. Tais sistemas baseiam-se no livro de Daniel Kahneman, “*Rápido e devagar duas formas de pensar*”.⁴³ O sistema 1

Tabela 1 – Séculos de trabalho para o entendimento do diagnóstico em cardiologia, descritos por médicos e suas principais contribuições

Médicos	Contribuições
Hipócrates	Pioneiro na documentação e interpretação do estudo de caso ¹⁰
Andreas Vesalius	A correlação anatômoclínica está eternizada no atlas de anatomia "De Humani Corporis Fabrica" ¹¹
William Harvey	Descrição do coração como uma bomba e do sistema circulatório como um circuito fechado ¹⁴
Giovanni Morgagni	Definição de estenose mitral, angina pectoris, endocardite na obra "De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis" ¹⁵
Jean-Nicolas Corvisart-Desmarests	Publicou o primeiro tratado em cardiologia e reintroduziu o método de Auenbrugger de percussão torácica para o diagnóstico clínico ^{17,19}
René Theophile Laennec	Inventou o estetoscópio, descreveu conceitos de semiologia respiratória (De L'auscultation médiante) e sons cardíacos ¹⁷
Marie François Xavier Bichat	Descoberta do automatismo cardíaco ²⁰
Rudolf Virchow	Descrição do mecanismo de formação de trombo, conhecido como "Triade de Virchow" ²³
William Osler	Criou regra de Osler, fundou a residência médica, e participou da descoberta das plaquetas ^{24,25}
Arthur Conan Doyle	Descreveu alterações vasomotoras da neurosífilis e defendeu a busca exaustiva por dados clínicos para o diagnóstico e, baseado nisso, criou o personagem Sherlock Holmes. ²⁷
Paul Dudley White	Participou da descoberta da Síndrome Wolff-Parkinson-White e da criação da <i>American Heart Association</i> , e defendeu a relação entre estilo de vida e doença arterial coronariana. ²⁹
Ignácio Chávez Sánchez	Fundou o Instituto Nacional de Cardiologia no México e escreveu artigos sobre síncope, hipertensão essencial, hipertensão pulmonar, e doença cardíaca isquêmica associada a aterosclerose. ^{33,34}
Paul Hamilton Wood	Trabalhou com cardiopatia congênita, doença valvar reumática, e hipertensão pulmonar, e escreveu o livro "Diseases of the heart and circulation". ³⁰
Eugene Braunwald	Descreveu a relação entre níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e risco de ataque cardíaco; participou no grupo de estudo TIMI, que levou à aprovação da alteplase pela FDA para o tratamento de síndrome coronariana aguda. ³⁷

FDA: Food and Drug Administration.

é rápido, automático, impulsivo, e intuitivo, e geralmente atua sem controle voluntário. Por outro lado, o sistema 2, é calculista, deliberado, e analítico, e responsável pelo raciocínio e tomada de decisão. Esse último sistema busca focar no objeto de interesse e evitar distrações para alcançar um objetivo.⁴³

Durante o processo de raciocínio clínico, o reconhecimento de padrão utiliza o sistema 1. Médicos experientes, após anos de prática e estudos de casos, tendem a formular o diagnóstico final principalmente pelo sistema 1, uma vez que o longo caminho de acúmulo de conhecimento os permitiu acumular uma série de padrões, conhecidos como scripts de doenças. O método usado por esses médicos mais experientes é também o que a Psicologia Cognitiva chama de "heurística", que consiste em simplificar a busca de soluções de um problema, para minimizar o esforço da mente.⁴⁴ Por outro lado, estudantes e médicos que iniciaram recentemente suas carreiras tendem a usar o sistema 2, uma vez que o acúmulo de experiência e de conhecimento ocorre de forma gradual.

A heurística é um modelo de raciocínio rápido, não analítico e intuitivo para se estabelecer, de maneira não consciente, a relação entre a apresentação do paciente e padrões de doença armazenados na memória de longo prazo. A heurística é caracterizada pela rapidez com que o médico levanta hipóteses diagnósticas.^{44,45} Essa atividade é acionada no modelo tradicional de raciocínio científico chamado método hipotético-dedutivo, que consiste em encontrar uma solução a um problema utilizando tentativas (conjeturas, hipóteses, teorias), e eliminando erros.⁴⁶ Esse método nasceu na epistemologia científica, o resultado de discussões sobre método indutivo versus método dedutivo.⁴⁷ De acordo com esse pensamento, o médico busca por uma solução para um problema (doença) por meio de possíveis respostas, em um processo de tentativas, conjunturas, e refutação.⁴⁷ O conjunto de dados obtidos sobre um problema do paciente é registrado, e inclui a primeira impressão médica, a história, e o exame físico do paciente.⁴⁸ As hipóteses encontradas são divididas em hipóteses principais e alternativas. O médico testa as hipóteses até encontrar um grau de probabilidade que será usado para confirmar o diagnóstico e excluir outros, e guiar o plano terapêutico individualizado.³⁷ Nesse modelo de raciocínio, a experiência do médico em compreender as doenças é colocado como um determinante da probabilidade de um diagnóstico correto. Nesse sentido, pesquisadores começaram a questionar como podemos compreender o padrão de raciocínio usado pelo médico experiente e apresentá-lo ao médico iniciante.⁴⁹ A pesquisa nessa área começou a se intensificar nos anos 70, quando estudos sobre o raciocínio clínico mostraram que o que diferenciava estudantes dos médicos experientes não era o modelo cognitivo, e sim a assertividade e a qualidade das hipóteses. Assim, com base nesse ponto de vista, a acurácia da hipótese inicial prediz a acurácia do diagnóstico.⁵⁰

Os scripts de doença são dados armazenados na memória do médico, acessados mediante apresentação do paciente, bem no início do processo de raciocínio clínico.⁵¹ Os scripts são construídos de acordo com a experiência vivida pelos médicos e estudantes, ou seja, são organizados com base nos padrões de doenças analisadas ao longo de suas trajetórias. Quanto maior a frequência com que esses padrões são vistos

Artigo de Revisão

1975	Eugene Braunwald - Estudo TIMI
1968	Paul Wood - Diseases of the heart and circulation
1954	Paul White - Coronary Heart Disease in young adults - A multidisciplinary study
1944	Ignacio S. Chavez - National Institute of Cardiology
1892	Arthur C. Doyle - The Adventures of Sherlock Holmes
1892	William Osler - The Principles and Practice of Medicine Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine
1884	Rudolf Virchow - Tríade de Virchow
1819	René-Laennec - da l'Auscultation Médiate
1806	Jean-Nicholas Corvisart - An essay on the organic diseases and lesions
1801	Marie F. X. Bichat - General Anatomy Applied to Physiology and Medicine
1761	Giovanni B. Morgagni - De sedibus et causis morborum
1628	William Harvey - Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus
1543	Andreas Vesalius - De Humani Corporis Fabrica
430 a.C	Hipócrates - Pai da medicina

Figura 1 – A maioria desses médicos descreveram suas descobertas em seus livros, listados na figura.¹⁷

e discutidos, mais refinados se tornam os scripts. Contudo, a formação e o estabelecimento de scripts de doença por um profissional se dão não somente com sua experiência prática, mas também com estudos e conhecimento teórico.^{51,52}

Após aprender e acumular muitos scripts, ao ser apresentado a uma doença de um paciente, o médico acessa diagnósticos memorizados e escolhe a doença que rapidamente vem à mente devido a suas características muito similares às encontradas naquela ocasião.⁴⁴ Esse processo muito rápido e intuitivo envolve o chamado “viés cognitivo”, caracterizado pelo uso de atalhos que levam a uma direção para simplificar o pensamento, *i.e.*, um viés é uma tendência ou uma distorção a favor ou contra algo.⁴⁵ Isso pode levar a um diagnóstico incorreto, e consequente transmissão de informação inapropriada ao paciente, e início de terapia inadequada. Existem vários tipos de vieses e, na Tabela 2, descrevemos os cinco principais tipos na prática clínica, e como reduzir seu impacto sobre o raciocínio diagnóstico. O conhecimento desses vieses pode levar a estratégias analíticas para corrigi-los, reduzindo, provavelmente a ocorrência de erros diagnósticos.^{38,53}

De maneira similar, o chamado “ruído” também pode contribuir para a ocorrência de erros diagnósticos. Esse conceito foi abordado no livro “Noise: a flaw in human judgment”, também de Daniel Kahneman, que define o conceito como a “variabilidade nos julgamentos que deveriam ser idênticos”.⁴⁰ Ainda, o livro apresenta dois tipos principais de ruídos, o ruído ocasional, quando fatores externos influenciam as decisões de um indivíduo ou um grupo. E o ruído sistêmico, que descreve a variabilidade indesejada que ocorre quando um grupo de experts tentam

Tabela 2 – Principais vieses na prática clínica e como reduzir seu impacto sobre o raciocínio clínico

Vieses cognitivos	Descrição
Encerramento prematuro	Parar de considerar diagnósticos diferenciais após atingir o diagnóstico inicial. ⁴⁶ É o tipo mais comum de viés no erro diagnóstico segundo o artigo “Diagnostic error in internal medicine” ^{63,64}
Disponibilidade	Quando um diagnóstico é definido com a hipótese mais fácil de ser lembrada, sem se pensar muito no caso. ^{63,64}
Confirmação	Maior apreciação dos fatos que confirmam o diagnóstico que daqueles que o refutam. ^{63,65}
Moldura/enquadramento	A maneira como os dados são apresentados ao médico tem influência no raciocínio e pode levar a erro. ^{63,65}
Ancoragem	O diagnóstico mais provável é aquele justificado pela história clínica do paciente. O ponto inicial do raciocínio clínico passa a ser a comorbidade do paciente, reduzindo as possibilidades de outros diagnósticos. ^{63,64}

avaliar, separadamente, eventos similares. Ter opiniões diferentes é saudável e importante para a medicina e construção do conhecimento. No entanto, quando há variabilidade nos julgamentos que deveriam ser idênticos, o processo de raciocínio torna-se confuso e ainda mais propenso a erro.⁴⁰ Assim, de acordo com Kahneman, quando uma combinação de vieses e ruídos ocorre, erros complexos ocorrem.⁴⁰

Raciocínio Integrativo

Com base em evidências de teorias cognitivas, modelos contemporâneos de diagnóstico clínico e análise dos erros mencionados neste artigo, estruturamos uma proposta para abordar o raciocínio clínico que nós chamamos Raciocínio Integrativo, que engloba os passos detalhados na Figura 2. O primeiro contato com o paciente consiste em uma história clínica e um exame físico detalhados. Em seguida, o médico deve organizar os dados mais importantes, formulando um quadro de sintomas e uma lista de problemas. Essa etapa é essencial para transformar as queixas trazidas pelos pacientes em qualificadores semânticos e um resumo de casos. Após analisar essa última etapa, passamos para a formulação de hipóteses baseada no conhecimento prévio e padrões aprendidos, e já pensamos em possíveis diagnósticos diferenciais, considerando a epidemiologia. No mínimo, três diagnósticos diferenciais devem ser listados. Se necessário, exames complementares são solicitados, sendo que podem ser necessários testes de custo baixo, médio ou alto. É importante enfatizar que, no modelo proposto, quando as hipóteses diagnósticas são feitas de maneira assertiva, os exames solicitados serão apenas os estritamente necessários. Após essas etapas, o diagnóstico final é alcançado, mas o processo de metacognição deve ser realizado. Quando necessário, o médico pode retornar à coleta de dados da história do paciente, gerar novas hipóteses, e/ou solicitar novos exames. Dessa forma, o médico pode adicionar ou remover novos dados da lista de problemas e gerar novas hipóteses e diagnósticos diferenciais. Retornar aos processos já aplicados envolve metacognição, a qual é definida como a capacidade humana em monitorar e autorregular processos cognitivos, e é baseada na característica humana de estar consciente de suas ações e pensamentos. A metacognição é importante não só para a formulação do diagnóstico final, como também

para médicos e estudantes reconhecerem suas limitações, e principalmente para perderem o medo de pedir uma segunda opinião. Esse processo é essencial para o diagnóstico de doenças, uma vez que o pensamento recorrente durante o raciocínio clínico pode conter vieses, ruído, e levar ao erro diagnóstico.^{40,45} A falha no diagnóstico ocorre quando um diagnóstico correto para um problema de saúde não é dado em tempo apropriado (o que pode ser fatal) ou quando esse fato não é explicado ao paciente.⁵⁴ Outro fator que contribui para se evitar erros diagnósticos é o estímulo de se aprender os processos mentais do raciocínio clínico precocemente durante o treinamento médico. Para isso, desde o início do curso de medicina, os estudantes devem ser encorajados a estabelecerem uma boa relação médico-paciente, juntamente com uma coleta de dados detalhada, envolvimento do paciente e dos familiares no diagnóstico, e revisão cuidadosa dos resultados dos exames.^{54,55} Obter uma história médica completa é de extrema importância para o raciocínio clínico. Em seguida, discussões sobre os casos devem ser realizadas, e o processo proposto acima seguido. Deve-se enfatizar a importância de se formular diagnósticos diferenciais, e revisar dados coletados e as hipóteses propostas. Além disso, os estudantes devem ser encorajados a praticar pedir ajuda a outros profissionais para discutirem o caso, analisarem exames complementares, e formularem o diagnóstico final.⁴¹ Ainda, a discussão sobre vieses de ruído e erros diagnósticos deve ser constantemente promovida durante o treinamento. A falha em qualquer ponto do pensamento mental durante o raciocínio clínico pode gerar erros diagnósticos.^{56,57} Além disso, com o avanço de tecnologias, o uso de aplicativos e websites que ajudam na formulação de diagnósticos diferenciais e hipóteses é inevitável e positivo. No entanto, algumas faculdades de medicina, principalmente as mais tradicionais, ainda apresentam certa recusa em estimular tais ferramentas, o que



Figura 2 – Fluxograma do raciocínio clínico diagnóstico em cardiologia; DDx: diagnósticos diferenciais.⁶²

Artigo de Revisão

consiste em uma barreira que deve ser superada na melhoria do processo mental do raciocínio clínico tanto do estudante como do médico.^{50,57}

Futuro

Muitas ferramentas são promissoras em melhorar a acurácia diagnóstica e auxiliar médicos a chegarem a um diagnóstico final. Por exemplo, a inteligência artificial e o *Big Data* certamente irão exercer um papel na seleção de doenças com alta probabilidade em cada apresentação de caso. Este é o caso do Isabel Healthcare,⁵⁸ uma ferramenta médica que ajuda médicos a chegarem a diagnósticos diferenciais, e o estudo CHAMPION que demonstrou a eficácia clínica do sistema de monitoramento hemodinâmico para melhorar o manejo clínico dos pacientes com insuficiência cardíaca sintomática. Esses aparelhos variam desde simples braceletes ou relógios que medem saturação de oxigênio, pressão arterial e frequência cardíaca, até aparelhos hemodinâmicos invasivos que registram o status de volume em pacientes com insuficiência cardíaca.⁵⁹ Os aparelhos de telemedicina também auxiliarão a coletar dados e direcionar a tomada de decisão à distância. Por fim, a impressão 3D poderá um dia ser usada para orientar cirurgias cardíacas no planejamento de cirurgias com precisão, evitando desfechos indesejáveis.^{60,61}

Conclusões

O desenvolvimento do raciocínio clínico iniciou-se séculos atrás, e ainda está em progresso constante. No entanto, esse tema não é muito explorado em faculdades e residências médicas. Conforme apresentado neste artigo, o modelo de

raciocínio integrativo serve como um modelo em etapas para o raciocínio diagnóstico e remoção de ruídos e vieses, servindo tanto para médicos experientes como para estudantes em treinamento. Estudos futuros são necessários para validar esse modelo.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao blog Clinical Reasoning por fomentar e enriquecer o raciocínio clínico no Brasil e no mundo por anos, de modo gratuito e facilmente acessível.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia ETO; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mesquita ET, Toledo MG, Prieto RSG, Correia ETO

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Singh H, Meyer AN, Thomas EJ. The Frequency of Diagnostic Errors in Outpatient Care: Estimations from Three Large Observational Studies Involving US Adult Populations. *BMJ Qual Saf.* 2014;23(9):727-31. doi: 10.1136/bmjqs-2013-002627.
2. Giardina TD, Sarkar U, Gourley G, Modi V, Meyer AN, Singh H. Online Public Reactions to Frequency of Diagnostic Errors in US Outpatient Care. *Diagnosis (Berl).* 2016;3(1):17-22. doi: 10.1515/dx-2015-0022.
3. World Health Organization. Patient Safety. Geneva: WHO; 2019 [cited 2021 Sep 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>.
4. Gunderson CG, Bilan VP, Holleck JL, Nickerson P, Cherry BM, Chui P, et al. Prevalence of Harmful Diagnostic Errors in Hospitalised Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMJ Qual Saf.* 2020;29(12):1008-18. doi: 10.1136/bmjqs-2019-010822.
5. Melo M, Scarpin DJ, Amaro E Jr, Passos RB, Sato JR, Friston KJ, et al. How Doctors Generate Diagnostic Hypotheses: A Study of Radiological Diagnosis with Functional Magnetic Resonance Imaging. *PLoS One.* 2011;6(12):e28752. doi: 10.1371/journal.pone.0028752.
6. Melo M, Gusso GDF, Levites M, Amaro E Jr, Massad E, Lotufo PA, et al. How Doctors Diagnose Diseases and Prescribe Treatments: An fMRI Study of Diagnostic Salience. *Sci Rep.* 2017;7(1):1304. doi: 10.1038/s41598-017-01482-0.
7. Pelaccia T, Tardif J, Tribi E, Charlin B. An Analysis of Clinical Reasoning Through a Recent and Comprehensive Approach: The Dual-process Theory. *Med Educ Online.* 2011;16. doi: 10.3402/meo.v16i0.5890.
8. Thomson OP, Petty NJ, Moore AP. Clinical reasoning in osteopathy—more than just principles? *Int J Osteopath Med* 2011; 14(2):71-6. doi: 10.1016/j.ijosm.2010.11.003.
9. Delany C, Golding C. Teaching Clinical Reasoning by Making Thinking Visible: An Action Research Project with Allied Health Clinical Educators. *BMC Med Educ.* 2014;14:20. doi: 10.1186/1472-6920-14-20.
10. Cheng TO. Hippocrates and Cardiology. *Am Heart J.* 2001;141(2):173-83. doi: 10.1067/mhj.2001.112490.
11. Power D. A Revised Chapter in the Life of Dr. William Harvey, 1636. *Proc R Soc Med.* 1917;10(Sect Hist Med):33-59.
12. Porto MA. A circulação do sangue, ou o movimento no conceito de movimento. *Hist Cienc Saude Manguinhos.* 1994;1(1):19-34.
13. Rebollo RA. A Difusão da Doutrina da Circulação do Sangue: A Correspondência entre William Harvey e Caspar Hoffmann em Maio de 1636. *Hist Cienc Saude Manguinhos.* 2002;9(3):479-513. doi: 10.1590/s0104-59702002000300002.
14. Ribatti D. William Harvey and the discovery of the circulation of the blood. *J Angiogenesis Res.* 2009;1(1):3. doi: 10.1186/2040-2384-1-3.
15. Öncel Ç, Baser S. Giovanni Battista Morgagni (1682-1771). *J Neurol.* 2016;263(5):1050-2. doi: 10.1007/s00415-015-7936-8.
16. van den Tweel JG, Taylor CR. A brief History of Pathology: Preface to a Forthcoming Series that Highlights Milestones in the Evolution of Pathology as a Discipline. *Virchows Arch.* 2010;457(1):3-10. doi: 10.1007/s00428-010-0934-4.

17. Karamanou M, Vlachopoulos C, Stefanadis C, Androutsos G. Professor Jean-Nicolas Corvisart des Marets (1755-1821): Founder of Modern Cardiology. *Hellenic J Cardiol*. 2010;51(4):290-3.
18. Donoso FA, Arriagada SD. René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). Two Hundred Years of the Stethoscope. A Brief Overview. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(5):444-8. doi: 10.5546/aap.2020.eng.e444.
19. Reichert P. A History of the Development of Cardiology as a Medical Specialty. *Clin Cardiol*. 1978;1(1):5-15. doi: 10.1002/clc.4960010102.
20. Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M, Shokouhi G, Ardalan MR. Marie-François Xavier Bichat (1771-1802) and his Contributions to the Foundations of Pathological Anatomy and Modern Medicine. *Ann Anat*. 2008;190(5):413-20. doi: 10.1016/j.aanat.2008.07.004.
21. van den Tweel JG, Taylor CR. A brief History of Pathology: Preface to a Forthcoming Series that Highlights Milestones in the Evolution of Pathology as a Discipline. *Virchows Arch*. 2010;457(1):3-10. doi: 10.1007/s00428-010-0934-4.
22. Saracci R. Virchow, a Model for Epidemiologists. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63(3):185. doi: 10.1136/jech.2008.083204.
23. Ventura HO. Profiles in Cardiology: Rudolph Virchow and Cellular Pathology. *Clin Cardiol*. 2000;23(7):550-2. doi: 10.1002/clc.4960230717.
24. Young P, Finn BC, Bruetman JE, Emery JD, Buzzi A. William Osler: El Hombre y sus Descripciones. *Rev Med Chil*. 2012;140(9):1218-27. doi: 10.4067/S0034-98872012000900018.
25. Stone MJ. The Wisdom of Sir William Osler. *Am J Cardiol*. 1995;75(4):269-76. doi: 10.1016/0002-9149(95)80034-p.
26. Pai-Dhungat JV, Parikh F. Sir Arthur Conan Doyle (1859-1930). *J Assoc Physicians India*. 2015;63(3):86-7.
27. Ball D. Sir Arthur Conan Doyle 1859-1930. *Practitioner*. 1975;215(1287):359-68.
28. Tan SY, Kwok E. Paul Dudley White (1886-1973): Pioneer in Modern Cardiology. *Singapore Med J*. 2016;57(4):215-6. doi: 10.11622/smedj.2016075.
29. White PD, Sattler RR. The Effect of Digitalis on the Normal Human Electrocardiogram, with Especial Reference to a-v Conduction. *J Exp Med*. 1916;23(5):613-29. doi: 10.1084/jem.23.5.613.
30. Humphreys JD, Young P. Paul Hamilton Wood (1907-1962): El Máximo Exponente de la Cardiología Clínica Británica del Siglo XX. *Rev Med Chil*. 2012;140(1):121-4.
31. Camm J. The Contributions of Paul Wood to Clinical Cardiology. *Heart Lung Circ*. 2003;12(Suppl 1):10-4. doi: 10.1046/j.1444-2892.12.s1.1.x.
32. Katz AM. Icons of Cardiology: Paul Hamilton Wood: Clinician - Scientist. *Dialog Cardio Med*. 2004;9:117-20.
33. Hurst WJ, Fye BW, Martínez-Ríos MA. Professor Ignacio Chávez. *Clin Cardiol*. 2000;23(12):929.
34. Pérez-Riera AR, Femenía F, Baranchuk A, Valdivia ME. Professor Dr. Ignacio Chávez Sánchez (1897-1979): Pioneer of Latin American Cardiology. *Cardiol J*. 2011;18(4):469-72.
35. Braunwald E. Featuring: Eugene Braunwald. *Eur Cardiol*. 2019;14(2):130-3. doi: 10.15420/eur.2019.14.2.CM1.
36. Braunwald E. On the Frontiers of Cardiology: An Interview with Eugene Braunwald. Interview by Elaine Musgrave. *Clin Transl Sci*. 2010;3(6):275-8. doi: 10.1111/j.1752-8062.2010.00244.x.
37. Braunwald E, Nicholls M. Leaders in Cardiovascular Medicine. Eugene Braunwald MD: An Icon of the 20th Century Still Going Strong. *Eur Heart J*. 2015;36(22):1350-1. doi: 10.1093/eurheartj/ehv101.
38. Elstein AS. Thinking About Diagnostic Thinking: A 30-Year Perspective. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2009;14(Suppl 1):7-18. doi: 10.1007/s10459-009-9184-0.
39. Higgs J, Jones M. Clinical decision making and multiple problem spaces. In: Higgs J, Jones MA, Loftus S, Christensen N, editors. *Clinical Reasoning in Health Professions*. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 4-19.
40. Kahneman D, Sibony O, Sunstein CR. (2021). *Noise: a flaw in human judgment*. New York: Little, Brown Spark.
41. Gurat MG, Jr CTM. Metacognitive Strategy Knowledge Use through Mathematical Problem Solving amongst Pre-service Teachers. *Am J Ed Res*. 2016;4(2):170-89. doi: 10.12691/education-4-2-5.
42. Mendonça VS, Gallagher TH, Oliveira RA. The Function of Disclosing Medical Errors: New Cultural Challenges for Physicians. *HEC Forum*. 2019;31(3):167-75. doi: 10.1007/s10730-018-9362-7.
43. Kahneman D. *Rápido e devagar duas formas de pensar*. São Paulo: Objetiva; 2002.
44. Luz PM, Nadanovsky P, Leask J. How Heuristics and Cognitive Biases Affect Vaccination Decisions. *Cad Saude Publica*. 2020;36(Suppl 2):e00136620. doi: 10.1590/0102-311X00136620.
45. Saposnik G, Redelmeier D, Ruff CC, Tobler PN. Cognitive Biases Associated with Medical Decisions: A Systematic Review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16(1):138. doi: 10.1186/s12911-016-0377-1.
46. Pichardo-Rodríguez R, Cordova-Cueva LB, Saavedra-Velasco M. Critical Reading Of Clinical Studies. Practical Bases For The Resident Doctor Of Clinical Specialties. *Rev la Fac Med Humana*. 2021;21(3):630-7. doi: 10.25176/RFMH.v21i1.3166.
47. Popper K. *The Logic of Scientific Discovery*. Mansfield Centre CT: Martino Publishing; 2014.
48. Réa-Neto A. Raciocínio Clínico--o Processo de Decisão Diagnóstica e Terapêutica. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 1998;44(4):301-11. doi: 10.1590/s0104-42301998000400009.
49. Mamede S, Figueiredo-Soares T, Santos SME, Faria RMD, Schmidt HG, van Gog T. Fostering Novice Students' Diagnostic Ability: The Value of Guiding Deliberate Reflection. *Med Educ*. 2019;53(6):628-37. doi: 10.1111/medu.13829.
50. Mamede S, van Gog T, van den Berge K, Rikers RM, van Saase JL, van Guldener C, et al. Effect of Availability Bias and Reflective Reasoning on Diagnostic Accuracy Among Internal Medicine Residents. *JAMA*. 2010;304(11):1198-203. doi: 10.1001/jama.2010.1276.
51. Charlin B, Boshuizen HP, Custers EJ, Feltovich PJ. Scripts and Clinical Reasoning. *Med Educ*. 2007;41(12):1178-84. doi: 10.1111/j.1365-2923.2007.02924.x.
52. Cox M, Irby DM. Educational Strategies to Promote Clinical Diagnostic Reasoning. *Surv Anesthesiol*. 2007;51(2):75.
53. Garcia NAP. Erro Médico: Estudo da Responsabilidade Civil Dirigido ao Profissional da Saúde. *Medical Error: Civil Liability Study Addressed to the Health Professional* [Internet]. Botucatu: UNESP; 2020 [cited 2022 Mar 31]; Available from: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/192233>.
54. Graber ML, Franklin N, Gordon R. Diagnostic Error in Internal Medicine. *Arch Intern Med*. 2005;165(13):1493-9. doi: 10.1001/archinte.165.13.1493.
55. Singh H, Giardina TD, Meyer AN, Forjuoh SN, Reis MD, Thomas EJ. Types and Origins of Diagnostic Errors in Primary Care Settings. *JAMA Intern Med*. 2013;173(6):418-25. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2777.
56. Gaetani M, Parshuram C. The Error-berg: Reconceptualizing Medical Error as a Tool for Quality and Safety. *Anesthesiology*. 2019 Jul;131(1):154. doi: 10.1097/ALN.0000000000002707.
57. Croskerry P. The Importance of Cognitive Errors in Diagnosis and Strategies to Minimize Them. *Acad Med*. 2003;78(8):775-80. doi: 10.1097/00001888-200308000-00003.
58. Isabel Health Care. The Isabel Story [internet]. Ann Arbor: Isabel Health Care; 2021 [cited 2021 Sep 27]. Available from: <https://www.isabelhealthcare.com/>.

Artigo de Revisão

59. Adamson PB, Abraham WT, Aaron M, Aranda JM Jr, Bourge RC, Smith A, et al. CHAMPION Trial Rationale and Design: The Long-term Safety and Clinical Efficacy of a Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring System. *J Card Fail.* 2011;17(1):3-10. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.08.002.
60. Farooqi KM, Smerling J, Jorde UP. Application of 3D Printing Technology in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2022;18(2):325-333. doi: 10.1016/j.hfc.2021.11.002.
61. Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 Greatest Discoveries of the 20th Century. *Tex Heart Inst J.* 2002;29(3):164-71.
62. de la Calzada CS. A Framework for Clinical Reasoning in Adult Cardiology. *Adv Med Educ Pract.* 2015;6:489-95. doi: 10.2147/AMEPS84708.
63. Croskerry P, Singhal G, Mamede S. Cognitive Debiasing 1: Origins of Bias and Theory of Debiasing. *BMJ Qual Saf.* 2013;22 (Suppl 2):58-64. doi: 10.1136/bmjqs-2012-001712.
64. Wellbery C. Flaws in Clinical Reasoning: A Common Cause of Diagnostic Error. *Am Fam Physician.* 2011;84(9):1042-8.
65. O'Sullivan ED, Schofield SJ. Cognitive Bias in Clinical Medicine. *J R Coll Physicians Edinb.* 2018;48(3):225-32. doi: 10.4997/JRCPE.2018.306.



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

Médico-Pesquisador, Prática Médica e Pesquisa: A Importância do Médico-Pesquisador na Medicina Atual

Physician-Researcher, Medical Practice and Research: The Importance of the Physician-Researcher in Current Medicine

Protásio Lemos da Luz¹

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

*“Não se aprende, Senhor, na fantasia
Sonhando, imaginando ou estudando
Senão vendo, tratando e pelejando”*

**Camões, sobre a arte militar, em *Os Lusíadas*.
O mesmo se aplica à arte médica.**

O ensino e a prática médica brasileiros sofrem de inúmeras limitações, entre as quais destaca-se a deficiente formação científica. Ultimamente surgiu a figura do médico-pesquisador como elemento capaz de suprir, em parte, tal deficiência. Aqui procuro avaliar seu papel.

A medicina tradicional ocupa-se da aplicação do conhecimento médico. Portanto, lida com as características gerais das doenças, isto é, sintomas, evolução, comprometimento fisiopatológico de órgãos e sistemas, etiologia, métodos diagnósticos e terapêutica.

Requer estruturas hospitalares, ambulatoriais e laboratoriais clássicas que permitam fazer testes diagnósticos como imagens e perfil bioquímico. No exercício da clínica não se permite experimentação. O exercício da profissão médica baseia-se na aplicação judiciosa do conhecimento atual.

Uma das grandes dificuldades nesse processo é que as doenças não ocorrem como puros fenômenos biológicos, bioquímicos ou físicos. Ao contrário, como as doenças ocorrem nas pessoas, suas manifestações são dependentes da individualidade de cada um. As escolas médicas procuram mostrar aos alunos o estado atual das enfermidades e como elas são investigadas e tratadas. Ocorre que as verdades biomédicas mudam com a evolução do conhecimento, e isto está ocorrendo atualmente com grande velocidade dado a evolução das pesquisas e do conhecimento médico. Um aspecto essencial do ensino

médico é o conceito de que se deve não apenas ensinar o que se sabe hoje, mas ensinar o aluno a pensar criticamente para poder julgar as novidades publicadas e aplicar apenas conhecimentos bem estabelecidos com base em pesquisas de alto nível. Evidentemente, se o professor, ele mesmo, não vivenciar este conceito, não poderá transmiti-lo aos alunos. Portanto, a qualidade da prática médica depende não apenas do ensino, mas também das estruturas do sistema de saúde como um todo.

A qualidade do ensino médico atual no Brasil é inadequada. Por exemplo, o exame do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP), que é feito voluntariamente por alunos ao final do curso médico, mostra um índice de aprovação de apenas 50%.¹ Ora, o CREMESP está restrito ao estado de São Paulo, que tem justamente algumas das melhores escolas médicas do país. Pode-se imaginar qual seria o resultado de exame semelhante se fosse aplicado a todas as escolas médicas do país, muitas das quais não têm estrutura técnica nem corpo docente qualificado. A criação desordenada de escolas médicas nos últimos anos é causa de imensa preocupação entre os profissionais dedicados ao ensino médico. Evidentemente, pode-se esperar que grande número de médicos pouco qualificados passe a exercer a profissão nos próximos anos. Isso representa uma ameaça ao atendimento médico da população em geral.

Para complicar, o número de hospitais de ensino é notoriamente insuficiente. Assim, das 353 escolas médicas apenas 69 (19,5%) têm hospitais de ensino.^{2,3} Além disso, os hospitais de ensino, em geral, não possuem estruturas para treinamento em pesquisa.

Em resumo, pode-se concluir que o ensino médico no Brasil, em geral, é de baixa qualidade. Por extensão a prática médica é também de baixo nível. Como não há nenhum controle externo cada médico exerce a profissão segundo suas próprias convicções. Daí resultam aplicações “off-label” e inúmeros procedimentos questionáveis, tais como uso excessivo de exames laboratoriais e de imagens e prescrições inadequadas de medicamentos sem comprovação de eficácia. Isso, obviamente, onera o sistema de saúde sem vantagens para os pacientes. É neste contexto que se insere o médico-pesquisador, tanto de formação em ciência básica quanto clínica.

Para começar, a formação do pesquisador requer uma formulação especial. O pesquisador precisa entender de metodologia científica *lato sensu*. Especificamente, precisa compreender a importância dos modelos experimentais, sejam de bancada, experimentação animal

Palavras-chave

Médicos; Pesquisadores; Faculdades de Medicina; Educação Médica; Pesquisa Médica.

Correspondência: Protásio Lemos da Luz •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 5andar – Bloco II sala 08. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: protasio.luz@incor.usp.br

Artigo recebido em 10/02/2022, revisado em 19/04/2022, aceito em 11/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220099>

ou clínicos. Registros baseados em prontuários médicos eletrônicos, com grande número de pacientes, são hoje amplamente utilizados como complementação aos estudos randomizados, e representam o chamado “mundo real”.⁴ O pesquisador precisa entender princípios básicos de estatística, que hoje se tornou uma disciplina por si só, tornando-se indispensável. Precisa compreender bem a questão de vieses diversos, como os de seleção de amostras e a presença de fatores de confusão, sobretudo em estudos observacionais. É obrigatório o entendimento da adequação das amostras e modelos para a resposta de perguntas específicas. Um exemplo muito ilustrativo é o de Eric Kandel,⁵ que no seu magnífico livro *Em busca da memória* relata que passou quatorze meses em Paris, somente estudando as características da lesma marinha *Aplysia*, que se revelou o modelo ideal para seus estudos de memória. Ele ganhou o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 2000, pelas suas descobertas sobre a memória. Além disso, tecnologias modernas como biologia molecular, genética e epigenética, randomização mendeliana, várias técnicas de imagem de órgãos, tecidos e estruturas intracelulares como moléculas e sinalização paracelular e intracelular, acrescentaram recentemente instrumentos poderosos para a criação de conhecimento.

Diferentemente do que se observa na prática clínica, os resultados de pesquisas são em geral de longo prazo, podendo consumir anos ou até a vida inteira do investigador. Em resumo, a formação do pesquisador é um aprendizado em serviço, que envolve muitas disciplinas, e cuja finalidade precípua é a busca da verdade e a criação de novos conhecimentos.

A relevância do médico-pesquisador fica clara dentro do escopo de associar clínica e pesquisa; alguém que tenha visão conjunta, integrada dos grandes problemas médicos. Isso tem a ver com eficiência, relevância, inovação e a noção de custo/benefício. No entanto, é preciso conhecimento mínimo da parte do médico-pesquisador sobre aspectos essenciais da medicina de hoje: genética e epigenética, biologia molecular, biologia vascular, sistemas de sinalização celulares e intracelulares, sistemas redox entre outros. Especificamente cabe a este: a) analisar criticamente os resultados de pesquisas sejam experimentais ou aplicadas, com o objetivo de verificar se os procedimentos empregados são de alta qualidade e, portanto, confiáveis. Exemplos recentes de publicações sem base científica sólida, são os múltiplos estudos relativos ao tratamento medicamentoso da Covid-19; várias propostas terapêuticas se revelaram totalmente inócuas ou até prejudiciais, causando sérios transtornos no tratamento dessa pandemia.⁶ Parte desse problema se deve às publicações “pré-print”, sem aval de uma revisão por pares. Casos similares são os de vitamina E,⁷ reposição hormonal⁸ e antioxidantes.⁹ cujas hipóteses de benefícios não se comprovaram; b) interpretar e divulgar os achados de investigações para o clínico, já salientando os prós e contras desses achados; c) gerar protocolos relevantes que possam ser desenvolvidos no nosso meio; d) criar os meios adequados para o desenvolvimento de pesquisas, de novas tecnologias ou a implementação de desenvolvimentos

recentes. Esta talvez seja a missão mais importante do médico-pesquisador. Hospitais, com exceção dos de ensino, são normalmente preparados para atendimento médico. Portanto não têm estruturas próprias para pesquisas. Habitualmente gestores administrativos estão mais preocupados com finanças e eficiência do complexo hospitalar. No entanto, conceitos modernos indicam que ao praticar investigações clínicas, a qualidade do atendimento médico melhora. Assim, associar atendimento e pesquisas é uma maneira de aprender com a própria experiência e maximizar os efeitos do trabalho. É uma maneira de se evitar erros repetitivos, pela avaliação crítica e constante dos procedimentos de uma instituição. Esta é uma tendência da medicina moderna.

Estas funções do médico-pesquisador, são essenciais na medicina translacional,¹⁰ compreendendo desde a divulgação de achados básicos, passando pela elucidação de mecanismos fisiopatológicos e síndromes clínicas e sobretudo encurtando o período entre descobertas de ciências básicas e sua aplicação clínica. Portanto, a atuação do médico-pesquisador é essencial para o exercício qualificado da profissão médica, bem como para o desenvolvimento científico do país.

Em conclusão, o médico-pesquisador pode exercer papel fundamental no aperfeiçoamento do ensino e da prática médica. Seu conhecimento do método científico pode contribuir para o exercício de uma medicina criteriosa, baseada em investigações realmente qualificadas.

Felizmente, temos observado nos últimos anos, no Brasil um número crescente de médicos-pesquisadores. Porém, estes números são ainda insuficientes. Portanto, devemos incentivar iniciações científicas e cursos de pós-graduação qualificados no Brasil e no exterior e sobretudo adequar escolas médicas para não apenas exercer seu papel tradicional mas também criar estruturas de pesquisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: da Luz PL.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Bradesco S.A e Fundação Zerbini.

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. CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DE SÃO PAULO. CREMESP. Formandos de Medicina terão prova obrigatória em São Paulo.[Internet] [Accessed in 2022 Jan 14] Available from: <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Jornal&id=1610>
2. CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DE SÃO PAULO. CREMESP. Escolas médicas do Brasil.[Internet] [Accessed in 2022 Jan 14] Available from: www.escolasmedicas.com.br/escolas-medicas-todas.php
3. Hospitais Universitários. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. [Internet] [Accessed in 2022 Jul 12] Available from: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios>
4. Singh G, Schulthess D, Hughes N, Vannieuwenhuyse B, Kalra D. Real world big data for clinical research and drug development. *Drug Discov Today*.2018;23(3):652-60. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.12.002>
5. Kandel ER, Rubino R. Em busca da memória: o nascimento de uma nova ciência da mente. São Paulo: Companhia das Letras; 2021.
6. Siemieniuk RAC, Bartoszko J, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Diaz Martinez JP, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*.2020;370:m2980 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>.
7. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas G, Hennekens CM. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164(14):1552-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1552>.
8. Manson JE, Chlebowski RT, Stelanick ML, Areagaki Ak, Rossouw JE, Prentice RL. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women`s Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310(13):1353-68. doi:10.1001/jama.2013.278040.
9. Leopold JA. Antioxidants and coronary artery disease: from pathophysiology to preventive therapy. *Coron Artery Dis*. 2015;26(2):176-83. doi:10.1097/MCA.000000000000187.
10. Da Luz PL. As novas faces da medicina. São Paulo: Editora Manole; 2014.



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

Mortalidade por Insuficiência Cardíaca durante a Pandemia da COVID-19: *Insights* de uma Coorte de Hospitais Públicos no Brasil

Heart Failure Mortality during COVID-19 Pandemic: Insights from a Cohort of Public Hospitals in Brazil

Miguel M. Fernandes-Silva,¹ Eduardo Leal Adam,¹ Sabrina Bernardez-Pereira,² Suzana Alves Silva,² Luiz Guilherme Passaglia,³ Kleber Renato Ponzi Pereira,⁴ Marco Antônio Vieira Guedes,⁵ João David de Souza Neto,⁶ Ângelo Amato Vincenzo de Paola,⁷ Maria Alayde Mendonça Rivera,⁸ Elmiro Santos Resende,⁹ Denilson Campos de Albuquerque,¹⁰ Fernando Bacal,¹¹ Antônio Luiz Pinho Ribeiro,³ Louise Morgan,¹² Sidney C. Smith Jr,¹³ Fábio Papa Taniguchi²

Universidade Federal do Paraná,¹ Curitiba, PR – Brasil

Hospital do Coração – HCor,² São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna,⁴ Belém, PA – Brasil

Hospital Ana Nery,⁵ Salvador, BA – Brasil

Hospital de Messejana – Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,⁶ Fortaleza, CE – Brasil

Universidade Federal de São Paulo,⁷ São Paulo, SP – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Maceió,⁸ Maceió, AL – Brasil

Universidade Federal de Uberlândia,⁹ Uberlândia, MG – Brasil

Universidade Estadual do Rio de Janeiro,¹⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração, InCor,¹¹ São Paulo, SP – Brasil

American Heart Association Inc,¹² Dallas, Texas – USA

University of North Carolina at Chapel Hill,¹³ Chapel Hill, North Carolina – USA

Introdução

O Brasil é um dos principais países afetados pela pandemia causada pelo novo coronavírus (COVID-19), com mais de meio milhão de mortes em junho de 2021, o segundo maior número de mortes no mundo.¹ O surto de COVID-19 parece ter afetado a prestação de cuidado em saúde a pacientes sem COVID-19, particularmente pacientes com doenças cardiovasculares (DCV), aumentando o número de mortes pela pandemia. Estudos mostraram uma redução em hospitalizações e um aumento em mortalidade por DCV durante o surto de COVID-19 em muitos países.²⁻⁸ Contudo, a maioria desses estudos envolveram pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) em países desenvolvidos, com poucos dados sobre admissões por insuficiência cardíaca (IC), e as causas para o aumento na mortalidade não foram bem esclarecidas. Nós avaliamos as mudanças na gravidade, causas de descompensação da IC, e mortalidade em 30 dias de pacientes admitidos por IC em hospitais públicos

incluídos no programa Boas Práticas Clínicas (BPC) em Cardiologia no Brasil durante a pandemia da COVID-19 e comparadas com períodos prévios.

Métodos

Realizamos um estudo do tipo coorte usando dados do programa BPC, o qual encontra-se em andamento, e consiste em uma adaptação da iniciativa *Get With The Guidelines*, para melhorar a qualidade do cuidado cardiovascular e desfechos dos pacientes no Brasil. O delineamento, racional e procedimentos do estudo foram previamente publicados.⁹ Incluímos pacientes consecutivos, com idade igual ou superior a 18 anos, admitidos com IC descompensada em hospitais públicos terciários afiliados ao Sistema Único de Saúde (SUS) durante a pandemia por COVID-19 entre 12 de março de 2020 a 31 de outubro de 2020 (semanas epidemiológicas 11 a 44). Os pacientes foram comparados com pacientes admitidos nos mesmos hospitais durante as mesmas semanas epidemiológicas em 2019 e 2018.

Características basais específicas à IC foram coletadas prospectivamente durante a hospitalização, por investigadores locais treinados, usando prontuários médicos e entrevistas estruturadas com o paciente. Calculou-se o escore do algoritmo do registro ADHERE – *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE) – usando uma abordagem do tipo *stepwise* de acordo com medidas de pressão arterial, creatinina, e nitrogênio ureico sanguíneo, para estratificar pacientes com IC em risco baixo, intermediário e alto.^{10,11} O desfecho foi mortalidade por todas as causas em um seguimento de 30 dias. Óbito e data de óbito foram verificados por meio de prontuários médicos, descendentes e atestados de óbito.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/complicações; Pandemia, COVID-19; Insuficiência Cardíaca; Hospitais Públicos; Mortalidade; Assistência à Saúde/métodos

Correspondência: Miguel M. Fernandes-Silva •

Universidade Federal do Paraná – Departamento de Clínica Médica –

Rua General Carneiro, 181. CEP 80060-900, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: mim247@mail.harvard.edu

Artigo recebido em 02/09/2021, revisado em 02/02/2022,

aceito em 06/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220080>

Consentimento informado foi obtido de cada paciente, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética do centro coordenador do estudo (no. 48561715.5.1001.0060).

Análise estatística

As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à distribuição normal usando a forma, simetria e curtose da distribuição, e o teste de Kolmogorov-Smirnov se necessário. Nós comparamos características clínicas, medidas de gravidade e tratamento entre os períodos de tratamento usando o teste t não pareado para variáveis com distribuição normal, apresentadas como média $\pm$ desvio padrão, e o teste de Mann-Whitney para variáveis sem distribuição normal, apresentadas como mediana (percentis 25 e 75). Os dados categóricos foram apresentados como proporções e comparados usando o teste do qui-quadrado. Para avaliar a associação entre os períodos do estudo e os desfechos, nós calculamos estimativas de Kaplan-Meier e comparamos a probabilidade de mortalidade por todas as causas usando o teste de log-rank. Realizou-se análise de regressão (riscos proporcionais) de Cox ajustado por idade, sexo, etiologia da IC (isquêmica, doença de Chagas, outros), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), terapia de ressincronização cardíaca (TRC), cardioversor desfibrilador implantável (CDI), e nível educacional, e estratificado por renda, doença renal crônica (DRC) e IC prévia. A suposição de risco proporcional foi testada com base nos resíduos de Schoenfeld, sem violação da suposição de risco proporcional para os grupos estudados. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas usando o programa Stata versão 15.1 (Stata Corp., College Station, TX).

Resultados

Durante as semanas epidemiológicas 11 a 44 nos anos 2018, 2019 e 2020, um total de 1084 pacientes foram admitidos com IC em sete centros elegíveis, representando seis estados (Alagoas, Bahia, Ceará, Minas Gerais, Pará e São Paulo) no Brasil. Desses pacientes, nós excluímos 218 por ausência de medidas de pressão arterial sistólica ($n=86$), creatinina ($n=43$), ureia no sangue ($n=20$) ou perda de seguimento ($n=69$). A análise final foi realizada em 866 pacientes admitidos por IC.

Em comparação aos dois anos anteriores, observamos uma redução de 20% no número de pacientes admitidos com IC durante a pandemia de COVID-19, principalmente nos primeiros quatro meses ($9,2 \pm 4,2$ internações por semana durante a pandemia vs. $11,6 \pm 3,0$ antes da pandemia).

A maioria das características basais permaneceram as mesmas, mas a FEVE foi mais baixa. Doença de Chagas e doença isquêmica do coração foram as etiologias mais comuns de IC, e história de DRC foi mais prevalente durante a pandemia. Ainda, a gravidade da IC na admissão parece ter aumentado durante o surto da COVID-19. Embora os perfis clínicos não foram diferentes entre os períodos de estudo, os pacientes admitidos durante o surto da COVID-19 apresentaram escore de risco ADHERE significativamente pior (Tabela 1).

Mortalidade por todas as causas de pacientes internados por IC aumentou significativamente durante o surto da COVID-19 (Figura 1). No período de acompanhamento de 30 dias, 50/637 (7,8%) e 31/229 (13,5%) pacientes morreram antes e durante o surto da COVID-19, respectivamente. Após ajuste quanto a potenciais fatores de confusão no basal, o risco de morte em 30 dias foi aproximadamente duas vezes maior em pacientes admitidos durante o surto da COVID-19 (HR ajustado = 1,89 [IC95% 1,19, 3,03]; $p=0,007$), em comparação aos dois anos anteriores.

Uma baixa adesão às recomendações de tratamento medicamentoso ou dietético, e doença renal aguda foram mais comumente relatados como fatores desencadeantes de descompensação de IC durante o surto de COVID-19, em comparação ao período anterior (Figura 2). A frequência de infecção como razão de descompensação durante o surto da COVID-19 não foi diferente em comparação a antes do surto.

Discussão

Neste grande registro de hospitalizações por IC no Brasil, nossos principais achados foram: 1) a mortalidade em 30 dias aumentou aproximadamente duas vezes durante o surto de COVID-19 em comparação a antes da pandemia; 2) pacientes com IC eram mais propensos a desenvolverem IC descompensada por baixa adesão ao tratamento e por doença renal aguda; e 3) os pacientes foram admitidos em condições piores, como indicado por um pior escore de risco ADHERE. Esses achados ajudam a entender o impacto da pandemia em pacientes com IC no Brasil, afetando o comportamento dos pacientes, interrompendo a prestação de serviços de saúde, e aumentando o risco de morte por IC aguda.

Até o momento, existem poucos relatos do impacto da pandemia da COVID-19 sobre pacientes com IC. Similar a nossos achados, estudos da Alemanha e da Inglaterra descreveram que a mortalidade em curto prazo aumentou significativamente entre pacientes admitidos por IC durante o início da pandemia, o que não foi descrito em estudos posteriores conduzidos na Dinamarca.^{2,4,5} Tal fato indica que pacientes com DCV foram afetados em graus diferentes, dependendo do nível de resposta de cada país à pandemia. Nosso estudo mostrou um aumento na mortalidade por IC aguda em um país amplamente afetado, e que tal impacto teve duração mais longa que os primeiros meses da pandemia.

As causas para uma maior mortalidade são multifatoriais. A não adesão ao tratamento dietético e medicamentoso como fatores desencadeantes de IC descompensada durante a pandemia da COVID-19 pode fornecer *insights* sobre os mecanismos para esses piores desfechos. O tratamento da IC é complexo, e geralmente requer uma abordagem multidisciplinar centrado no paciente para melhorar a adesão ao tratamento em longo prazo.¹² Os piores desfechos da IC aguda pode refletir uma ruptura na prestação do cuidado no ambiente ambulatorial. Os serviços ambulatoriais foram interrompidos, e as equipes de cardiologia foram reorganizadas e transferidas

Carta Científica

Tabela 1 – Características na admissão dos pacientes internados por insuficiência cardíaca antes e durante o surto da COVID-19

	Antes do surto da COVID-19 (2018 - 2019)	Durante o surto da COVID-19 (2020)	Valor p
	n=637	n=229	
Idade, anos	59,83 ± 16,00	61,00 ± 14,05	0,33
Mulheres, n(%)	275 (43,2)	93 (40,6)	0,50
IMC, Kg/m ² *	26,16 ± 5,56	27,03 ± 6,30	0,05
Etiologia*			0,028
Isquêmica	109 (17,1)	47 (20,5)	
Chagas	54 (8,5)	31 (13,5)	
Outros	474 (74,4)	151 (65,9)	
FEVE, %	43,51 ± 17,62	37,33 ± 15,07	< 0,001
IC prévia, n(%)	395 (62,0)	153 (66,8)	0,20
DRC, n(%)	66 (10,4)	50 (21,8)	< 0,001
TRC, n(%)	3 (0,5)	3 (1,3)	0,19
CDI, n(%)	44 (6,9)	16 (7,0)	0,97
Baixo nível educacional, n (%)	265 (41,6)	119 (52,0)	0,007
Baixa renda, n (%)*	469 (73,7)	170 (74,6)	0,81
Tempo de internação, dias	19,0 [10,0, 33,0]	17,0 [9,0, 28,0]	0,17
Perfil clínico			0,62
Quente e seco	56 (10,3)	13 (7,7)	
Quente e úmido	368 (67,9)	114 (67,9)	
Frio e úmido	92 (17,0)	34 (20,2)	
Frio e seco	26 (4,8)	7 (4,2)	
Risco ADHERE, n(%)			0,009
Baixo	290 (45,5)	79 (34,5)	
Intermediário	319 (50,1)	134 (58,5)	
Alto	28 (4,4)	16 (7,0)	

IMC: índice de massa corporal; IC: insuficiência cardíaca; DRC: doença renal crônica; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; BUN: nitrogênio ureico no sangue. * Dados do perfil clínico de 156 pacientes; dados de índice de massa corporal de 56 pacientes; dados de renda de dois pacientes; e dados de fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 23 pacientes eram faltantes.

para a prestação de cuidado da COVID-19 em muitos centros, alterando o foco das medidas efetivas essenciais para reduzir mortalidade dessa população. Além disso, a perda do apoio social devido ao isolamento social pode ter afetado a continuidade do tratamento, particularmente entre indivíduos vulneráveis.

Vale notar que as orientações para o manejo de DCV durante a pandemia da COVID-19 focaram principalmente SCA, mas pacientes com IC também foram muito afetados pela pandemia. Esforços são necessários para continuar a prover cuidado adequado a esses pacientes.¹³ Políticas de saúde visando essa população, incluindo estratégias para

se manter a prestação de cuidado no ambulatório, tais como telemedicina e monitoramento remoto, pode ajudar a reduzir a mortalidade durante a pandemia.

Nosso estudo tem limitações: incluímos somente hospitais públicos, a maioria hospitais universitários. Ainda, todos os hospitais em nosso estudo participavam do programa BPC, cujo objetivo é melhorar a qualidade do cuidado de DCV e desfechos dos pacientes, de modo que as internações no estudo podem não refletir as internações por IC em todos os hospitais públicos no Brasil. Finalmente, nossos resultados não representam os pacientes que não foram internados ou aqueles que não vieram ao hospital.

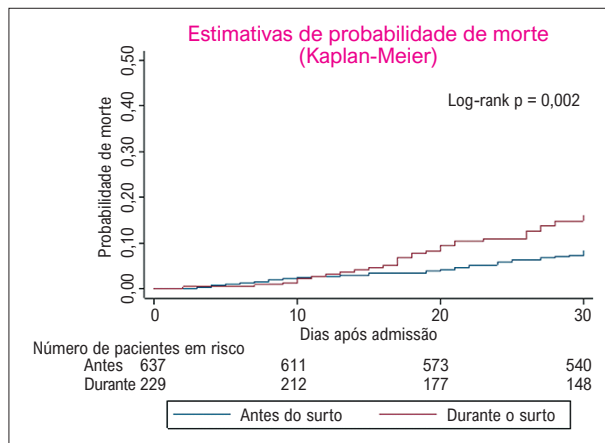


Figura 1 – Estimativas de Kaplan-Meier da probabilidade de morte em pacientes admitidos por insuficiência cardíaca e antes e durante o surto de COVID-19. Antes do surto de COVID-19: semanas epidemiológicas 11 a 44 em 2018 e 2019; durante o surto de COVID-19: semanas epidemiológicas 11 a 44 em 2020

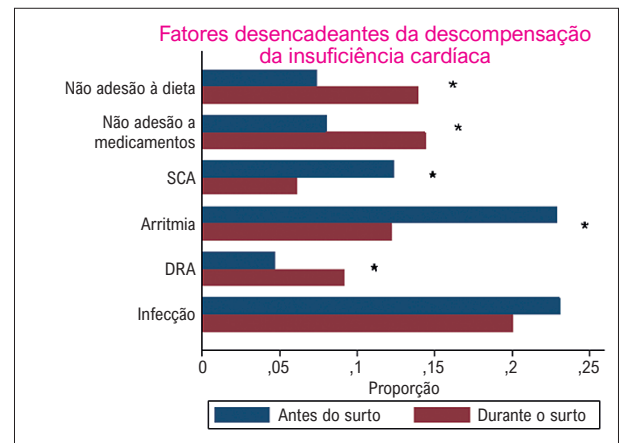


Figura 2 – Fatores desencadeantes de descompensação da insuficiência cardíaca por período de estudo. SCA: síndrome coronariana aguda; DRA: doença renal aguda. * $p < 0,05$ pelo teste do qui-quadrado comparando as proporções entre os dois períodos. Antes do surto de COVID-19: semanas epidemiológicas 11 a 44 em 2018 e 2019; durante o surto de COVID-19: semanas epidemiológicas 11 a 44 em 2020

Conclusão

Neste grande registro de pacientes admitidos com IC em hospitais públicos incluídos no programa BPC no Brasil, um dos países mais afetados pela pandemia da COVID-19, a baixa adesão ao tratamento e doença renal aguda foram as principais causas da descompensação da insuficiência cardíaca, e a mortalidade em 30 dias aumentaram duas vezes durante o surto da COVID-19 em comparação a períodos anteriores. Estratégias de saúde pública em resposta à pandemia deveria garantir manutenção do cuidado a pacientes com IC, particularmente nos países mais afetados.

Agradecimentos

Os autores expressam sua gratidão aos colegas participantes que ajudaram no recrutamento de pacientes para o programa BCP.

O estudo recebeu apoio da *American Heart Association*, Hospital do Coração – HCor e o Ministério da Saúde pelo PROADI-SUS.

Os autores são responsáveis pelo delineamento, realização e análises deste estudo, e pela preparação, edição, e versão final deste manuscrito.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Fernandes-Silva MM, Bernardez-Pereira, Silva AS; obtenção de dados: Passaglia LG, Pereira KRP, Guedes MAV, Souza Neto JD, de Paola AAV, Rivera

MAM; análise estatística: Fernandes-Silva MM; obtenção de financiamento: Bernardez-Pereira, Silva AS; redação do manuscrito: Fernandes-Silva MM, Adam EL; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes-Silva MM, Adam EL, Bernardez-Pereira, Silva AS, Passaglia LG, Pereira KRP, Guedes MAV, Souza Neto JD, de Paola AAV, Rivera MAM.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por American Heart Association, Hospital do Coração (HCor) and Brazilian Ministry of Health through PROADI-SUS.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Comitê de Ética do Hospital do Coração sob o número de protocolo 48561715.5.1001.0060. 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. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Cannatà A, Bromage DI, Rind IA, Gregorio C, Bannister C, Albarjas M, et al. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID-19: a multisite report from heart failure referral centres in London. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2219-24. <https://doi.org/10.1002/ehf.1986>
3. Normando PG, Araujo-Filho J de A, Fonseca G de A, Rodrigues REF, Oliveira VA, Hajjar LA, et al. Reduction in hospitalization and increase in mortality due to cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):371-80. doi.org/10.36660/abc.20200821
4. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, Andersson C, Kragholm K, Biering-Sørensen T, et al. All-cause mortality and location of death in patients with established cardiovascular disease before, during, and after the COVID-19 lockdown: A Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J*. 2021;42(15):1516-23. [doi: 10.1093/eurheartj/ehab028](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab028)
5. Bollmann A, Hohenstein S, König S, Meier-Hellmann A, Kühlen R, Hindricks G. In-hospital mortality in heart failure in Germany during the Covid-19 pandemic. *ESC Hear Fail*. 2020;7(6):4416-9. [doi: 10.1002/ehf2.13011](https://doi.org/10.1002/ehf2.13011)
6. 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. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Jun 9 [cited 2020 May 29];75(22):2871-2. [doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.011)
7. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2083-8. [doi: 10.1093/eurheartj/ehaa409](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa409)
8. Toner L, Koshy AN, Ko J, Driscoll A, Farouque O. Clinical Characteristics and Trends in Heart Failure Hospitalizations: An Australian Experience During the COVID-19 Lockdown. *JACC Hear Fail*. 2020;8(10):872-5. [doi: 10.1016/j.jchf.2020.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.05.014)
9. Papa Taniguchi F, Bernardez-Pereira S, Alves Silva S, Luiz Pinho Ribeiro A, Morgan L, Curtis AB, et al. Implementation of a Best Practice in Cardiology (BPC) Program Adapted from Get With The Guidelines® in Brazilian Public Hospitals: Study Design and Rationale. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(1):92-9. [doi: 10.36660/abc.20190393020/AOP](https://doi.org/10.36660/abc.20190393020/AOP)
10. Fonarow GC. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293(5):572. [doi: 10.1001/jama.293.5.572](https://doi.org/10.1001/jama.293.5.572)
11. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2019 Nov 15];111(3):436-539. [doi: 10.5935/abc.20180190](https://doi.org/10.5935/abc.20180190)
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803. [doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025)
13. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. [doi: 10.1093/eurheartj/ehab696](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab696)

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

Aneurisma Perfurado da Válvula Mitral: Um Problema de Inflamação ou Gradientes de Pressão?

Mitral Valve Perforated Aneurysm: An Issue of Inflammation or Pressure Gradients?

Inês Oliveira,¹ Isabel Cruz,¹ Ana Neto,¹ Bruno Bragança,¹ Glória Abreu,¹ João Azevedo,¹ Aurora Andrade¹

Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar Tâmega e Sousa,¹ Penafiel – Portugal

Relato de caso

Aneurismas da válvula mitral (AVM) são incomuns e geralmente evoluem de forma aguda como manifestação de endocardite infecciosa (EI).¹ O AVM como uma complicação tardia de EI em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMH) é bastante incomum, levantando considerações em relação ao papel do processo infeccioso e das condições hemodinâmicas inerentes à cardiomiopatia.^{1,2} Apresentamos um relato de caso de um paciente com CMH e ruptura de aneurisma no folheto da válvula mitral (VM) secundário a EI tratada anteriormente.

Um paciente do sexo masculino de 68 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia foi internado com um histórico de 3 semanas de mal-estar, febre e dor abdominal recente no lado esquerdo. O exame físico revelou um sopro cardíaco sistólico de grau II/VI no ápex cardíaco, febre, sensibilidade abdominal no quadrante superior esquerdo e lesões purpúricas nos membros inferiores. O exame de sangue indicou neutrofilia, proteína C reativa de 211 mg/L, além de culturas sanguíneas positivas para *Staphylococcus aureus* sensível à metilicina. A tomografia computadorizada abdominal revelou embolização do baço, sem abscessos. Os ecocardiogramas transtorácico (ETT) e transesofágico (ETE) revelaram uma massa polipoide altamente móvel e no lado atrial do folheto anterior da VM sugestiva de vegetação, com regurgitação mitral leve sem evidência de abscesso, aneurisma ou perfuração da válvula; hipertrofia assimétrica do ventrículo esquerdo (VE) sem presença de gradiente sistólico intraventricular (GSIV) e movimento sistólico anterior (MSA) da VM (Figura 1). O diagnóstico de EI e CMH foi estabelecido, sendo tratado adequadamente com flucloxacilina com evolução clínica favorável. Depois de três meses de acompanhamento, foi realizada ressonância magnética cardíaca, confirmando o diagnóstico de CMH:

aumento da massa do VE (96 g/m²) com hipertrofia do ventrículo esquerdo (espessura máxima de 20 mm na parede inferoseptal), sem defeitos de perfusão, mas com evidência de realce tardio pelo gadolínio intramural na parede inferoseptal, e MSA da VM (figura 2). O ecocardiograma foi repetido e, além de evidência de CMH obstrutiva com um GSIV em repouso de 44 mmHg, foi identificado um aneurisma do folheto anterior da VM. Foram observados dois jatos mitrais regurgitantes, um devido à coaptação incompleta dos folhetos e outro devido ao aneurisma perfurado, quantificando a regurgitação mitral (RM) global em moderada (grau II/IV) (figura 3). A dose de betabloqueador foi aumentada e adotou-se a estratégia de acompanhamento próximo. Verificou-se a manutenção das características do aneurisma no acompanhamento ambulatorial do paciente após 2 anos.

O AVM é uma doença rara, mas potencialmente séria. A literatura publicada mostra que ela se desenvolve principalmente no folheto anterior da VM na manifestação aguda da EI da válvula aórtica (VA), devido à direção do jato aórtico regurgitante e disseminação secundária do processo infeccioso até a VM.^{1,3} Isso leva a inflamação localizada, fraqueza de tecidos, formação de abscesso com drenagem posterior e, eventualmente à formação de aneurisma.^{1,3} As características ecocardiográficas variam de uma protuberância sacular, geralmente difícil de identificar devido à presença de vegetações, a uma grande protuberância do folheto na direção do átrio esquerdo, que pode estar associada a vários graus de RM e formação de trombos.^{1,3} As manifestações clínicas e a indicação cirúrgica dependem do significado hemodinâmico das lesões valvulares.^{1,3} Num manuscrito de Reid et al.,¹ cinco pacientes com AVM do folheto anterior da VM (como manifestação da EI da VA) são descritos considerando as características clínicas, ecocardiográficas e patológicas. Foram relatados sintomas de insuficiência cardíaca e vários graus de regurgitação valvular. Quatro passaram pela substituição de VA e apenas dois tiveram intervenção da VM, já que os AVM não haviam sido diagnosticados – foram identificados na autópsia, destacando a importância de uma avaliação pré-operatória detalhada.¹ Os estudos de autópsia detectaram que o AVM tinha material necrótico cercado por vegetações no folheto anterior, poupando-se os folhetos posteriores da VM.¹

Menos frequente ainda é o achado de AVM em pacientes como doenças do tecido conjuntivo, que raramente foram relatados, sugerindo uma conexão entre fragilidade do tecido e seu desenvolvimento.³

Palavras-chave

Endocardite Bacteriana; Cardiomiopatia Hipertrófica; Válvula Mitral/anormalidades; Inflamação; Aneurisma Valvular; Diabetes Mellitus/complicações; Dislipidemia/complicações; Diagnóstico por Imagem

Correspondência: Inês Oliveira •

Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Avenida do Hospital Padre Américo 210, 4560-136, Guilhufe, Penafiel – Portugal
E-mail: ines.spoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 20/09/2021, revisado em 09/03/2022, aceito em 11/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211031>

Carta Científica

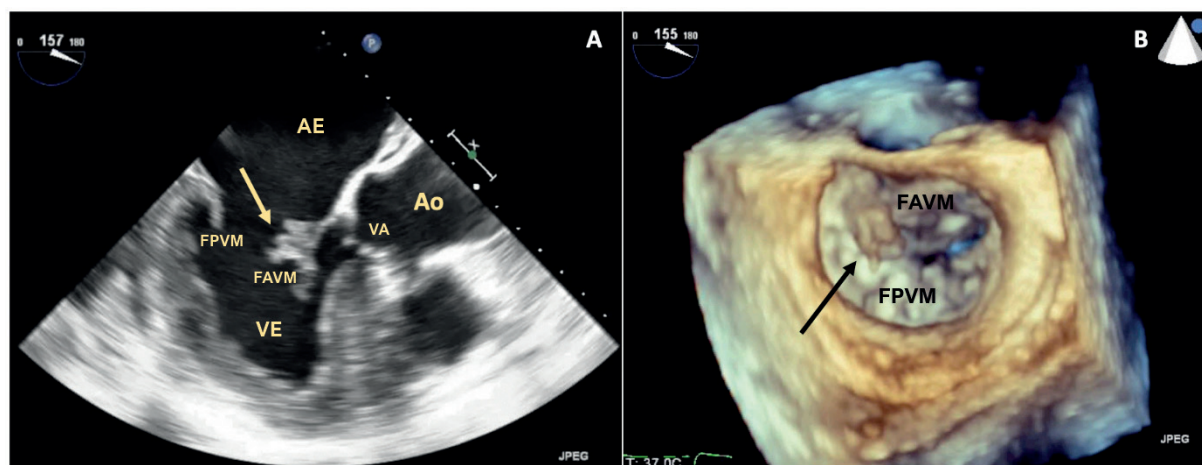


Figura 1 – A) Avaliação ecocardiográfica transesofágica bidimensional revelando hipertrofia do ventrículo esquerdo e movimento sistólico anterior da válvula mitral, como massa polipoide móvel no lado atrial do folheto anterior da válvula altamente sugestivo de vegetação (→); B) Avaliação ecocardiográfica transesofágica tridimensional, vista frontal da válvula mitral revelando uma estrutura polipoide aderente a seu folheto anterior (→), correspondendo a uma vegetação. FAVM: folheto anterior da válvula mitral; Ao: aorta; VA: válvula aórtica; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; FPVM: folheto posterior da válvula mitral.

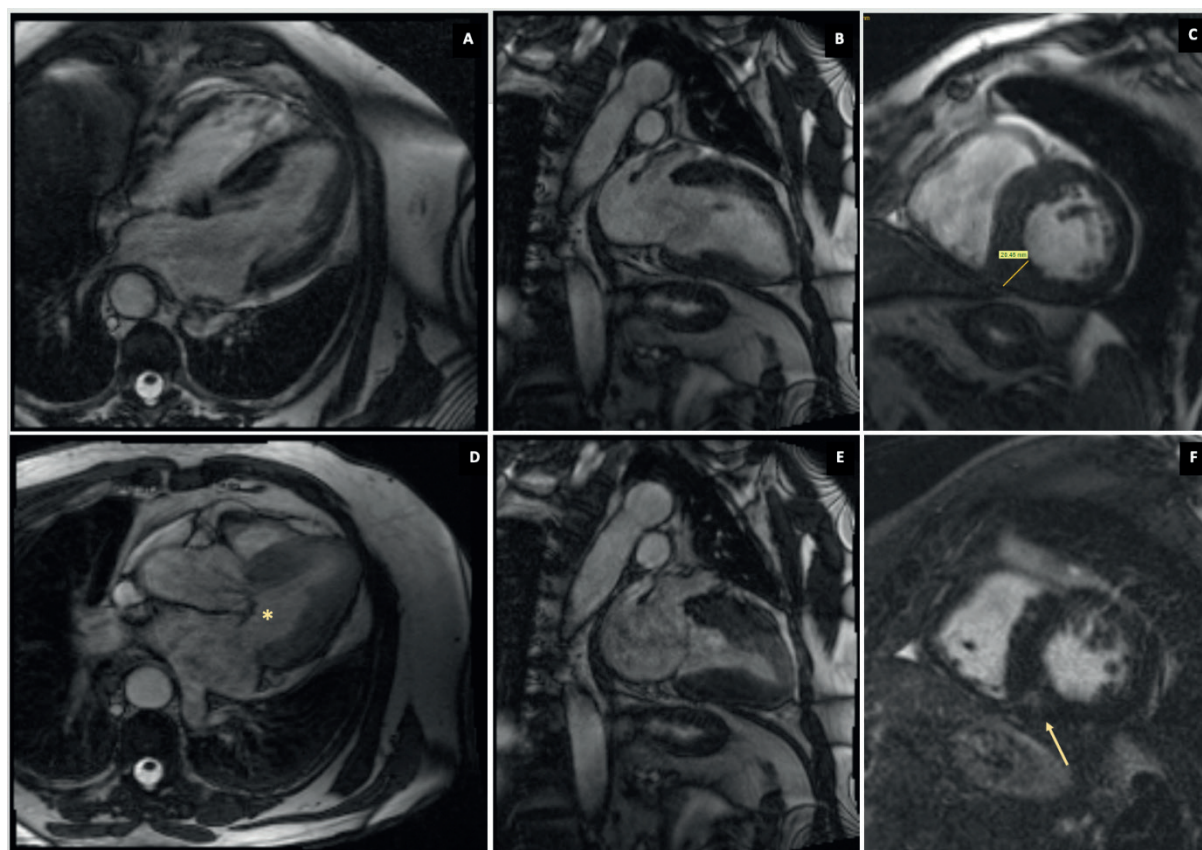


Figura 2 – A, B, C, E) Avaliação de imagens por ressonância magnética mostrando hipertrofia assimétrica do ventrículo esquerdo, com espessura máxima de 20 mm na parede inferoseptal (C)); D) vista de três câmaras mostrando movimento sistólico anterior do folheto da válvula mitral (*); F) Vista do eixo curto médio-ventricular revelando a presença de realce tardio pelo gadolínio localizado na parede média inferoseptal (→), sugerindo fibrose miocárdica

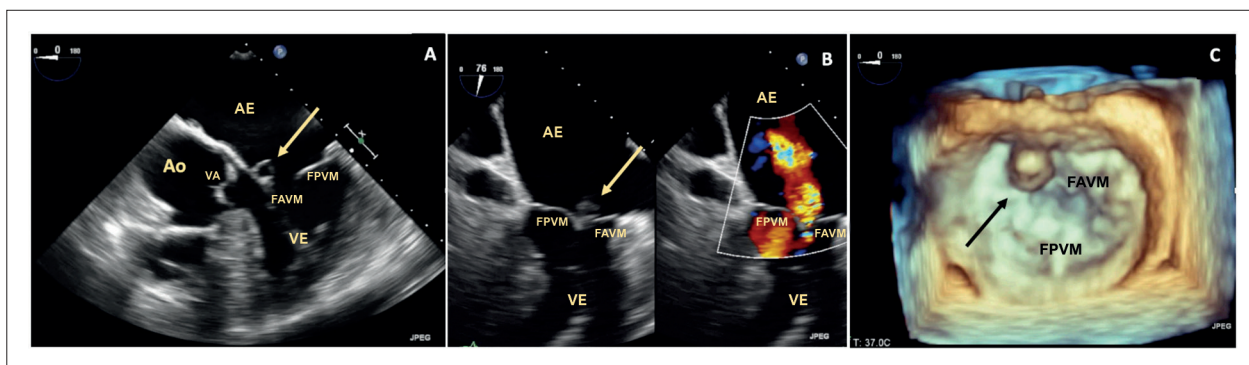


Figura 3 – A) Avaliação ecocardiográfica transesofágica bidimensional revelando uma protuberância sacular no folheto anterior da válvula mitral com expansão sistólica na direção do átrio esquerdo, sugerindo um aneurisma no folheto (→); B) Regurgitação mitral moderada (grau II/IV) através do aneurisma do folheto anterior da válvula mitral; C) Avaliação ecocardiográfica transesofágica tridimensional, vista frontal mostrando a protuberância sacular localizada no folheto anterior da válvula mitral correspondendo ao aneurisma do folheto (→). FAVM: folheto anterior da válvula mitral; Ao: aorta; VA: válvula aórtica; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; FPVM: folheto posterior da válvula mitral.

O folheto anterior da VM também é o folheto da válvula mais frequentemente afetado na EI em pacientes com CMH.^{2,4} Embora atualmente não exista associação direta estabelecida entre EI e CMH, essa cardiomiopatia era considerada uma condição de risco moderado para o desenvolvimento do EI, tendo em vista os relatórios publicados mostrando uma associação entre a doença infecciosa e CMH.² O aumento da suscetibilidade à EI parece se dever principalmente a anormalidades estruturais nos folhetos da VM, tais como o alongamento do folheto, deslocamento dos músculos papilares e microtrauma contínuo do endocárdio valvular pelo contato mitral-septal durante MSA.^{2,4,5} Também foi sugerido que a obstrução do canal de saída do VE é um fator contribuinte importante no desenvolvimento de MSA e EI, já que a grande diferença de pressão e o estresse de cisalhamento na VM nessa manifestação leva a MSA, e a alta velocidade e o fluxo sanguíneo turbulento na CMH obstrutiva lesiona o endocárdio da válvula.^{2,4,6}

Neste caso, o AVM se desenvolveu como complicação tardia da EI da própria VM, que é incomum, não apenas por ser encontrado com mais frequência na EI de VA, mas também devido à sua apresentação subaguda. Acreditamos que características estruturais do folheto anterior da VM típicas de CMH formaram um substrato suscetível à formação de vegetações nesse folheto. Especulamos que a inflamação após a conclusão da terapia com antibiótico e a resolução dos marcadores inflamatórios sistêmicos, além da presença de MSA da VM e alto GSIV, tiveram um papel na formação de aneurisma no folheto anterior da VM.

Dependendo das condições hemodinâmicas e do ambiente local, o tamanho do aneurisma pode aumentar e complicar, levando à deterioração clínica.^{5,7} A complicação mais nefasta é a RM grave aguda com edema pulmonar, devido ao rompimento do AVM, ou como resultado do defeito de coaptação do folheto causada por seu efeito de massa.^{1,3} Na manifestação da CMH obstrutiva, a presença de um GSIV significativo parece contribuir para o crescimento do aneurisma, aumentando sua propensão de gerar uma protuberância na direção do átrio, crescer e se

perfurar.⁷ Em nosso caso, o tamanho do AVM permaneceu razoavelmente estável ao longo do tempo. Nossa hipótese é de que o aumento na dose de betabloqueador impediu o crescimento do AVM, diminuindo o GSIV característico dessa cardiomiopatia e a turbulência do fluxo contra o folheto da VM - uma hipótese que ainda requer estudo confirmatórios, já que faltam dados publicados sobre a questão.

Em relação ao diagnóstico, o ETT e o ETE são os métodos de escolha para a identificação de AVM e de perfuração dos folhetos da válvula.^{8,9} O ETE tem mais sensibilidade e especificidade para lesões aneurismáticas, permitindo uma caracterização morfológica mais precisa do tecido.⁹ A tomografia computadorizada e as imagens por ressonância magnética são úteis na avaliação valvular, mas há poucos dados que consideram sua função na avaliação e no diagnóstico dos aneurismas valvulares.^{10,11}

A abordagem ideal ao AVM não foi definida, dependendo do tamanho e das consequências hemodinâmicas da lesão valvular. Em pequenos aneurismas com RM leve ou moderada, uma abordagem conservadora parece razoável, conforme decidido neste caso; porém, na RM grave, a cirurgia é a única opção razoável.³⁻⁷

Em conclusão, o AVM é uma complicação rara, mas potencialmente fatal, da EI. O objetivo deste caso é destacar possíveis complicações desse processo infeccioso e lembrar que certas doenças cardíacas podem ter maior propensão a desenvolver complicações e resultados desfavoráveis, devido à interação entre inflamação e gradientes de pressão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Oliveira I, Cruz I, Neto A, Bragança B; Obtenção de dados: Oliveira I, Cruz I; Análise e interpretação dos dados: Oliveira I, Abreu G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Abreu G, Azevedo J, Andrade A.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Reid C, Chandraratna PAN, Harrison E, Kawanishi DT, Chamdrasoma P, Nimalasuriya et al. Mitral valve aneurysm: clinical features, echocardiographic-pathologic correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2(3):460-4. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(83\)80272-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(83)80272-1)
2. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Tini G, Betocchi S, Aatore C, Conte MR, et al. Infective Endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation*. 1999; 99(16):2132-7. doi: 10.1161/01.cir.99.16.2132.
3. Moretti M, Buscaglia A, Senes J, Tini G, Brunelli C, Bezante GP. Anterior mitral valve aneurysm is an uncommon complication of aortic valve infective endocarditis: A case report. *Am J Case Rep*. 2018;19:1146-51. doi: 10.12659/AJCR.909922.
4. Alessandri N, Pannarale G, Del Monte F, Moretti F, Marino B, Reale A. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and infective endocarditis: A report of seven cases and a review of the literature. *Eur Heart J*. 1990; 11(11):1041-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059632
5. Roberts W, Kishel J, McIntosh C, Cannon 3rd RD, Maron BJ. Severe mitral or aortic valve regurgitation, or both, requiring valve replacement for infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(2):365-71 doi: 10.1016/0735-1097(92)90493-7.
6. Deng L, Huang X, Yang C, Lyu B, Duan F, Tang D, et al. Numerical simulation study on systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2018;266:167-73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.062
7. Castro S, Adorisio R, Pelliccia A, Papetti F, Fedele F, Pandian NG. Perforated Aneurysms of Left Side Valves During Active Infective Endocarditis Complicating Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2002;3(2):100-2. doi: 10.1053/euje.2001.0123
8. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi N, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):202-19. doi: 10.1093/ejechocard/jeq004
9. Lee C, Tsai L. Transesophageal echocardiographic recognition of mitral valve aneurysm. *J Ultrasound Med*. 2005;24(8):1141-4. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.8.1141>
10. Saghir S, Ivey T, Kereiakes D, Mazur W. Anterior mitral valve leaflet aneurysm due to infective endocarditis detected by cardiac magnetic resonance imaging. *Rev Cardiovasc Med*. 2006;7(3):157-9. PMID: 17088861
11. Naoum C, Blanke P, Calcavante J, Leipsic J. Cardiac Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Mitral and Tricuspid Valve Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10(3): e005331. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005331



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

Análise da Razão Neutrófilo-Linfócito como Marcador de Aterosclerose da Aorta Abdominal

Analysis of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Marker of Atherosclerosis of the Abdominal Aorta

João Victor Domiciano Martins,¹  Rodrigo Mendes,¹  Johnnatas Mikael Lopes,²  Pedro Pereira Tenório^{1,2} 

Universidade Federal de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal do Vale do São Francisco – Colegiado de Medicina,² Paulo Afonso, BA – Brasil

Caro Editor,

Lemos com grande interesse o artigo: *Razão Neutrófilo-Linfócito e Aterosclerose da Aorta Abdominal entre Indivíduos Assintomáticos* que avaliou se a razão neutrófilo-linfócito (RNL) poderia estar associada a aterosclerose da aorta abdominal (AtAA). Foi demonstrada uma associação positiva entre o aumento da RNL e AtAA ao comparar portadores com não portadores da doença. Entretanto, ao se ajustar a análise estatística para idade e fatores de risco, essa associação não permaneceu verdadeira.¹

Está melhor estabelecido na literatura que a RNL está associada a fase aguda da aterosclerose coronariana. Além disso, é sabido que o aumento do número de neutrófilos presentes na parede da aorta é significativamente maior nas placas instáveis, rotas e/ou recentes quando comparado aos ateromas estáveis fibróticos. Estes últimos apresentam redução não somente do número de neutrófilos, como também de células dendríticas e natural killer (NK).²

A adoção da ultrassonografia convencional apresenta sensibilidade de 62% para detecção de oclusões arteriais com volume inferior a 8mm⁴ e apenas 25% de sensibilidade para placas carótídeas instáveis.^{3,4} Tal técnica pode ter influenciado o resultado do estudo, haja vista que placas recentes em crescimento e placas instáveis não calcificadas podem não ter sido identificadas. Uma possível solução teria sido adotar outro método de triagem. A elastografia em tempo real apresenta uma sensibilidade de 50% para a detecção das mesmas placas instáveis, ou a associação de ambos os métodos – o que teria aumentado a sensibilidade para 62,5%.⁴ A adoção de um método mais sensível de triagem poderia não apenas identificar um número maior de pacientes com processo aterosclerótico em curso, como também detectaria ateromas recentes e/ou instáveis em

maior número, o que alteraria de forma significativa a estatística final.

A aterosclerose pode acometer diferentes territórios vasculares com prevalências distintas. Mesmo os fatores confundidores bem destacados, deve-se notar a alta prevalência dessa doença em outras artérias, além da aorta, em indivíduos mais velhos. Pode-se questionar a possibilidade dos pacientes de idade avançada do grupo controle, aos quais a estatística foi ajustada para idade, apresentarem processo aterosclerótico para além da aorta abdominal. Este fator de confusão poderia ser evitado com a investigação da presença de aterosclerose em outras artérias, entrando como critério de exclusão, ou que a RNL fosse abordada como um possível preditor de aterosclerose sistêmica e não apenas da aorta abdominal.

Por fim, a proporção de sexo masculino nos quintis de RNL na tabela 1 é epidemiologicamente semelhante assim como entre aqueles com/sem aterosclerose na tabela 2. Como a amostra não foi selecionada aleatoriamente, isso pode retratar apenas um maior acesso ao exame preventivo pelo sexo masculino. O que ocorre também com a variável tabagismo atual. Soma-se a isso estatísticas analíticas ausentes da modelagem multivariada como indicadores de qualidade dos modelos ajustados que impedem uma interpretação crítica do leitor quanto a validade associativa informada. Estimativa de risco dos ajustes também melhoraria a interpretação dos modelos. Além disso, em estudos com dados de desfecho (aterosclerose) e independentes (RNL) coletados ao mesmo tempo (desenho transversal), o uso de regressões logísticas superdimensiona os estimadores intervalares como o IC95%, podendo ter ocorrido nos modelos 1 e 2. A melhor indicação nestas análises são as regressões de Poisson ou Cox adaptada.⁵

Palavras-chave

Aterosclerose; Biomarcadores; Linfócitos; Neutrófilos; Fatores de Risco; Aorta.

Correspondência: Pedro Pereira Tenório •

Universidade Federal do Vale do São Francisco – Avenida da Amizade, s/n.

CEP 48605-780, Bairro Sal Torrado, Paulo Afonso, BA – Brasil

E-mail: pedrotenorio28@gmail.com

Artigo recebido em 25/02/2022, revisado em 17/03/2022,

aceito em 17/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220145>

Carta ao Editor

Referências

1. Marin BS, Ceseria F, Laurinavicius AG, Santos RD, Bittencourt MS. Razão Neutrófilo-Linfócito e Aterosclerose da Aorta Abdominal entre Indivíduos Assintomáticos. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(4):729-34. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20201163>
2. Van Dijk R A, Rijs K, Wezel A, Hamming J, Kolodgie FD, Virmani R, et al. Systematic Evaluation of the Cellular Innate Immune Response During the Process of Human Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e002860. 5(6):e002860. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002860>.
3. Cismaru G, Serban T, Tirpe A. Ultrasound Methods in the Evaluation of Atherosclerosis: From Pathophysiology to Clinic. *Biomedicines.* 2021;9(4):418. doi: 10.3390/biomedicines9040418.
4. Liu F, Yong Q, Zhang Q, Liu P, Yang Y. Real-Time Tissue Elastography for the Detection of Vulnerable Carotid Plaques in Patients Undergoing Endarterectomy: A Pilot Study. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(3):705–12. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.007.
5. Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(6):992-8. PMID: 19009156.

Carta-resposta

Gostaríamos de agradecer pelos comentários a respeito do nosso artigo. Como deixamos claro em nosso artigo, o objetivo foi investigar a associação da razão neutrófilo-linfócito com aterosclerose de aorta abdominal em pacientes assintomáticos.¹ Apesar de a relação ter sido mais comumente descrita em quadros de instabilidade de placa, publicações prévias reportam seu aumento em associação com doença coronariana estável.

Como apontado, também reconhecemos que a ultrassonografia abdominal tem limitações na avaliação da aterosclerose de aorta. No entanto, devido à rotina de investigação de rastreamento de pacientes assintomáticos, particularmente em grandes bancos de dados como o de nosso recente estudo, este é o único método que pode ser utilizado em larga escala com baixo custo e risco para os pacientes.

Quanto à modelagem proposta na carta, discordamos do ponto de vista dos autores da carta. Modelos de Cox são modelos de sobrevivência e somente podem ser utilizados com variáveis com tempo até o desfecho. No caso de coletas simultâneas, não há tempo até o evento e a modelagem recomendada para desfechos binários é a realizada com regressão logística. A referência citada discute sobre estimativa de prevalência, o que não foi realizado em nosso estudo.

A despeito das adequadas críticas propostas, acreditamos que nosso estudo fornece informações inovadoras que contribuem para o conhecimento científico na área.

Marcio Sommer Bittencourt

Referências

1. Marin BS, Ceseria F, Laurinavicius AG, Santos RD, Bittencourt MS. Razão Neutrófilo-Linfócito e Aterosclerose da Aorta Abdominal entre Indivíduos Assintomáticos. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(4):729-34. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20201163>.



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

Posicionamento sobre a Saúde Cardiovascular nas Mulheres – 2022

Position Statement on Women's Cardiovascular Health – 2022

Realização: Departamento de Cardiologia da Mulher da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DCm/SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes Responsável: Carisi Anne Polanczyk (Coordenadora), Humberto Graner Moreira, Jose Airton de Arruda, Mário de Seixas Rocha, Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva – Gestão 2022/2024

Coordenadoras: Maria Cristina Costa de Almeida e Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Autores do Posicionamento: Gláucia Maria Moraes de Oliveira,¹ Maria Cristina Costa de Almeida,² Celi Marques-Santos,³ Maria Elizabeth Navegantes Caetano Costa,⁴ Regina Coeli Marques de Carvalho,⁵ Cláudia Maria Vilas Freire,⁶ Lucelia Batista Neves Cunha Magalhães,⁷ Ludhmila Abrahão Hajjar,⁸ Maria Alayde Mendonça Rivera,⁹ Marildes Luiza de Castro,¹⁰ Walkiria Samuel Avila,⁸ Alexandre Jorge Gomes de Lucena,¹¹ Andréa Araujo Brandão,¹² Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,¹³ Carla Janice Baister Lantieri,¹⁴ Carisi Anne Polanczyk,¹⁵ Carlos Japhet da Matta Albuquerque,¹⁶ Daniel Born,¹⁷ Eduardo Belisário Falcheto,¹⁸ Érika Olivier Vilela Bragança,¹⁹ Fabiana Goulart Marcondes Braga,⁸ Fernanda M. Consolim Colombo,⁸ Ieda Biscegli Jatene,²⁰ Isabela Bispo Santos da Silva Costa,⁸ Ivan Romero Rivera,⁹ Jaqueline Ribeiro Scholz,⁸ José Xavier de Melo Filho,²¹ Magaly Arrais dos Santos,²⁰ Maria Cristina de Oliveira Izar,²² Maria Fátima Azevedo,²³ Maria Sanali Moura,²⁴ Milena dos Santos Barros Campos,²⁵ Olga Ferreira de Souza,²⁶ Orlando Otávio de Medeiros,²³ Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva,²⁷ Stéphanie Itala Rizk,⁸ Thais de Carvalho Vieira Rodrigues,²⁸ Thaís Rocha Salim,¹ Viviana de Mello Guzzo Lemke,²⁹ Elizabeth Regina Giunco Alexandre²⁰

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

Centro Universitário de Belo Horizonte,² Belo Horizonte MG – Brasil

Universidade Tiradentes (UNIT),³ Aracaju SE – Brasil

Centro Universitário do Estado Pará (CESUPA),⁴ Belém PA – Brasil

Secretaria de Saúde do Estado do Ceará,⁵ Fortaleza CE – Brasil

Hospital das Clínicas UFMG,⁶ Belo Horizonte MG – Brasil

Faculdade de Medicina da UFBA,⁷ Salvador BA – Brasil

Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas FMUSP,⁸ São Paulo SP – Brasil

Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/Universidade Federal de Alagoas,⁹ Maceió AL – Brasil

Faculdade IPAMED de Ciências Médicas,¹⁰ Belo Horizonte MG – Brasil

Hospital Agamenom Magalhães,¹¹ Recife PE – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,¹² Rio de Janeiro RJ – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo,¹³ São Paulo SP – Brasil

Universidade Municipal de São Caetano do Sul,¹⁴ Caetano do Sul SP – Brasil

Hospital de Clínicas da UFRS,¹⁵ Porto Alegre RS – Brasil

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP),¹⁶ Recife PE – Brasil

Escola Paulista de Medicina,¹⁷ São Paulo SP – Brasil

Hospital Felício Rocho,¹⁸ Belo Horizonte MG – Brasil

Hospital Pio XII,¹⁹ São José dos Campos SP – Brasil

Hospital do Coração (HCor),²⁰ São Paulo SP – Brasil

UDI Hospital, Rede D'Or,²¹ São Luís MA – Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),²² São Paulo SP – Brasil

Ministério da Saúde,²³ Brasília DF – Brasil

Hospital Federal do Rio Grande do Norte,²⁴ Natal RN – Brasil

Hospital Universitário de Sergipe,²⁵ Aracaju, SE – Brasil

Rede D'Or Hospitais,²⁶ Rio de Janeiro RJ – Brasil

CEMISE,²⁷ Aracaju SE – Brasil

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220734>

Posicionamento

Hospital São Lucas D'Or,²⁸ Aracaju SE – Brasil

Cardiocare Clínica Cardiológica,²⁹ Curitiba PR – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Oliveira GMM, Almeida MCC, Marques-Santos C, Costa MENC, Regina Coeli Carvalho RCM, Freire CMV, et al. Posicionamento sobre a Saúde Cardiovascular nas Mulheres – 2022. Arq Bras Cardiol. 2022; 119(5):815-882.

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

Posicionamento

Posicionamento sobre a Saúde Cardiovascular nas Mulheres – 2022

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2022

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Alexandra Oliveira de Mesquita	Nada a ser declarado
Alexandre Jorge Gomes de Lucena	Nada a ser declarado
Andréa Araujo Brandão	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Servier: Acertil, Acertalix, Acertanlo, Triplixan. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Servier: Acertil, Acertalix, Acertanlo, Triplixan.
Ariane Vieira Scarlatelli Macedo	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Anticoagulação e insuficiência cardíaca; Pfizer: Anticoagulação e amiloidose; Janssen: Leucemia. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Insuficiência cardíaca.
Carisi Anne Polanczyk	Nada a ser declarado
Carla Janice Baister Lantieri	Nada a ser declarado
Carlos Japhet da Matta Albuquerque	Nada a ser declarado
Celi Marques Santos	Nada a ser declarado
Cláudia Maria Vilas Freire	Nada a ser declarado
Daniel Born	Nada a ser declarado
Eduardo Belisario Falchetto	Nada a ser declarado
Elizabeth Regina Giunco Alexandre	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Lilly: Trulicity, Jardiance, Glyxambi. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk: Ozempic.
Érika Olivier Vilela Bragança	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Xarelto; Pfizer: Eliquis; Daiichi Sankyo: Lixiana; Boehringer Ingelheim: Pradaxa. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Xarelto; Pfizer: Eliquis; Daiichi Sankyo: Lixiana; Boehringer Ingelheim: Pradaxa. Participação societária de qualquer natureza e qualquer valor economicamente apreciável de empresas na área de saúde, de ensino ou em empresas concorrentes ou fornecedoras da SBC: - Área de Saúde.

Posicionamento

Fabiana Goulart Marcondes Braga	Nada a ser declarado
Fernanda M. Consolim Colombo	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Daiichi; Ache; Servier; AstraZeneca; Merck: Anti-hipertensivos.
Gláucia Maria Moraes de Oliveira	Nada a ser declarado
Ieda Biscegli Jatene	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Palivizumabe. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Palivizumabe.
Isabela Bispo Santos da Silva Costa	Nada a ser declarado
Ivan Romero Rivera	Nada a ser declarado
Jaqueline Ribeiro Scholz	Nada a ser declarado
José Xavier de Melo Filho	Nada a ser declarado
Lucelia Batista Neves Cunha Magalhães	Nada a ser declarado
Ludhmila Abrahão Hajjar	Nada a ser declarado
Magaly Arrais dos Santos	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Edwards: Implante transcaterter valvar; Boston: Implante transcaterter valvar; Medtronic: Implante.
Marcia de Melo Barbosa	Nada a ser declarado
Maria Alayde Mendonça Rivera	Nada a ser declarado
Maria Cristina Costa de Almeida	Nada a ser declarado
Maria Cristina de Oliveira Izar	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Repatha; Amryt Pharma: Lojuxta; AstraZeneca: Dapagliflozina; Aché: Trezor, Trezete; Biolab: Livalo; Abbott: Lipidil; EMS: Rosuvastatina; Eurofarma: Rosuvastatina; Sanofi: Praluent, Zympass, Zympass Eze, Efluenda; Libbs: Plenance, Plenance Eze; Novo Nordisk: Ozempic, Victoza; Servier: Acertamlo, Alertalix; PTCBio: Waylivra. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras. - PTCBio: Waylivra; Amgen: Repatha; Novartis: Inclisiran, Pelacarsen; NovoNordisk: Ziltivekimab. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk: Diabetes.

Posicionamento

Maria Elizabeth Navegantes Caetano Costa	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Libbs: Plenance Enze; Servier: Vastarel. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Libbs; Servier: participação em congresso.
Maria Fátima de Azevedo	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk: Diabetes; Boehringer: Diabetes; Biolab: Hipertensão e anticoagulante. Vínculo empregatício com a indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras, assim como se tem relação vínculo empregatício com operadoras de planos de saúde ou em auditorias médicas (incluindo meio período) durante o ano para o qual você está declarando: - Unimed Natal.
Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva	Nada a ser declarado
Marildes Luiza de Castro	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Forxiga/Insuficiência cardíaca; Servier: Acertil/Hipertensão arterial.
Milena dos Santos Barros Campos	Nada a ser declarado
Olga Ferreira de Souza	Nada a ser declarado
Orlando Otávio de Medeiros	Nada a ser declarado
Regina Coeli Marques de Carvalho	Nada a ser declarado
Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Boehringer Ingelheim, Novartis Farmacêutica, AstraZeneca, Servier, Libbs. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Boehringer Ingelheim, Novartis Farmacêutica, Novo Nordisk, AstraZeneca.
Stéphanie Itala Rizk	Nada a ser declarado
Thais de Carvalho Vieira Rodrigues	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca.
Thais Rocha Salim	Nada a ser declarado
Viviana de Mello Guzzo Lemke	Nada a ser declarado
Walkiria Samuel Avila	Nada a ser declarado

Posicionamento

Lista de Abreviaturas e Siglas	
AAS	Ácido Acetilsalicílico
Angio-TC	Angiotomografia de Coronárias
APS	Atenção Primária a Saúde
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAC	Escore de Cálculo Coronariano
CC	Cardiopatía Congênita
CDI	Cardiodesfibrilador Implantável
CV	Cardiovascular
DA	Doença de Alzheimer
DAC	Doença Arterial Coronariana
DALYs	Anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês, <i>Disability-Adjusted Life Years</i>) – 1 DALY representa a perda do equivalente a 1 ano de saúde completa
DAP	Doença Arterial Periférica
DAPC	Doenças do Aparelho Circulatório
DCR	Doença Cardíaca Reumática
DCV	Doenças Cardiovasculares
DEAC	Dissecção Espontânea da Artéria Coronária
DG	Diabetes Gestacional
DHG	Doença Hipertensiva da Gravidez
DIC	Doença Isquêmica do Coração
DM	Diabetes mellitus
DMV	Doença Microvascular
DOACs	Anticoagulantes de ação direta
DPP-4	Dipeptidil Peptidase-4
DRC	Doença Renal Crônica
DSS	Determinantes Sociais de Saúde
ECG	Eletrocardiograma
EMI	Espessura do Complexo Médio-Intimal
FA	Fibrilação Atrial
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FPR	Fatores Potencializadores de Risco
FR	Fatores de Risco
FRCV	Fatores de Risco Cardiovasculares
GBD	Do inglês: <i>Global Burden of Disease</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HG	Hipertensão Gestacional

Lista de Abreviaturas e Siglas	
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supra do Segmento ST
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFep	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
ICFer	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
II	Intervalo de Incerteza
IMC	Índice de Massa Corporal
IMCSST	Infarto do Miocárdio Com Supra de ST
INOCA	Isquemia na ausência de obstrução arterial coronariana
INRA	Inibidores da neprilisa/bloqueadores de angiotensina II
IRM	Índice de Resistência Microvascular
LDL-c	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
MAC	Malformações do Aparelho Circulatório
MINOCA	Infarto do miocárdio na ausência de obstrução arterial coronária
MSC	Morte Súbita Cardíaca
NT-proBNP	Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
OCDE	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PE	Pré-Eclâmpsia
PNS	Pesquisa Nacional em Saúde
QT	Quimioterápico
QV	Qualidade de Vida
RCV	Risco Cardiovascular
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
RVM	Revascularização Miocárdica
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SGLT2	Do inglês: <i>Sodium-Glucose Cotransporter-2</i>
SLG	<i>Strain</i> Longitudinal Global
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TC	Transplante Cardíaco
TE	Teste Ergométrico
THM	Terapia Hormonal na Menopausa
VPC	Vasoespasma Coronariano

Legendas para as tabelas de recomendação e nível de evidência:

Classe de recomendação:

	I – Condições para as quais há evidências conclusivas ou, em sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz.
	II – Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento. IIA – Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova IIB – Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor.
	III – Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/ eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

Nível de evidência:

Nível A	Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados.
Nível B	Dados obtidos a partir de metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).
Nível C	Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

Posicionamento

Sumário

Introdução	822
1. Destaques deste Posicionamento	823
2. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares nas Mulheres	827
2.1. Doenças do Aparelho Circulatório em Crianças e Adolescentes do Sexo Feminino no Brasil	835
3. Fatores de Risco Cardiovascular	837
3.1. Introdução	837
4. Doenças Cardiovasculares nas Mulheres	844
4.1. Doença Isquêmica do Coração	844
4.1.1. Doença Arterial Coronariana	844
4.1.2. Isquemia na Ausência de Obstrução Arterial Coronariana	846
4.1.3. Infarto do Miocárdio na Ausência de Obstrução Arterial Coronariana	846
4.1.4. Dissecção Espontânea de Artéria Coronária	846
4.1.5. Doença Microvascular	846
4.1.6. Vasoespasmismo Coronariano	846
4.1.7. Trombose/Embolia Coronariana	846
4.2. Insuficiência Cardíaca	846
4.2.1. Tratamento Farmacológico e Não Farmacológico da ICFe e ICFe	847
4.3. Arritmias	850
4.3.1. Taquicardia Ventricular e Morte Súbita Cardíaca	850
4.3.2. Fibrilação Atrial	850
4.4. Doença Cardiovascular e Câncer	851
4.5. Acidente Vascular Cerebral	853
4.6. Doença Arterial Periférica	853
4.7. Demência	854
4.8. Doenças Valvares	856
4.8.1. Estenose Aórtica	856
4.8.2. Doença Valvar Mitral	857
4.8.3. Doença Reumática	858
4.9. Diabetes Mellitus, Pré-eclâmpsia e Doenças Hipertensivas na Gravidez	858
4.9.1. Diabetes Mellitus	858
4.9.2. Doenças Hipertensivas na Gravidez	859
4.10. Gravidez na Adolescência	859
5. Peculiaridades dos Métodos Propedêuticos nas Mulheres	863
5.1. Eletrocardiograma	864
5.2. Teste Ergométrico	864
5.3. Ultrassonografia de Carótidas	864
5.4. Ecocardiografia	864
5.5. Cintilografia Miocárdica	864
5.6. Escore de Cálcio e Angiotomografia de Coronárias	865
5.7. Ressonância Magnética Cardíaca	865
5.8. Coronariografia	865
6. Representação de Mulheres nos Estudos Clínicos sobre Fatores de Risco e Doença Cardiovascular	867
7. Medidas de Prevenção Primária nas Mulheres	869
8. Burnout, Qualidade de Vida e Espiritualidade nas Mulheres	869
8.1. Burnout	869
8.2. Qualidade de Vida	870
8.3. Espiritualidade	871
9. Implicações Cardiovasculares da COVID-19 na Geração	872

10. Perspectivas Futuras para a Melhoria do Cuidado Cardiovascular das Mulheres	874
Referências	875

Introdução

Entre as doenças crônicas não transmissíveis, as DCV constituem a principal causa de morte no mundo e no Brasil, que apresenta uma das mais altas taxas de mortalidade da América do Sul.¹ As DCV respondem por um terço das mortes por todas as causas e acometem homens e mulheres em todas as faixas etárias, representando mais do que o dobro das mortes por todas as neoplasias associadas.¹ Nas mulheres, observa-se aumento da prevalência de DCV e de morte por DCV após a menopausa, o que agrava as perspectivas em futuro próximo pelo envelhecimento e adoecimento da população feminina no Brasil.

Atualmente a DIC é responsável pela maioria das mortes em todas as unidades da federação, seguida pelas doenças cerebrovasculares.¹ Um aspecto particular é a desigualdade de acometimento entre as regiões, no acesso tanto ao diagnóstico como ao tratamento, de acordo com as particularidades determinadas pelos indicadores sociais e econômicos, nas macrorregiões, estados e cidades de diferentes portes no Brasil. Cerca de metade da mortalidade por DCV antes dos 65 anos pode ser atribuída à pobreza e às desigualdades sociais.² Alimentação inadequada, baixa atividade física, consumo de álcool e tabagismo são outros importantes FR para as DCV em mulheres, mais prevalentes nas classes sociais menos favorecidas da população, incluindo as crianças e as adolescentes brasileiras.³ Assim, os programas de prevenção primária e secundária, bem como o maior acesso ao diagnóstico, nessa camada da população poderão ter impacto ainda maior na morbimortalidade por DCV.

Na maioria das vezes, as DCV podem ser prevenidas por ações de saúde pública que envolvem o controle de FR e o manejo clínico otimizado dos pacientes. A redução das DCV em mulheres no Brasil e no mundo é uma tarefa complexa, que depende de inúmeros agentes e de um esforço continuado.

A SBC, que reúne a maioria dos cardiologistas brasileiros e tem em seus quadros um terço de cardiologistas mulheres, vem desenvolvendo ações continuadas para a diminuição da morbimortalidade por DCV através do Departamento de Cardiologia da Mulher.

Desse modo, foi publicada, nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, a “Carta das Mulheres”,⁴ que avançou em estabelecer deliberações de ações concretas para diminuir a morbimortalidade por DCV em mulheres. Dentre elas destacam-se: trabalhar coletivamente em defesa das metas globais para prevenção e controle de doenças crônicas não transmissíveis, especialmente as DCV nas brasileiras; estabelecer campanhas de prevenção cardiovascular, promovendo esforços consistentes para obter a meta de redução de 30% da taxa de mortalidade até 2030; elaborar e sugerir políticas governamentais para promover ambientes adequados para a redução da exposição ao risco, facilitando a adoção de hábitos saudáveis em ambientes escolares, de trabalho e de lazer, voltadas ao combate às DCV na mulher; atuar junto aos governos para o desenvolvimento e a aplicação

de programa de prevenção cardiovascular, além da incorporação de tecnologias custo-efetivas para a redução da morbimortalidade por DCV nas mulheres; mobilizar os meios de comunicação para levar informações continuadas sobre a importância das DCV nas mulheres, seus principais FR e formas de prevenção, ampliando a divulgação para a população sobre a importância do diagnóstico precoce; fornecer o mais alto nível de educação médica continuada; promover o intercâmbio técnico-científico, cultural e social entre as cardiologistas do Brasil e do mundo; e fomentar o conhecimento científico necessário para aumentar a participação das mulheres nas ciências e nos eventos científicos das áreas de saúde e ciências afins.

Mesmo tendo em vista os enormes avanços científicos e tecnológicos já alcançados ou em perspectiva na cardiologia, precisamos modificar o paradigma de saúde e doença, com o objetivo de abordagem populacional, que viabilize o benefício de tais conquistas a toda a população. Para tanto, faz-se necessário um grande pacto entre a sociedade civil, as sociedades de especialidades, o governo e a comunidade para que seja implementada uma reforma na educação médica e na educação dos demais profissionais da saúde, paralelamente a uma ampla discussão na sociedade, contribuindo para conscientização, prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças que mais causam mortes em homens e mulheres no Brasil.

O Brasil, ao estabelecer na Constituição Federal o compromisso inalienável com a preservação da dignidade da pessoa humana, definiu a saúde como direito social, assegurando o acesso universal, integral e gratuito a todos os brasileiros.

Mesmo com as garantias constitucionais, as iniquidades em relação às mulheres persistem e ainda espreitam a sociedade brasileira. Por isso, necessário se faz, por intermédio de ações afirmativas, remarcar a necessidade de assegurar a igualdade imprescindível entre homens e mulheres, particularmente em relação à conscientização das DCV na mulher, que lamentavelmente ainda são negligenciadas no Brasil.²

Desse modo, foi proposto o “Dia Nacional de Conscientização das Doenças Cardiovasculares nas Mulheres” pelos autores da “Carta das Mulheres”, aprovado pela Lei 14.320 de 2022, sancionada pelo presidente da República e publicada no Diário Oficial da União de 1º de abril. Esse dia teve origem no Projeto de Lei 1.136/2019, de autoria da deputada federal e cardiologista Mariana Carvalho. Será comemorado no dia 14 de maio em homenagem ao nascimento da médica Bettina Ferro de Souza, que foi a primeira presidente mulher da SBC.

É fundamental promover iniciativas para aumentar o conhecimento sobre a importância da saúde cardiovascular ao longo da vida da mulher. Além disso, é fundamental compreender melhor as disparidades locais na saúde cardiovascular das mulheres para definir políticas públicas e assistência à saúde, reduzir lacunas e promover a equidade de sexo na atenção à saúde brasileira.

Nesse sentido, o Departamento de Cardiologia da Mulher da SBC apresenta seu **Posicionamento sobre a Saúde Cardiovascular nas Mulheres** com foco na prevenção primária. Com esse documento, pretendemos contribuir para atingir o objetivo que traçamos na “Carta das Mulheres” de exercer um papel de liderança nas políticas brasileiras para a saúde, fornecendo aos gestores uma visão geral da relevância das DCV

nas mulheres. Tal visão vai permitir a eles traçar ações estratégicas para reduzir a prevalência de FR, melhorar o diagnóstico e a abordagem terapêutica, reduzindo assim os desfechos cardiovasculares, com impacto na saúde física, mental e espiritual das mulheres brasileiras.

1. Destaques deste Posicionamento

Neste capítulo 1, apresentamos os principais destaques dos capítulos 2 a 10 deste documento.

Epidemiologia das doenças cardiovasculares nas mulheres

- Houve aumento da prevalência de DCV nos últimos 30 anos nos jovens de 15-49 anos, de ambos os sexos, bem como maior prevalência porcentual das DCV nas mulheres em relação aos homens até o ano de 2011, a partir do qual, a prevalência de DCV nos homens foi proporcionalmente maior.¹
- As DCV são a principal causa de morte em adultos de ambos os sexos, representadas nesse segmento etário principalmente pela DIC e pela doença cerebrovascular. A DIC foi responsável por porcentual de óbitos similares em mulheres e homens, enquanto o porcentual dos óbitos por AVC foi maior em mulheres do que em homens.⁵
- Nas demais faixas etárias, do nascimento ao início da vida adulta, as malformações cardíacas, as complicações cardíacas da febre reumática e as cardiomiopatias, dentre outras, têm papel importante na mortalidade da população em ambos os sexos.⁶
- Entre os FR tradicionais, o excesso de peso, a obesidade e o diabetes mellitus foram mais frequentes nas mulheres. Cabe ressaltar também que a prevalência de HAS autorreferida no Brasil foi maior no sexo feminino do que no masculino.

Fatores de risco cardiovascular nas mulheres

- O reconhecimento dos FR da mulher, quer específicos, mais prevalentes ou similares aos dos homens, assim como o conhecimento do risco de 10 anos para DCV aterosclerótica, é um passo fundamental na estratificação de risco das DCV no sexo feminino.²
- Nas mulheres, os FR tradicionais para DCV mais impactantes incluem: diabetes mellitus, HAS, dislipidemia, tabagismo, obesidade e sedentarismo.
- A prevalência dos FR tradicionais citados vem aumentando mesmo em mulheres mais jovens e, quando associados a FR específicos do sexo, contribuem para o aumento da morbimortalidade; em geral, porém, não são considerados na estratificação de RCV.^{7,8}
- Fatores de risco específicos do sexo, como síndrome dos ovários policísticos, uso de contraceptivo hormonal, doença hipertensiva da gravidez, eventos adversos da gravidez, THM, riscos agregados às doenças inflamatórias e autoimunes (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico) e distúrbios depressivos são considerados FPR.⁸

Posicionamento

- Na avaliação de RCV nas mulheres, devem-se considerar, além dos estratificadores de risco, os agravantes de risco associados com diabetes mellitus, os FPR e os FR inerentes ao sexo, a fim de instituir mudança do estilo de vida e recomendar medidas de prevenção primária das DCV, com o objetivo de identificar e tratar mais precocemente um maior número de mulheres em risco.^{7,8}

Doenças cardiovasculares nas mulheres

1 – Doença isquêmica do coração

- Atualmente são bem definidos mecanismos adicionais de isquemia coronariana, sendo mais apropriado falar em DIC por se referir às diversas afecções coronárias geradoras de isquemia, como o infarto do miocárdio na ausência de obstrução arterial coronária, isquemia coronária não obstrutiva, dissecação espontânea da artéria coronária, doença microvascular, vasoespasma coronariano e embolia/trombose coronariana. Nas mulheres, muitos dos mecanismos fisiopatológicos de DIC estão relacionados a uma ou mais dessas afecções, que podem estar presentes mesmo nas mais jovens e gestantes.

2 – Insuficiência cardíaca

- Em relação à fisiopatologia da IC, devido às respostas hormonais, as mulheres mostram diferenças quanto a epidemiologia, apresentação clínica, desfechos e tratamento da doença.^{9,10} Existem fenótipos de IC mais prevalentes em mulheres, como a síndrome de Takotsubo, e específicos, como a cardiomiopatia periparto. Porém, tanto na IC crônica quanto na aguda, ensaios clínicos/registros voltados especialmente para mulheres são escassos e as evidências são provenientes de subanálise de grandes estudos em que as mulheres estão sub-representadas. Registros prospectivos multicêntricos poderiam trazer evidências mais precisas na população feminina, com o envolvimento de maior número de mulheres tanto na IC com fração de ejeção reduzida, quanto na IC com fração de ejeção preservada.

3 – Arritmias

- As mulheres têm mais taquicardia sinusal e taquicardia por reentrada nodal, sendo que a gravidez aumenta o risco de taquicardias supraventriculares.¹¹
- Na síndrome do QT longo tipo 2, é conhecido um maior risco de morte súbita entre as mulheres e um maior risco de pró-arritmia. No puerpério, o QT longo aumenta o risco de *torsades de pointes*.¹²
- Nas mulheres, a morte súbita de etiologia cardíaca ocorre mais por causas não isquêmicas, sendo os homens mais reanimados e tratados com desfibrilador. O implante de cardiodesfibrilador implantável, como prevenção tanto primária quanto secundária, é mais comum nos homens, porém o risco de complicações

relacionadas ao procedimento é maior nas mulheres.¹³

- Embora a incidência de FA seja maior nos homens, as mulheres mais idosas têm mais FA, mais sintomas e pior qualidade de vida. A HAS e a obesidade são fortes preditores de risco de FA nas mulheres. Elas mais frequentemente apresentam FA paroxística, AVC, tromboembolismo, IC e hospitalizações, além de maior CHA₂DS₂-VASc e maior risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas.^{14,15}

4 – Doença cardiovascular e câncer

- A cardiotoxicidade é um desafio no tratamento dos cânceres na mulher, especialmente o de mama, por ser um dos mais frequentes e por levar à incidência aumentada de eventos cardiovasculares e de mortalidade cardiovascular e por todas as causas em comparação a mulheres sem neoplasia. Os riscos variam de acordo com o tratamento do câncer. Esse pode agredir o sistema cardiovascular levando a disfunção ventricular, desde assintomática e reversível até IC sintomática e irreversível, síndrome coronariana aguda, pericardite, miocardite, arritmias ventriculares, HAS, doença vascular periférica, entre outras. Variantes genéticas são fatores relacionados ao risco de cardiomiopatia, explicando porque pacientes com o mesmo perfil desenvolvem cardiotoxicidade e outras não.
- A análise dos FR cardiovasculares antes, durante e após o diagnóstico e o tratamento oncológico, a intervenção nos FR modificáveis de forma efetiva, além do diagnóstico e do tratamento precoces de cardiotoxicidade dos quimioterápicos irão impactar o prognóstico dessas pacientes.

5 – AVC, doença arterial periférica e demência

- Pesquisas futuras voltadas para o reconhecimento dos FR de AVC específicos do sexo feminino e uma pontuação para identificação desse grupo de maior risco são urgentemente necessárias para elaborar estratégias de prevenção do AVC nas mulheres.
- A doença arterial periférica tem correlação com DIC e, na sua vigência, o tratamento dos FR tradicionais é medida preventiva em ambos os sexos. O reconhecimento de FR específicos da mulher, como gravidez e suas complicações, ou de fatores predominantemente femininos pode permitir uma adequada estratificação de risco e a adoção de medidas de prevenção precoces.
- As mulheres parecem ter maior risco de desenvolver demência e alterações de memória relacionadas à idade do que os homens. Apesar de existirem estudos mostrando que o estrogênio tem papel importante na função cognitiva em mulheres, a THM não demonstrou efeito benéfico em reduzir essas alterações, mesmo em mulheres mais jovens.¹⁶
- Em pacientes com menos de 55 anos, independentemente do sexo, as principais causas de alterações cognitivas e demência são doença de

Alzheimer, demência vascular, demência frontoparietal e demência relacionada ao alcoolismo.

- Existem FR vasculares relacionados a demência precoce, como AVC, ataque isquêmico transitório, doença renal, DCV, HAS, alcoolismo crônico e intoxicação por drogas. O controle de FR cardiovascular tem importante papel na prevenção de doenças demenciais e cognitivas, principalmente em mulheres mais jovens.

6 – Doenças valvares

- O seguimento das mulheres portadoras de estenose aórtica ou doença valvar mitral exige cuidadoso e contínuo julgamento sobre o melhor modelo de tratamento. As decisões quanto à conduta clínica ou intervencionista dependem do diagnóstico anatômico e funcional da doença e da cuidadosa avaliação da paciente.
- Quando comparadas aos homens, considerando o mesmo grau de calcificação valvar, as mulheres apresentam uma tendência a maior gravidade da estenose aórtica em razão da fibrose do aparelho valvar, que é mais pronunciada do que a calcificação. Apresentam também perfis distintos relacionados à apresentação clínica, à resposta ao tratamento e aos resultados após intervenção valvar.¹⁷
- Nas substituições valvares aórticas transcater, mulheres são mais idosas e apresentam melhor função ventricular esquerda e menor prevalência de doença arterial coronariana; contudo, apresentam comorbidades, como diabetes mellitus e FA. Características anatômicas do sexo feminino, tais como menor distância entre os óstios coronarianos e o anel valvar e maior prevalência de calcificação valvar e da aorta, são responsáveis pela maior incidência de obstrução coronariana durante o procedimento. O menor diâmetro dos vasos periféricos também causa maiores complicações vasculares e sangramento.¹⁸
- Dentre as medidas preventivas nas doenças valvares, destacam-se a prevenção primária e secundária da doença reumática e a profilaxia antibiótica da endocardite infecciosa, notadamente no parto. A doença valvar nas mulheres tem características peculiares com impacto significativo nos resultados do tratamento e prognóstico da doença.
- As indicações de profilaxia de endocardite infecciosa na gravidez são: mulheres portadoras de valvopatia reumática, próteses valvares, cardiopatia congênita cianótica e passado de endocardite infecciosa.

7 – Diabetes mellitus, pré-eclâmpsia e doenças hipertensivas na gravidez

- Diabetes gestacional está associada a complicações materno-fetais, tais como PE, prematuridade e morte perinatal. Mudança de estilo de vida, como atividade física regular na gravidez, na ausência de contra-indicações obstétricas ou cardiovasculares, reduz os riscos dessas complicações de forma substancial.¹⁹

- A hipertensão na gravidez como FR para DCV no futuro está bem embasada na literatura; mulheres primigestas que desenvolveram HG tiveram maior risco de DCV no futuro, notadamente após a menopausa. Portanto, a melhor recomendação é iniciar a prevenção da PE e outras formas de HG antes da gravidez, incluindo peso corporal adequado, dieta saudável e orientada, além de exercícios físicos regulares. Nas mulheres de alto risco, o uso do ácido acetilsalicílico no primeiro trimestre e a reposição de cálcio nas gestantes com baixa ingestão diária devem ser indicados.²⁰

8 – Gravidez na adolescência

- A gravidez na adolescência aumenta complicações maternas, fetais e neonatais, além de agravar problemas socioeconômicos previamente existentes e influenciar o futuro de gerações, devendo assim, ser abordada de forma eficiente e contínua em todos os níveis socioeconômicos de nossa sociedade.
- Um dos mais importantes fatores de prevenção da gravidez na adolescência é a educação sobre a sexualidade e a saúde reprodutiva, apoiada em evidências científicas e em programas de promoção à saúde.²¹ A instrução deve ser direcionada a aspectos biológicos, respeito recíproco, atividades sexuais com responsabilidade e uso de métodos contraceptivos seguros e eficazes na prevenção da gravidez e na proteção contra infecções sexualmente transmissíveis.²²
- Adolescentes que são orientados por provedores determinados a enfrentar temas difíceis, como prevenção da gravidez e contracepção, estão mais engajados em seu bem-estar. A orientação qualificada e bem feita sobre a sexualidade na adolescência é um investimento para um futuro com mais saúde, proveito e autoestima.

Peculiaridades dos métodos propedêuticos nas mulheres

- O eletrocardiograma nas mulheres difere em relação à magnitude dos sinais elétricos, com menor amplitude do QRS, do ponto J e da onda T e maior intervalo QT corrigido. A inversão da onda T anterior, isso é, além de V1, ocorre em cerca de 2,3% da população e é mais comum em mulheres, independentemente do status de atividade física. É um padrão benigno desde que ocorra em assintomáticas e de baixo risco, pois estudos com RMC sugerem que possa refletir um deslocamento lateral do ventrículo direito.²³ Alterações eletrocardiográficas são observadas em 45% das portadoras de implantes mamários: inversão de ondas T, depressão do segmento ST inferolateral, baixa progressão de R de V1-V4, intervalo QT prolongado e hipertrofia ventricular esquerda, podendo assim levar a interpretações enganosas.²⁴
- No TE, as mulheres mostram mais depressão do segmento ST de caráter falso-positivo e a acurácia varia com a probabilidade pré-teste de DIC. Nas mulheres, a associação de cintilografia miocárdica de estresse ao TE tem melhor acurácia diagnóstica do que o TE

Posicionamento

isoladamente. Essa associação tem excelente valor preditivo negativo em mulheres de risco pré-teste intermediário/alto.²⁵

- A medida da espessura médio-intimal para a reclassificação de risco pode ser utilizada em mulheres com pelo menos dois FR cardiovascular.^{3,4} A presença de placa como fator agravante para estratificação de risco pode ser usada em mulheres com risco intermediário.²⁶
- Mulheres com escore de cálcio maior que zero e calcificação arterial mamária têm risco de eventos isquêmicos maior do que homens. A angiotomografia coronariana evidencia o padrão não obstrutivo de coronárias, que é mais prevalente em mulheres.^{26,27}
- Coronárias normais na coronariografia são mais comuns em mulheres. O risco de complicações vasculares da coronariografia é maior entre as mulheres, que apresentam maior tendência para desenvolver lesão renal aguda após contraste.²⁸
- A RMC é excelente opção para as mulheres, especialmente em idade fértil, em gestantes e naquelas em tratamento de câncer de mama. Além disso, pode evidenciar alterações perfusionais e/ou miocárdicas, auxiliando no diagnóstico diferencial da dor torácica e sendo particularmente útil na abordagem da DIC em mulheres.

Representação das mulheres nos estudos clínicos sobre fatores de risco e doença cardiovascular

- A DCV é a maior causa de morte no mundo e cada vez mais reconhecida como tendo características específicas em relação ao sexo quanto aos processos de adoecer, manifestações clínicas e resultados dos tratamentos. A identificação de diferenças na expressão da DCV em homens e mulheres determina, portanto, que as mulheres devam ser igualmente representadas em ensaios clínicos cardiovasculares.
- Apesar do aumento da representação das mulheres nos estudos clínicos mais recentes, isso não ocorreu em todas as áreas de investigação da DCV. As mulheres permanecem em minoria nos estudos de arritmias, doença arterial coronariana aguda e crônica e IC, em especial naqueles que envolvem intervenções com o uso de dispositivos implantáveis e procedimentos de alta complexidade.
- A identificação das barreiras a serem transpostas, para que se obtenha equidade no cenário da representação dos sujeitos nos estudos clínicos, oferece inúmeras oportunidades para que a sua resolução permita a equidade na seleção e manutenção das mulheres como sujeitos de estudos clínicos sobre DCV e seus FR.
- Essa equidade é necessária para o acurado conhecimento da expressão da DCV e seus FR nas mulheres, bem como do impacto do tratamento no prognóstico cardiovascular das mulheres.

Medidas de prevenção primária nas mulheres

- A APS é geralmente o primeiro contato da mulher com o setor saúde e ocorre de forma eletiva ou por busca

ativa dos agentes comunitários de saúde. As equipes de APS devem contemplar todo o curso de vida das mulheres, com ações voltadas para a promoção da saúde integral, com ênfase no bem-estar físico, mental e espiritual.

- Ao longo do tempo, observou-se uma descentralização dos serviços públicos iniciada pelo Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher e consolidada pela Política de Atenção à Saúde da Mulher. A garantia do acesso das mulheres a todos os níveis de atenção à saúde e a integração das ações e dos serviços permanecem como desafio, assim como o planejamento local e o monitoramento dos indicadores para promover a redução de agravos e de óbitos evitáveis.
- Faz-se necessária uma mudança de paradigma nas políticas públicas voltadas para a saúde integral das mulheres, especialmente quando consideramos que as DCV são a principal causa de morte das mulheres, na maior parte de seu ciclo de vida.

Burnout, qualidade de vida e espiritualidade nas mulheres

- *Burnout* associa-se positivamente com o consumo de bebidas alcoólicas, distúrbios do sono, depressão, sedentarismo, obesidade e dores musculoesqueléticas, sendo um preditor significativo de hipercolesterolemia e diabetes tipo 2, relacionando-se com maior incidência de DIC e hospitalizações por DCV.²⁹
- As condições de trabalho têm impacto conhecido na saúde dos trabalhadores e as mulheres, por estarem mais inseridas no mercado de trabalho e sobrecarregadas com atividade laboral dupla, apresentam altas taxas de *burnout*.
- O curso de vida das mulheres é permeado por experiências de perda, estresse, ansiedade e medo, que aumentam a vulnerabilidade psicológica e facilitam o aparecimento de sintomas de ansiedade-depressão. Entretanto, resiliência, espiritualidade e crenças pessoais parecem desempenhar um papel mediador em algumas dessas variáveis psicológicas, associando-se com melhor qualidade de vida e menor frequência de DCV nas mulheres.

Implicações cardiovasculares da COVID-19 na gestação

- A gravidade da infecção por SARS-CoV-2 é maior em mulheres grávidas em comparação com não grávidas, com admissão em unidades de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica e aumento da mortalidade e morbidade, incluindo infarto do miocárdio, eventos tromboembólicos venosos e outros eventos trombóticos, PE, trabalho de parto e parto prematuros.³⁰ Além disso, a COVID-19 foi associada a uma taxa mais alta (e proporções combinadas) de parto prematuro, PE, cesariana e morte perinatal.³¹
- O manejo das complicações cardíacas na gravidez deve envolver o acompanhamento multidisciplinar com cardiologista, obstetra e neonatologista.

- A infecção por SARS-CoV-2 na gravidez é importante no diagnóstico diferencial com outras complicações, como dissecção coronariana e cardiomiopatia periparto.³²
- O início e a duração da anticoagulação profilática na gravidez associada com infecção por SARS-CoV-2 devem considerar a gravidade da doença, a necessidade de internação, a relação temporal entre a ocorrência da doença e o momento do parto e o risco pró-trombótico conferido pelas comorbidades adicionais.³¹
- Nessa população, deve-se reforçar a vacinação, principal forma de prevenção de complicações relacionadas à COVID-19. As medidas de prevenção, como uso de máscara, higiene das mãos e evitar aglomeração, devem ser mantidas.

Perspectivas futuras para a melhoria do cuidado cardiovascular das mulheres

- As taxas de mortalidade por DCV nas mulheres permanecem elevadas e estagnadas na maioria das regiões do mundo, com pequena ou nenhuma redução nos últimos anos. O RCV na mulher ainda é subestimado pela população em geral e, em especial, pelas próprias mulheres e pelos profissionais de saúde. A não implementação das diretrizes de prevenção de DCV em mulheres retarda o diagnóstico de várias DCV, em especial da cardiopatia isquêmica, que é frequentemente negligenciada nas mulheres.³³
- A compreensão clara das disparidades de sexo e de gênero na mortalidade prematura por DCV é essencial

para o desenvolvimento de ações preventivas e de controle dessas doenças. A falta de estudos clínicos robustos e a sub-representação do sexo feminino nos ensaios clínicos contribuem para o escasso conhecimento sobre as DCV nas mulheres.³⁴ É mandatório investir em mais pesquisas sobre o papel dos hormônios sexuais no RCV global feminino.

- Reduzir a carga de DCV em mulheres até 2030 é uma meta ambiciosa, porém um imperativo, especialmente porque, em grande parte, os FR cardiovasculares podem ser modificados e mitigados.

2. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares nas Mulheres

A prevalência de DCV, segundo o Estudo GBD 2019, foi de 6,1% da população em 2019, 12.946.932 (II 95%, 11.899.752 – 13.617.524) indivíduos, sendo 51% do sexo masculino. Os homens apresentaram maior taxa de prevalência padronizada por idade do que as mulheres em 2019 (Figura 2.1). Entre 1990 e 2019, houve redução da taxa de prevalência de 8,7% nos homens, que foi menor do que a das mulheres, 12,8%. Houve aumento da prevalência de DCV nesse período nos jovens de 15-49 anos de ambos os sexos, bem como maior prevalência das DCV nas mulheres até o ano de 2011, a partir do qual a prevalência das DCV nos homens foi maior (Tabela 2.1 e Figura 2.2).^{1,5}

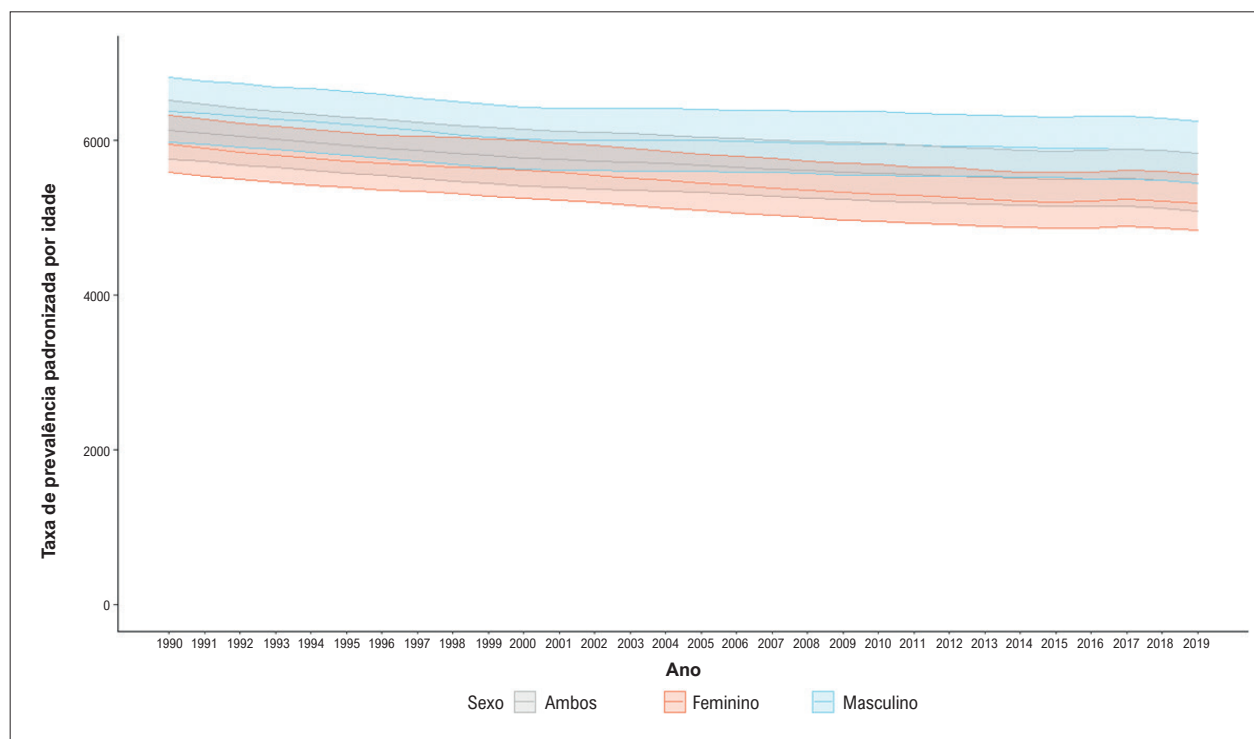


Figura 2.1 – Taxas de prevalência de doença cardiovascular padronizadas por idade, por 100 mil habitantes, por sexo, Brasil, 1990-2019. Fonte: Estudo Global Burden of Disease (GBD) 2019.¹

Posicionamento

Tabela 2.1 – Número de casos e taxas de prevalência, incidência, mortes e DALYs de doença cardiovascular padronizadas por idade nas mulheres, por 100 mil habitantes, e variação percentual das taxas, por grupo etário, no Brasil, em 1990 e 2019.

Grupos Etários	1990		2019		Variação percentual (II 95%)
	Número (II 95%)	Taxa (II 95%)	Número (II 95%)	Taxa (II 95%)	
PREVALÊNCIA					
15-49 anos	81840.1 (71524.9;92783.6)	210.2 (183.7;238.3)	105700 (92430.3;120336.2)	180.7 (158.1;205.8)	-14 (-16.8;-10.9)
50-69 anos	102496.1 (91526.7;114514.7)	1255.7 (1121.3;1402.9)	208399.3 (186607.1;232143.7)	973.2 (871.4;1084)	-22.5 (-25;-19.8)
5-14 anos	26514.1 (17557.2;37666.8)	151.7 (100.4;215.5)	24476.1 (16014.6;34617.6)	154.6 (101.1;218.6)	1.9 (-1.4;5.7)
70+ anos	77895.9 (69702.8;86822.5)	3321.7 (2972.3;3702.4)	200343.1 (180509.1;222408)	2653.3 (2390.6;2945.5)	-20.1 (-22.9;-17.2)
Padronizada por idade	294962.9 (275518.3;317426.8)	557.5 (523.8;597.3)	544515.2 (512491.4;581529.1)	437.4 (411;468.6)	-21.5 (-23.3;-20)
Todas as idades	294962.9 (275518.3;317426.8)	391.9 (366;421.7)	544515.2 (512491.4;581529.1)	491.1 (462.3;524.5)	25.3 (21.7;29.1)
Abaixo de 5	6216.7 (4434;8521.4)	74.5 (53.1;102.1)	5596.8 (3974;7644)	73.8 (52.4;100.8)	-1 (-4;2.2)
INCIDÊNCIA					
15-49 anos	81840.1 (71524.9;92783.6)	210.2 (183.7;238.3)	105700 (92430.3;120336.2)	180.7 (158.1;205.8)	-14 (-16.8;-10.9)
50-69 anos	102496.1 (91526.7;114514.7)	1255.7 (1121.3;1402.9)	208399.3 (186607.1;232143.7)	973.2 (871.4;1084)	-22.5 (-25;-19.8)
5-14 anos	26514.1 (17557.2;37666.8)	151.7 (100.4;215.5)	24476.1 (16014.6;34617.6)	154.6 (101.1;218.6)	1.9 (-1.4;5.7)
70+ anos	77895.9 (69702.8;86822.5)	3321.7 (2972.3;3702.4)	200343.1 (180509.1;222408)	2653.3 (2390.6;2945.5)	-20.1 (-22.9;-17.2)
Padronizada por idade	294962.9 (275518.3;317426.8)	557.5 (523.8;597.3)	544515.2 (512491.4;581529.1)	437.4 (411;468.6)	-21.5 (-23.3;-20)
Todas as idades	294962.9 (275518.3;317426.8)	391.9 (366;421.7)	544515.2 (512491.4;581529.1)	491.1 (462.3;524.5)	25.3 (21.7;29.1)
Abaixo de 5	6216.7 (4434;8521.4)	74.5 (53.1;102.1)	5596.8 (3974;7644)	73.8 (52.4;100.8)	-1 (-4;2.2)
MORTES					
15-49 anos	769476.9 (739810.4;801490.1)	1976.3 (1900.1;2058.5)	679263.9 (631272.6;728617.3)	1161.5 (1079.5;1245.9)	-41.2 (-44.5;-37.8)
50-69 anos	1154563.6 (1117881.8;1194713.4)	14144.8 (13695.4;14636.7)	1485239.2 (1407973.4;1568445)	6935.6 (6574.8;7324.2)	-51 (-53.4;-48.4)
5-14 anos	38226.4 (34169.5;42955.7)	218.7 (195.5;245.7)	22398 (18744.9;26627.2)	141.4 (118.4;168.2)	-35.3 (-42.9;-28.7)
70+ anos	976778.1 (898018.1;1019807.9)	41652.6 (38294.1;43487.5)	1661643.2 (1472104.5;1785160.2)	22006.3 (19496.1;23642.2)	-47.2 (-50.2;-44.7)
Padronizada por idade	3017512.3 (2897630.7;3117428)	6191.2 (5895.3;6408.3)	3875201.6 (3604407.9;4099252.4)	3019.5 (2810.8;3195.6)	-51.2 (-53.4;-49.1)
Todas as idades	3017512.3 (2897630.7;3117428)	4008.9 (3849.7;4141.7)	3875201.6 (3604407.9;4099252.4)	3495.4 (3251.1;3697.5)	-12.8 (-17;-8.6)
Abaixo de 5	78467.3 (65203.6;97481.4)	940.3 (781.4;1168.2)	26657.3 (21657.1;32912.1)	351.4 (285.5;433.9)	-62.6 (-73.6;-49.5)
DALYS					
15-49 anos	769476.9 (739810.4;801490.1)	1976.3 (1900.1;2058.5)	679263.9 (631272.6;728617.3)	1161.5 (1079.5;1245.9)	-41.2 (-44.5;-37.8)
50-69 anos	1154563.6 (1117881.8;1194713.4)	14144.8 (13695.4;14636.7)	1485239.2 (1407973.4;1568445)	6935.6 (6574.8;7324.2)	-51 (-53.4;-48.4)
5-14 anos	38226.4 (34169.5;42955.7)	218.7 (195.5;245.7)	22398 (18744.9;26627.2)	141.4 (118.4;168.2)	-35.3 (-42.9;-28.7)
70+ anos	976778.1 (898018.1;1019807.9)	41652.6 (38294.1;43487.5)	1661643.2 (1472104.5;1785160.2)	22006.3 (19496.1;23642.2)	-47.2 (-50.2;-44.7)
Padronizada por idade	3017512.3 (2897630.7;3117428)	6191.2 (5895.3;6408.3)	3875201.6 (3604407.9;4099252.4)	3019.5 (2810.8;3195.6)	-51.2 (-53.4;-49.1)
Todas as idades	3017512.3 (2897630.7;3117428)	4008.9 (3849.7;4141.7)	3875201.6 (3604407.9;4099252.4)	3495.4 (3251.1;3697.5)	-12.8 (-17;-8.6)
Abaixo de 5	78467.3 (65203.6;97481.4)	940.3 (781.4;1168.2)	26657.3 (21657.1;32912.1)	351.4 (285.5;433.9)	-62.6 (-73.6;-49.5)

Fonte: Estudo Global Burden of Disease (GBD) 2019. Taxa/100 mil habitantes.¹ II: intervalo de incerteza.

Em 2019, no Brasil, as taxas de incidência de DIC, principalmente infarto do miocárdio, padronizadas por idade foram 78 e 148 por 100 mil habitantes em mulheres e homens, respectivamente. Em relação à DIC crônica (infarto do miocárdio prévio, angina estável ou IC isquêmica), as taxas de prevalência padronizadas por idade foram 1.046 e 2.534 por 100 mil em mulheres e homens, respectivamente (Tabela 2.1).

Na análise dos dados do GBD 2019, observa-se redução na taxa de mortalidade por DCV padronizada por idade para mulheres. No início do período, em 1990, existia acentuada diferença entre as regiões geográficas brasileiras, com redução da diferença das taxas de mortalidade ao final do período. Tal fato pode ser explicado por uma redução mais pronunciada no Sudeste e Sul, regiões que concentram as maiores populações e renda, e mais modesta no Norte e Nordeste (Figuras 2.3 e 2.4).^{1,5}

As DCV são a principal causa de morte no Brasil, em mulheres e homens, tendo diminuído 50,6% entre 1990 e 2019 (Tabela 2.1). Embora as taxas de mortalidade padronizadas por idade fossem maiores nos homens em todo o período, a redução percentual foi similar para ambos os sexos, 48% para homens e 52% para mulheres. A mortalidade proporcional por DCV foi maior nas mulheres durante todo o período de 1990 a 2019 (Figura 2.3).^{1,5}

De acordo com as estimativas do Estudo GBD 2019, entre as DCV, a DIC foi a primeira causa de morte no Brasil, seguida pelo AVC. A DIC foi responsável por 12,03% e

12,2% dos óbitos em mulheres e homens, respectivamente, e o percentual dos óbitos por AVC foi maior em mulheres do que em homens, 10,39% e 8,41%, respectivamente. Os DALYs estimados por DIC foram 1.276,6 (1.165,2;1.359) e 2.179,4 (2.054,4;2.296,3) e por AVC foram 1.235,6 (1.133,8;1.322,5) e 1.410,1 (1.323,5;1.487,9) em mulheres e homens, respectivamente (Figuras 2.5 e 2.6).^{1,5}

A prevalência de FA e *flutter* atrial foi maior nos homens em 2019 do que nas mulheres, mas as mulheres apresentaram maior taxa de mortalidade e DALYs padronizada por idade em 2019. A FA ocorre associada com a DCR avançada, especialmente a estenose mitral, mais frequente em mulheres, na razão de 3 para 2.

A prevalência padronizada por idade de DCR apresentou discreto aumento de 2,1%, sendo mais alta nas mulheres (3,5%). No entanto, houve redução das taxas de mortalidade padronizadas por idade atribuíveis à DCR e a redução percentual foi similar em ambos os sexos nos últimos 30 anos (Figuras 2.5 e 2.6). Também as mulheres apresentaram maior mortalidade proporcional por estenose aórtica no Brasil em 2019. Observam-se ainda taxas decrescentes de DALYs entre 1990 e 2019, que foram similares para homens e mulheres (Figuras 2.5 e 2.6).^{1,5}

Segundo dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Ministério da Saúde, 1.185.120 óbitos ocorridos entre 1980 e 2018 tiveram a IC listada como sua causa básica (49,3% [584.155] em homens).³⁵ As razões entre as taxas brutas de mortalidade por IC em ambos os

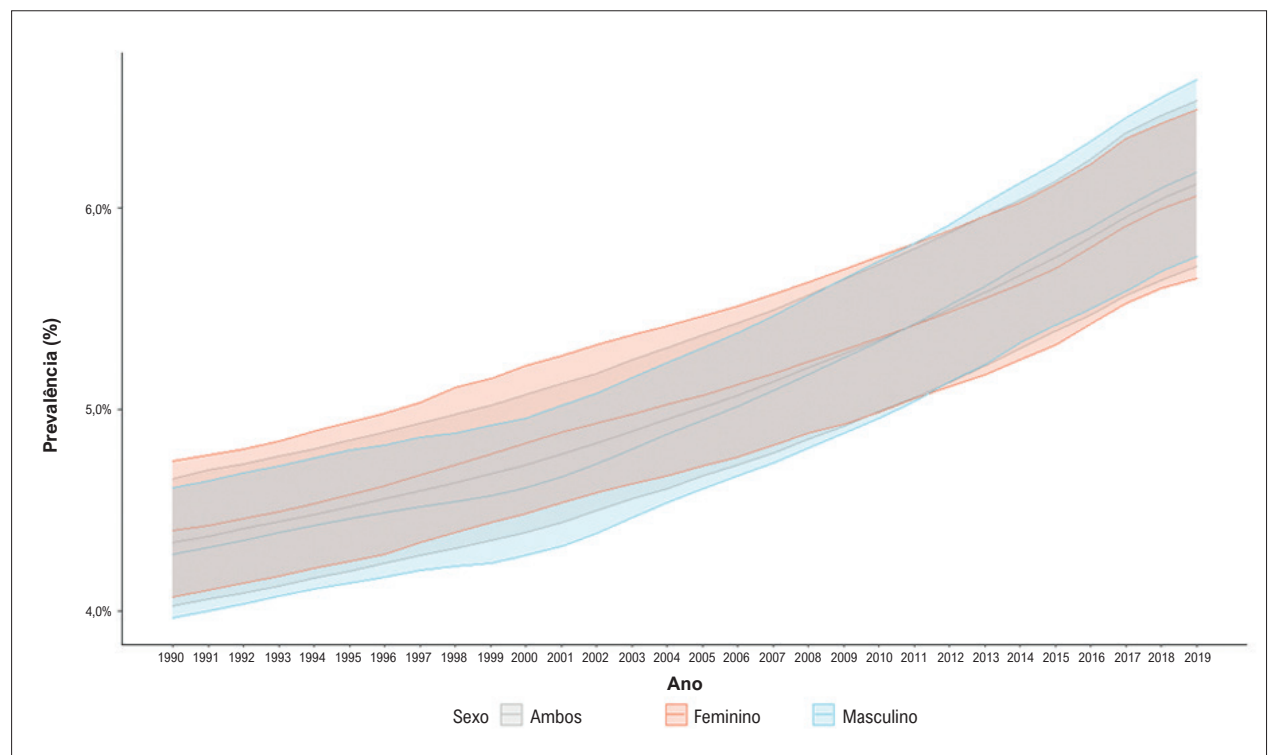
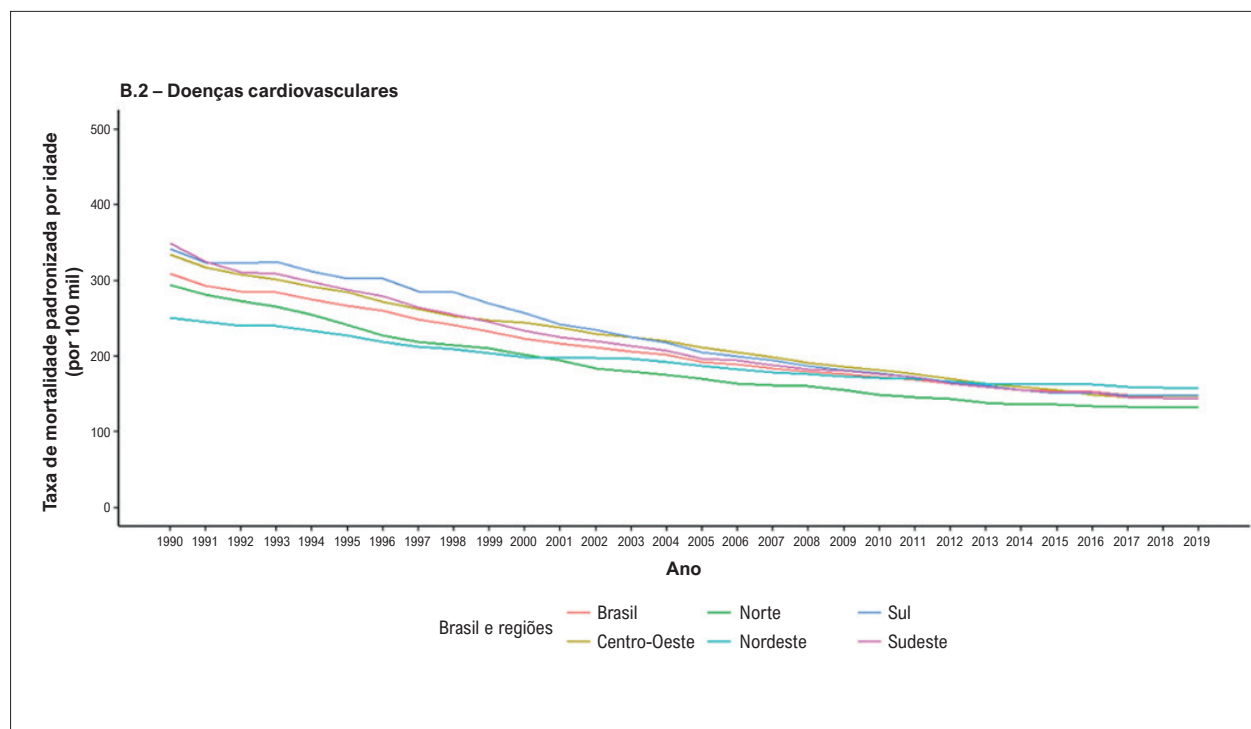
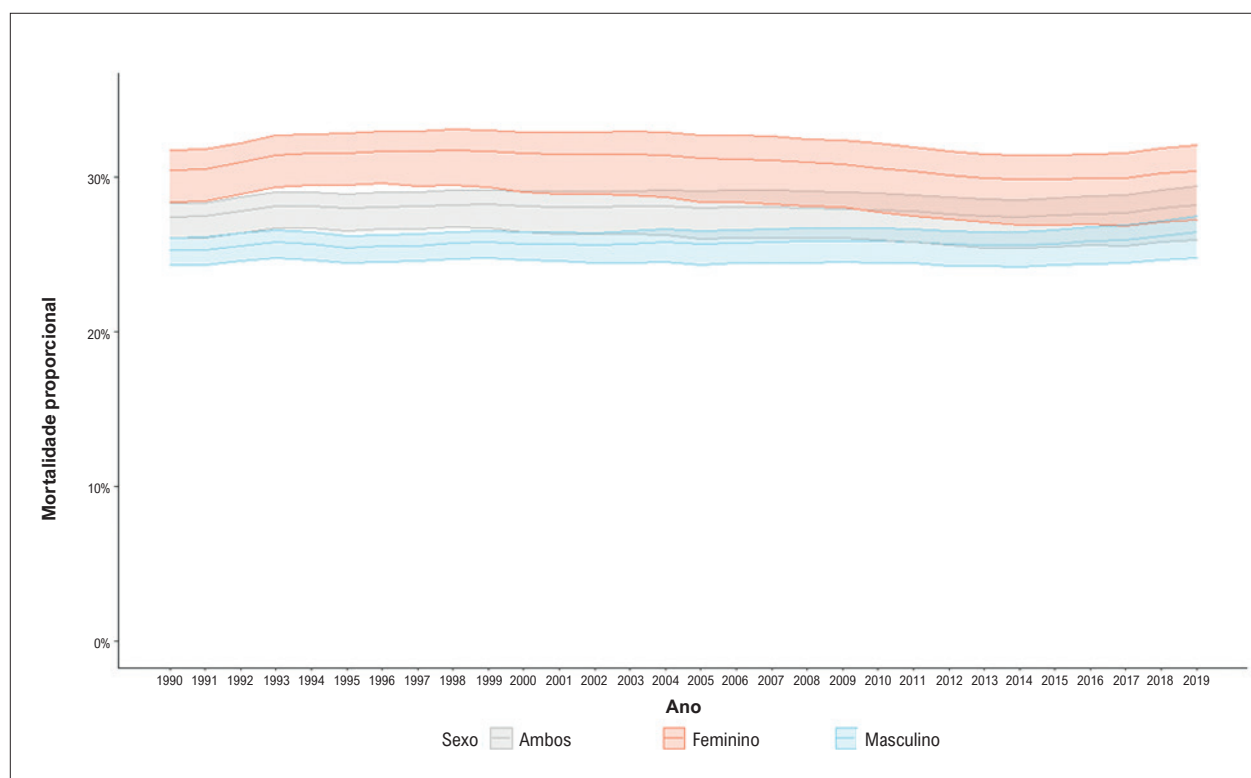


Figura 2.2 – Prevalência de doença cardiovascular, por sexo, no Brasil, 1990-2019. Fonte: Estudo Global Burden of Disease (GBD) 2019.¹

Posicionamento



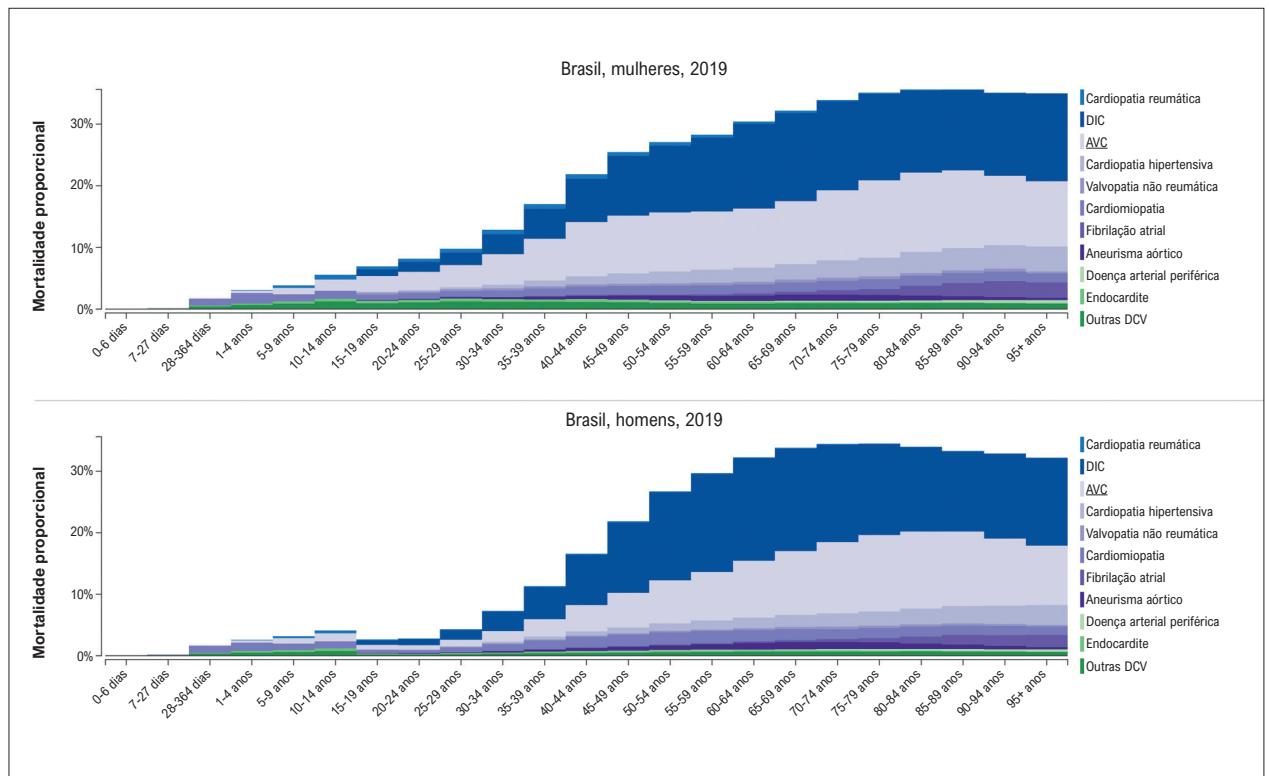


Figura 2.5 – Mortalidade proporcional por doença cardiovascular nas mulheres (A) e nos homens (B), por faixa etária, no Brasil, 2019. Fonte: Estudo Global Burden of Disease (GBD) 2019.¹

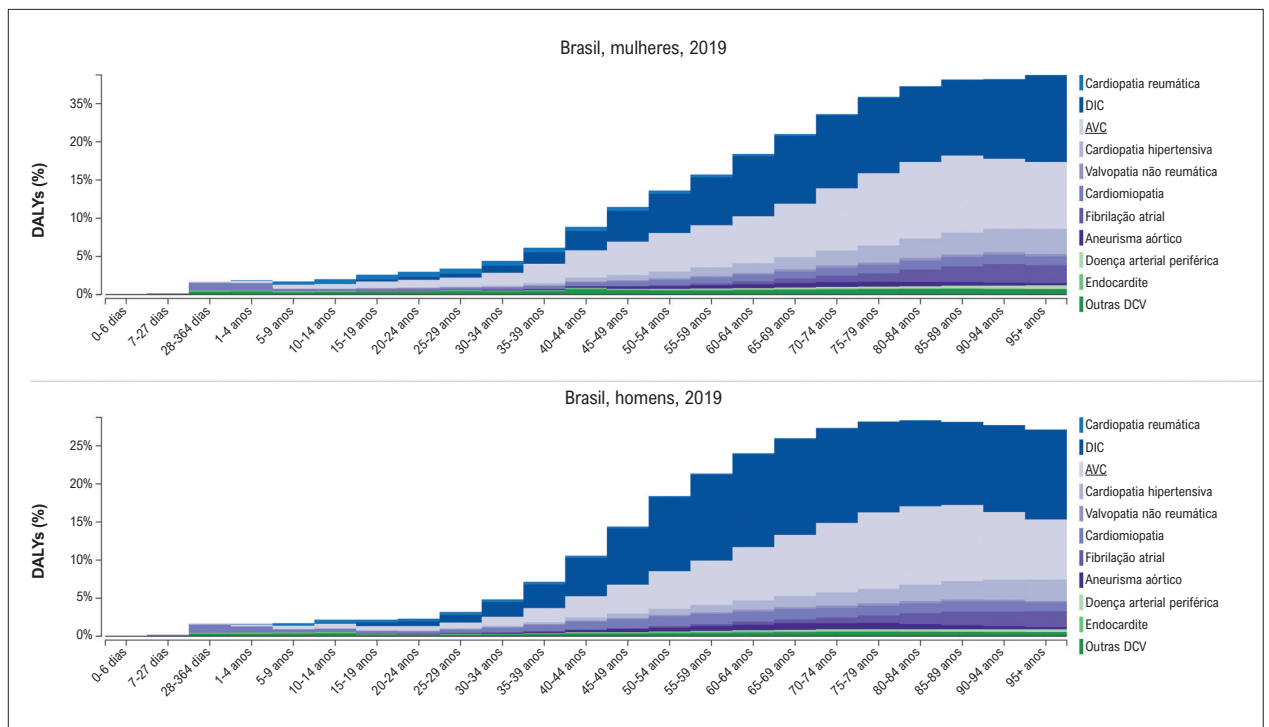


Figura 2.6 – DALYs (%) por doença cardiovascular nas mulheres (A) e nos homens (B), por faixa etária, no Brasil, 2019. Fonte: Estudo Global Burden of Disease (GBD) 2019.¹

Posicionamento

sexos, por grupo etário e região geográfica são mostradas na Tabela 2.2. Observamos razões maiores ou iguais a 1 em quase todo o período, faixas etárias e regiões geográficas, mostrando maior mortalidade nos homens, exceto nas regiões Norte (1985-1989), Nordeste (1980-1984) e Sul na faixa etária de 60 anos e mais, onde a mortalidade das mulheres foi maior.^{35,36}

Entre os FR para DCV em brasileiras, destacam-se HAS, riscos dietéticos, obesidade, aumento do colesterol sérico e glicemia de jejum elevada (Figura 2.7).⁷ O FR que mais aumentou no Brasil, de 1990 a 2019, foi o IMC elevado.^{1,7} Os FR específicos nas mulheres com AVC incluem gravidez, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, uso de contracepção oral, uso de hormônios na menopausa e alterações no estado hormonal.⁷

A prevalência de HAS autorreferida no Brasil em 2019 foi de 23,9%, maior no sexo feminino do que no masculino (26,4% versus 21,1%, respectivamente).³⁷ A mortalidade cardiovascular atribuída à HAS foi maior nas mulheres de 65 a 79 anos e nos homens de 50 a 79 anos.⁵ Os riscos alimentares foram o segundo FR mais importante para DCV em 2019, respondendo por 5,0% e 5,7% das mortes por DIC e 2,6% e 2,4% das mortes por AVC em mulheres e homens, respectivamente.² A inatividade física, outro FR

comportamental, aumentou de 1990 a 2019 no Brasil, com predomínio de mulheres, 4,7%, em relação aos homens, 3,1%.² Segundo dados do IBGE, no Brasil, em 2019, os percentuais de adultos (idade ≥ 18 anos) com excesso de peso e obesidade foram 62,6% e 29,5% para mulheres e 57,5% e 21,8% para homens, respectivamente. Observou-se aumento progressivo da obesidade com o aumento da idade, com maior prevalência de excesso de peso e obesidade nas mulheres em todas as faixas etárias.⁵ A prevalência de diabetes aumenta com o aumento da prevalência de obesidade.⁵ Dados da PNS de 2014 a 2015, no Brasil, mostraram que a prevalência de diabetes foi maior em mulheres, indivíduos com idade superior a 30 anos e entre aqueles com sobrepeso ou obesidade.³⁷ O diabetes é um FR para DAC mais importante para as mulheres do que para os homens, mesmo entre mulheres na pré-menopausa.^{7,37}

Ansiedade, depressão e vitimização por violência foram estudadas em 31.847 mulheres provenientes da PNS de 2013. Os episódios depressivos maiores e a ideação suicida foram avaliados com o *Patient Health Questionnaire* e a vitimização por violência foi autorreferida. As mulheres apresentaram maiores prevalências de episódio

Tabela 2.2 – Razão entre as taxas brutas de mortalidade nos sexos masculino e feminino, em grupos etários, em períodos de 5 anos, por região geográfica.

Faixa etária	Região / Período	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2018
0-29	Norte	1,0	0,9	1,2	1,0	1,2	1,3	1,3	1,8
	Nordeste	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,4	1,4	1,5
	Sudeste	1,1	1,2	1,3	1,3	1,2	1,6	1,5	1,8
	Sul	1,1	1,2	1,2	1,6	1,5	1,3	1,5	1,1
	Centro-Oeste	1,1	1,1	1,1	1,1	1,9	1,5	2,7	1,0
30-59	Norte	1,5	1,4	1,5	1,4	1,6	1,9	1,8	1,5
	Nordeste	1,2	1,3	1,4	1,3	1,3	1,4	1,5	1,6
	Sudeste	1,4	1,5	1,6	1,5	1,6	1,7	1,6	1,5
	Sul	1,4	1,5	1,5	1,4	1,4	1,5	1,4	1,2
	Centro-Oeste	1,2	1,5	1,6	1,6	1,8	1,9	1,7	1,7
60+	Norte	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,3	1,3	1,2
	Nordeste	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
	Sudeste	1,1	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Sul	1,1	1,0	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
	Centro-Oeste	1,1	1,1	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1	1,2

Fonte: Sistema de Informação em Saúde-Datasus.^{35,36}

Posicionamento

A- Taxa de Mortalidade – Mulheres			A- Taxa de DALYs – Mulheres		
Posição	Taxa	Fator de Risco	Posição	Taxa	Fator de risco
1ª	76,8	Pressão arterial sistólica elevada	1ª	1552	Pressão arterial sistólica elevada
2ª	38,4	Riscos alimentares	2ª	924	Índice de massa corporal elevado
3ª	36,2	Índice de massa corporal elevado	3ª	831	Riscos alimentares
4ª	33,8	Colesterol LDL elevado	4ª	692	Colesterol LDL elevado
5ª	27,2	Glicemia de jejum elevada	5ª	524	Tabagismo
6ª	20,0	Tabagismo	6ª	484	Glicemia de jejum elevada
7ª	12,3	Baixo nível de atividade física	7ª	262	Poluição do ar
8ª	11,0	Disfunção renal	8ª	204	Disfunção renal
9ª	10,8	Poluição do ar	9ª	197	Baixo nível de atividade física
10ª	3,9	Outros riscos ambientais	10ª	69	Outros riscos ambientais
11ª	3,1	Temperatura não ideal	11ª	55	Temperatura não ideal
12ª	0,2	Uso de álcool	12ª	15	Uso de álcool

B- Taxa de Mortalidade – Homens			B- Taxa de DALYs – Homens		
Posição	Taxa	Fator de Risco	Posição	Taxa	Fator de risco
1ª	113,0	Pressão arterial sistólica elevada	1ª	2561	Pressão arterial sistólica elevada
2ª	65,7	Riscos alimentares	2ª	1546	Riscos alimentares
3ª	54,2	Índice de massa corporal elevado	3ª	1315	Índice de massa corporal elevado
4ª	47,9	Colesterol LDL elevado	4ª	1311	Colesterol LDL elevado
5ª	47,1	Glicemia de jejum elevada	5ª	972	Tabagismo
6ª	36,9	Tabagismo	6ª	906	Glicemia de jejum elevada
7ª	16,8	Disfunção renal	7ª	421	Poluição do ar
8ª	16,6	Poluição do ar	8ª	352	Disfunção renal
9ª	15,4	Baixo nível de atividade física	9ª	276	Baixo nível de atividade física
10ª	7,8	Outros riscos ambientais	10ª	183	Uso de álcool
11ª	6,5	Uso de álcool	11ª	150	Outros riscos ambientais
12ª	4,4	Temperatura não ideal	12ª	88	Temperatura não ideal

	Riscos metabólicos		Riscos ambientais/ocupacionais		Riscos comportamentais
--	--------------------	--	--------------------------------	--	------------------------

Figura 2.7 – Ranking de taxas de mortalidade e de DALYs por doenças cardiovasculares atribuíveis a fatores de risco padronizadas por idade, em 2019, no Brasil, para mulheres (A) e homens (B). DALYs: anos de vida ajustados por incapacidade; DCV: doença cardiovascular; GBD: Global Burden of Disease; LDL: lipoproteína de baixa densidade. Fonte: Estudo Global Burden of Disease (GBD) 2019.^{1,5}

Posicionamento

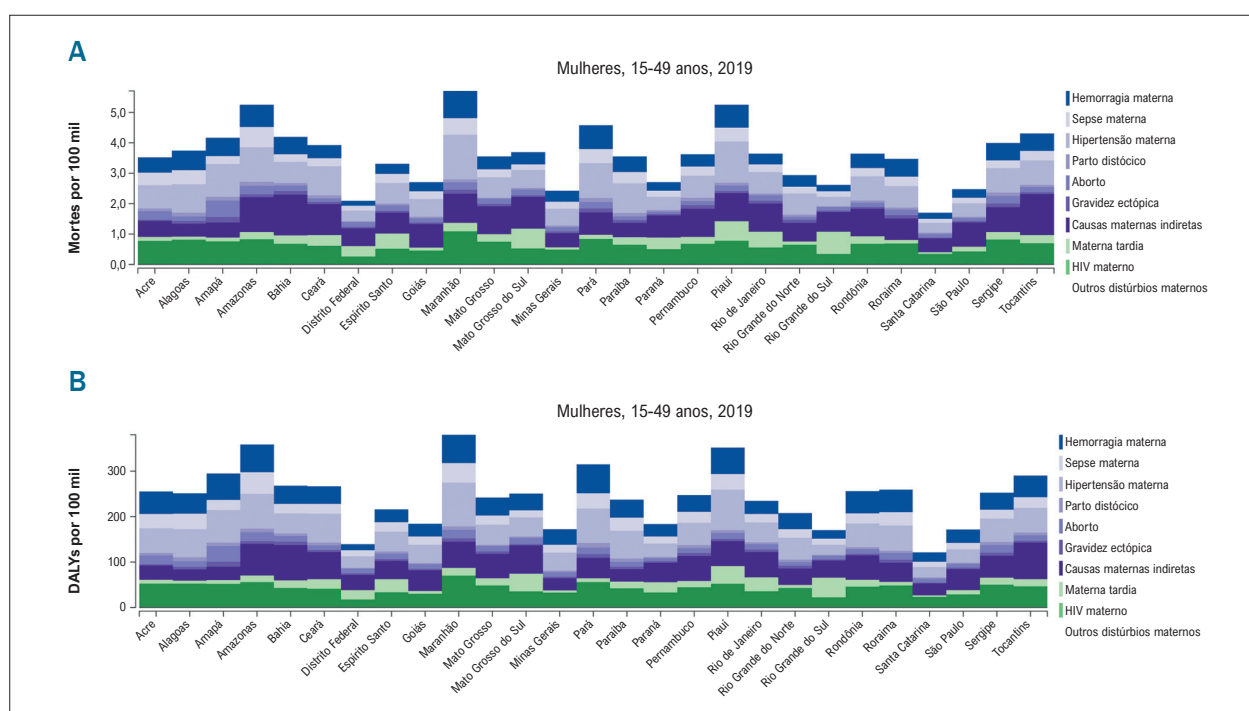


Figura 2.8 – Taxas de mortalidade e DALYs por causas maternas nas unidades federativas, por 100 mil habitantes, nas mulheres, Brasil, 2019. Fonte: Estudo Global Burden of Disease (GBD) 2019.¹

Tabela 2.3 – Mortalidade proporcional e taxa de mortalidade por grupo de causas em crianças, segundo sexo e grupo etário, Brasil, de 2000 a 2015.⁶

Causas de óbitos		<20 anos		Masculino						Feminino				
		Total	Total	<1ano	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-19 anos	Total	<1ano	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-19 anos
MAC	Óbitos	57.892	31.077	26.144	2.901	766	625	641	26.815	22.016	2.972	728	593	506
	MP(%)	4,2	3,7	6,2	4,1	1,8	1,1	0,3	5,15	6,6	5,0	2,4	1,7	0,8
	Mort100mil	5,3	5,62	107,0 ₍₁₎	2,7 ₍₂₎	0,6	0,4	0,5	5,0	94,7 ₍₁₎	2,9 ₍₂₎	0,5	0,4	0,4
Outras MC	Óbitos	86.165	45.237	39.715	3.133	956	725	708	40.928	35.729	3.009	870	720	600
	MP(%)	6,3	5,4	9,3	4,4	2,3	1,3	0,3	7,78	10,8	5,1	2,9	2,0	0,9
	Mort100mil	7,9	8,2	162,6 ₍₁₎	2,9 ₍₂₎	0,7	0,5	0,5	7,7	153,7 ₍₁₎	2,9 ₍₂₎	0,7	0,5	0,4
DApC	Óbitos	29.904	16.706	3.735	2.084	1.493	2.749	6.645	13.198	3.280	2.045	1.376	2.197	4.300
	MP(%)	2,2	2,0	0,9	2,9	3,6	4,8	2,6	2,54	1,0	3,4	4,5	6,2	6,6
	Mort100mil	2,8	3,0	15,3 ₍₁₎	1,9 ₍₂₎	1,1	2,0	4,7	2,5	14,1 ₍₁₎	2,0 ₍₂₎	1,0	1,6	3,1
Mal definidas	Óbitos	85.458	49.940	25.907	7.692	3.019	3.679	9.643	35.518	19.414	6.431	2.408	2.700	4.565
	MP(%)	6,2	5,9	6,1	10,9	7,2	6,5	3,8	6,82	5,9	10,8	7,9	7,7	7,0
	Mort100mil	7,9	9,0	106,0 ₍₁₎	7,0 ₍₂₎	2,2	2,6	6,8	6,7	83,5 ₍₁₎	6,2 ₍₂₎	1,8	2,0	3,3
Externas	Óbitos	340.974	274.627	10.816	16.304	16.384	29.287	201.836	66.347	7.431	10.328	8.801	11.992	27.795
	MP(%)	24,9	32,5	2,5	23,0	39,1	51,6	80,4	12,75	2,2	17,4	28,8	34,0	42,5
	Mort100mil	31,4	49,7	44,3 ₍₁₎	15,0 ₍₂₎	11,9	20,9	142,5	12,5	32,0 ₍₁₎	9,9 ₍₂₎	6,6	8,9	20,2
Todas as causas	Óbitos	1.367.355	845.481	424.932	70.854	41.904	56.775	251.016	521.874	331.269	59.430	30.518	35.293	65.364
	MP(%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	Mort100mil	126,0	153,0	1.739,3 ₍₁₎	65,2 ₍₂₎	30,4	40,5	177,3	98,0	1424,7 ₍₁₎	57,0 ₍₂₎	23,0	26,1	47,6

MAC: malformações do aparelho circulatório; Outras MC: outras malformações congênitas excluindo as MAC; DApC: doenças do aparelho circulatório; MP(%): mortalidade proporcional em percentual; Mort100mil: taxa de mortalidade por 100mil (1) Mortalidade por 100 mil nascidos vivos (2) Mortalidade por 100 mil na população de 0 a 4 excluindo os nascidos vivos.

depressivo (OR = 2,36; IC 95% 2,03-2,74), ideação suicida (OR = 2,02; IC 95% 1,73-2,36) e vitimização por violência (OR = 1,73; IC 95% 1,45-2,06).³⁸

Os fatores inerentes ao sexo são de fundamental importância e irão afetar a ocorrência de DCV ao longo da vida das mulheres. Estudo transversal multicêntrico com 27 maternidades de referência de todas as regiões do Brasil e 82.388 parturientes, de julho de 2009 a junho de 2010, identificou 9.555 casos de morbidade materna grave, 140 mortes e 770 casos de *near miss* materno. A principal causa determinante de complicação materna foi a doença hipertensiva.³⁹ Pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, hipertensão induzida pela gravidez, parto prematuro e recém-nascido pequeno para a idade gestacional são considerados indicadores precoces de risco cardiovascular materno. Segundo dados do GBD 2019, as doenças hipertensivas da gravidez foram a segunda maior causa de mortalidade e DALYs nas mulheres em idade fértil (Figura 2.8).¹

2.1. Doenças do Aparelho Circulatório em Crianças e Adolescentes do Sexo Feminino no Brasil

As DApC nos menores de 20 anos, no Brasil, possuem etiologias que variam de acordo com a faixa etária, o sexo e o local de residência. As MAC são a principal causa de óbito até 4 anos, sendo as cardiomiopatias a principal causa de 5 a 19 anos.⁴⁰

No Brasil, os óbitos por MAC no período de 2000 a 2015 apresentaram maior ocorrência entre os menores de 4 anos, principalmente no primeiro ano de vida e no sexo masculino (Tabela 2.3).⁶ No sexo feminino, as MAC com maior incidência foram persistência do canal arterial, anomalia de Ebstein da valva tricúspide e defeito do septo atrial tipo *ostium secundum*. As DApC ocorreram mais entre 5 anos e 19 anos, com predomínio no sexo feminino, provavelmente por competição das causas externas de óbito, mais prevalentes no sexo masculino.⁶

Há aumento em importância dos óbitos por DApC com a progressão da idade (Figura 2.9).^{6,40} Devemos considerar que crianças que apresentam MAC, até mesmo corrigidas, e que não morreram no primeiro ano de vida poderão apresentar complicações e sequelas, como IC, arritmias, endocardite, com óbito na adolescência. Outra possível explicação é a maior negligência diagnóstica das MAC e DApC no sexo feminino em todas as faixas etárias no Brasil, desencadeada por menor acesso ao sistema de saúde e a recursos diagnósticos em comparação ao sexo masculino.^{3,6,40}

A Tabela 2.4 mostra a mortalidade proporcional atribuída a DApC e MAC nos menores de 1 ano por causas específicas e macrorregião brasileira.¹³ Mais de 83% das mortes por DApC foram devidas a MAC em todas as regiões, com ênfase na região Sul, onde aquela porcentagem foi de

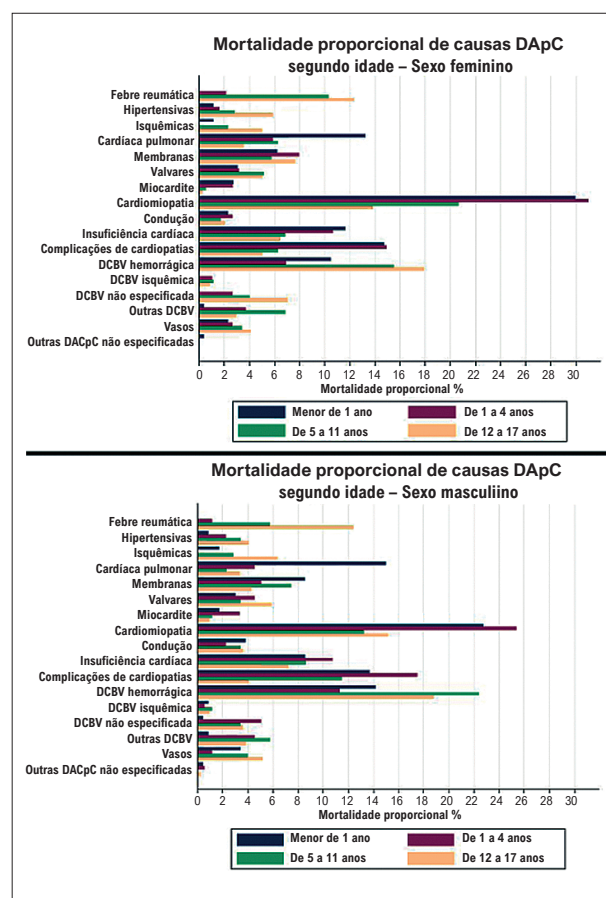


Figura 2.9 – Mortalidade proporcional anual por causas específicas do aparelho circulatório em crianças e adolescentes, por sexo e grupo etário, no estado do Rio de Janeiro, de 1995 a 2012.⁴⁰ DApC: Doenças do Aparelho Circulatório, DCBV: Doenças Cerebrovasculares

93%. As MAC não especificadas corresponderam à metade das mortes dos menores de 1 ano no Brasil, sem distinção entre os sexos, com predomínio na região Sudeste (44%). A mortalidade proporcional por DApC foi 2,5 vezes maior na região Norte do que na região Sul, com predomínio no sexo feminino. A cardiomiopatia representou 32% das mortes por DApC, emergindo como a principal causa de morte, em todas as regiões, em ambos os sexos.⁴¹

Na última década o aumento da obesidade, resistência insulínica e HAS em crianças e adolescentes foi um fator que contribuiu para o aumento do risco cardiovascular em jovens. Estima-se que nos próximos anos ocorra um incremento da prevalência da DApC nessa população.^{26,42}

As meninas e adolescentes do sexo feminino morreram mais de DApC do que aqueles do sexo masculino, o que demanda estratégias de saúde pública voltadas para elas, como a equidade de acesso aos recursos de saúde, o diagnóstico precoce e a instituição de medidas terapêuticas específicas para o sexo feminino.

Posicionamento

Tabela 2.4 – Mortalidade proporcional por doenças do aparelho circulatório e malformações do aparelho circulatório, com subdivisão por causas específicas, em menores de 1 ano, sexo feminino, por macrorregião do Brasil, de 2000 a 2015.⁴¹

CAUSAS DE ÓBITOS		Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total
DOENÇA CARDÍACA PULMONAR E DA CIRCULAÇÃO PULMONAR	Óbitos	77	131	244	39	41	532
	MP (%)	3,09	1,99	2,33	1,15	1,75	2,10
PERICARDITE E ENDOCARDITE	Óbitos	13	32	69	9	14	137
	MP (%)	0,52	0,48	0,66	0,27	0,60	0,54
MIOCARDITES	Óbitos	3	14	49	23	4	93
	MP (%)	0,12	0,21	0,47	0,68	0,17	0,37
CARDIOMIOPATIAS	Óbitos	130	360	469	61	71	1091
	MP (%)	5,22	5,46	4,47	1,80	3,02	4,31
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	Óbitos	74	170	140	33	25	442
	MP (%)	2,97	2,58	1,33	0,98	1,06	1,75
DOENÇAS CEREBROVASCULARES E OUTROS VASOS	Óbitos	46	91	187	31	34	389
	MP (%)	1,84	1,38	1,78	0,92	1,45	1,64
OUTRAS DOENÇAS DO APARELHO CIRCULATÓRIO	Óbitos	83	188	243	37	45	596
	MP (%)	3,33	2,85	2,32	1,09	1,92	2,36
SUBTOTAL DApC	Óbitos	426	986	1401	233	234	3280
	MP (%)	17,11	14,97	13,36	6,89	9,96	12,97
CÂMARAS E SEPTOS	Óbitos	300	715	1943	630	370	3985
	MP (%)	12,05	10,75	18,52	18,64	15,75	15,75
VALVAS	Óbitos	87	196	691	293	138	1405
	MP (%)	3,49	2,97	6,59	8,67	5,87	5,55
NÃO ESPECIFICADAS	Óbitos	1284	3749	4666	1733	1324	12756
	MP (%)	51,57	56,90	44,48	51,27	56,36	50,43
OUTRAS	Óbitos	235	547	712	166	126	1786
	MP (%)	9,57	8,30	6,79	4,91	5,36	7,06
VASOS	Óbitos	158	395	1049	325	157	1727
	MP (%)	6,34	5,99	10,00	9,62	6,68	8,24
SUBTOTAL MAC	Óbitos	2064	5602	7859	3147	2115	22016
	MP (%)	82,89	85,04	74,93	93,11	90,04	87,03
TOTAL DApC + MAC	Óbitos	2490	6588	10489	3380	2349	25296
	MP (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

DApC: doenças do aparelho circulatório; MAC: malformações do aparelho circulatório; MP (%): mortalidade proporcional em percentual.

3. Fatores de Risco Cardiovascular

3.1. Introdução

Nas últimas décadas, segundo dados do GBD 2019, houve uma redução global da taxa de mortalidade por DCV, com tendência a estagnação nos últimos anos.¹ Nas mulheres, na faixa etária de 35-54 anos, houve crescente aumento na taxa de mortalidade por DIC nos Estados Unidos da América,^{8,43} atribuído à maior prevalência dos FRCV tradicionais.

Segundo dados do Estudo GBD 2019, para a mulher brasileira (Figura 2.7), no *ranking* de taxas de mortalidade e de DALYs por DCV atribuíveis a fatores de risco, padronizadas por idade, destacaram-se em ordem decrescente os seguintes fatores de risco: elevação da pressão arterial sistólica, IMC elevado, riscos alimentares, colesterol LDL elevado, tabagismo e glicemia de jejum elevada. Importante ressaltar o aumento da prevalência de DCV nas mulheres jovens de 15-49 anos, entre 1990 e 2019.^{7,44}

Com relação ao risco de DCV aterosclerótica, as mulheres compartilham alguns FRCV tradicionais com os homens, enquanto outros FRCV são sub-reconhecidos nas mulheres (Quadro 3.1 e Figura 3.1)² e outros ainda são específicos do sexo/gênero feminino (Figura 3.2).

Quadro 3.1 – Agravantes do risco cardiovascular do diabetes mellitus na mulher.⁵⁰

- Idade > 56 anos nas mulheres e tempo de diagnóstico do diabetes >10 anos
- História familiar: parente de primeiro grau com DCV prematura (homens <55 anos e mulheres <65 anos)
- Tabagismo
- Hipertensão arterial sistêmica
- Síndrome metabólica
- Albuminúria >30 mg/g de creatinina
- Taxa de filtração glomerular <60 ml/min
- Retinopatia não proliferativa
- Neuropatia autonômica cardiovascular incipiente

Nos ensaios clínicos, apesar da importância da relação dos FRCV com DCV, as mulheres são pouco representadas e os escores para estratificação de risco cardiovascular utilizados, Framingham, SCORE (*Systematic CO*ronary *R*isk *E*valuation), SBC/SBD/SBEM, não contemplam os

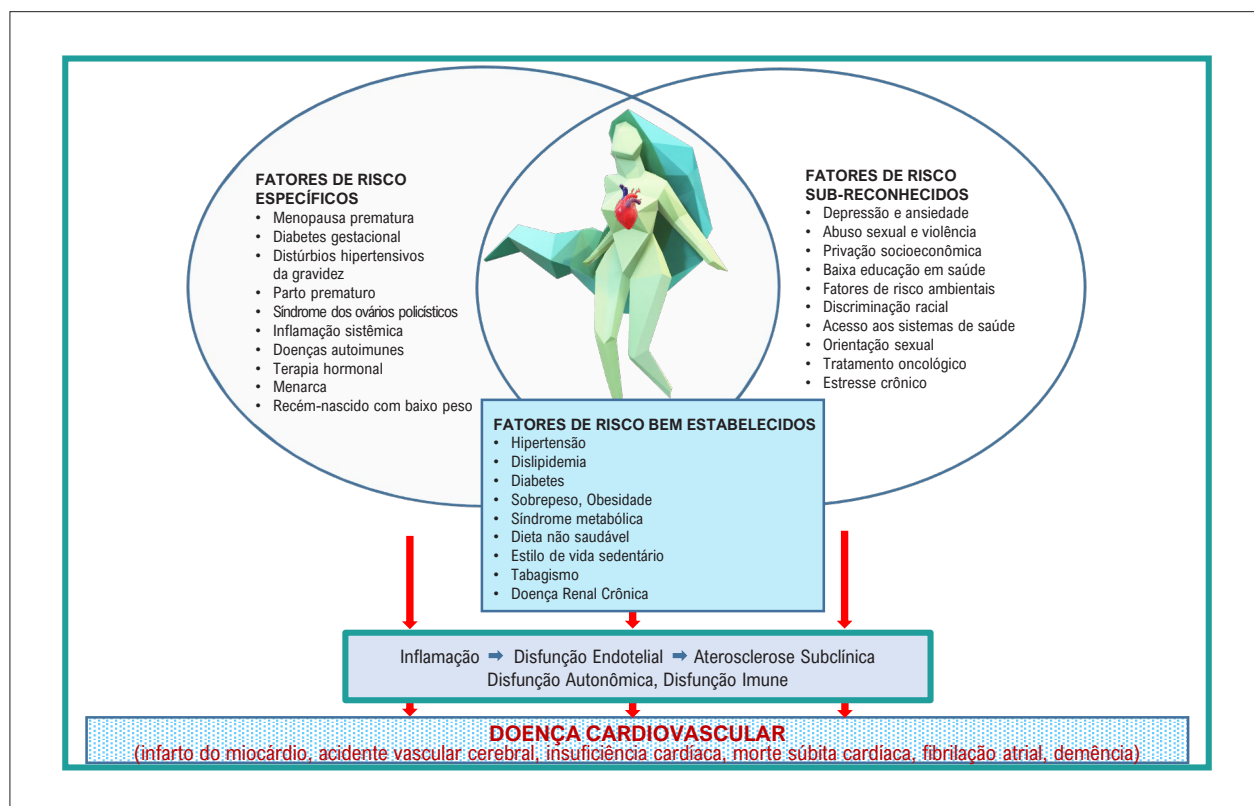


Figura 3.1 – Fatores de risco para doença cardiovascular nas mulheres. Os fatores de risco bem estabelecidos, comuns a ambos os sexos, são incorporados nos escores de risco da doença cardiovascular aterosclerótica. Porém, os fatores de risco específicos do sexo e os fatores de risco sub-reconhecidos interagem com os tradicionais, agregando risco especialmente nas mulheres.

Posicionamento

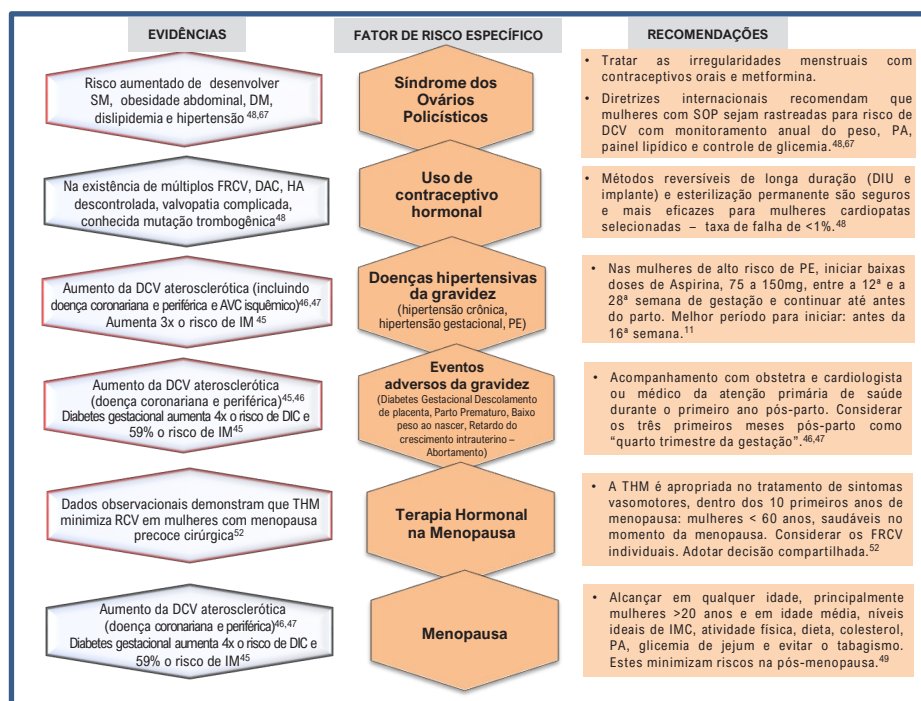
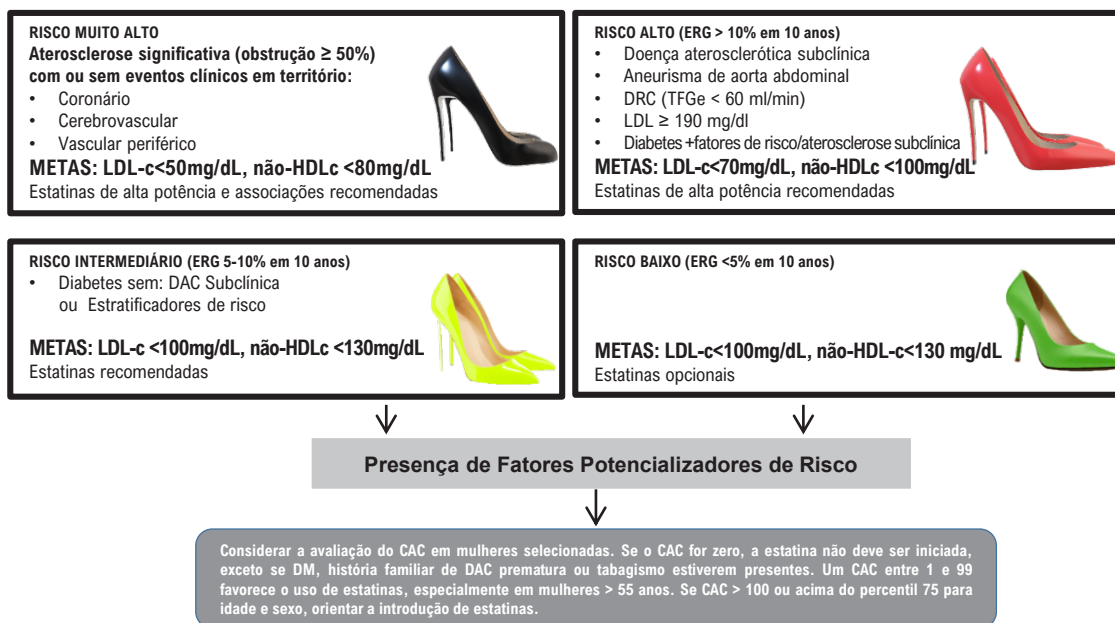


Figura 3.2 – Fatores de risco específicos do sexo feminino para doenças cardiovasculares, com evidências e recomendações.^{11,45-49} AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DCV: doença cardiovascular; DIC: doença isquêmica do coração; DIU: dispositivo intrauterino; DM: diabetes mellitus; FRCV: fatores de risco cardiovascular; HA: hipertensão arterial; IM: infarto do miocárdio; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; PE: pré-eclâmpsia; RCV: risco cardiovascular; SM: síndrome metabólica; SOP: síndrome de ovários policísticos; THM: terapia hormonal da menopausa.



Aterosclerose subclínica: placas na carótida e/ou espessamento médio-intimal; CAC > 100; ITB < 0,9 e/ou placas ateroscleróticas na angio-TC. Fatores de risco no DM: idade > 48 anos (homem) ou 54 anos (mulher); DM ≥ 10 anos; história familiar de cardiopatia prematura; tabagismo; hipertensão, síndrome metabólica; retinopatia; microalbuminúria e/ou TFGe < 60 ml/min.

Figura 3.3 – Algoritmo para avaliação do risco cardiovascular nas mulheres e recomendação do uso de estatinas.⁵³ angio-TC: angiotomografia coronariana; CAC: escore de cálcio coronariano; DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellitus; DRC: doença renal crônica; ERG: Escore de Risco Global; ITB: índice tornozelo-braquial; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Quadro 3.2 – Fatores de risco para doença cardiovascular mais prevalentes nas mulheres, além dos fatores de risco semelhantes em homens e mulheres, com evidências.^{11,43,45,53,55-58,65-67}

Fatores de risco e doenças	> risco para DCV em mulheres	Evidências
Diabetes mellitus	X	Hipertensão e dieta inadequada estão associadas a alto risco de pré-diabetes. Mulheres com DM têm 45% maior risco de DIC. ^{45,67} DM2 mais comum em mulheres < 40 anos com maior mortalidade ao longo da vida. Risco relativo de mortalidade por DCV maior em mulheres do que em homens, como também o excesso de risco de mortalidade por DCV é maior em mulheres. ^{45,67} Eventos ateroscleróticos acarretam mais IC congestiva nas mulheres. ⁶⁷
Hipertensão arterial sistêmica	X	Maior risco de infarto do miocárdio (INTERHEART). ⁶⁷ Maior prevalência de hipertensão secundária na pré-menopausa. Mulheres na pós-menopausa têm menos descenso noturno e mais eventos. Mulheres desenvolvem mais hipertrofia ventricular, ICFeP, rigidez arterial, DRC e DM. Mulheres apresentam mais efeitos colaterais com os anti-hipertensivos. Ocorre em 80% das mulheres > 75 anos. Apenas 29% têm controle adequado da HAS. ⁴⁵
Dislipidemia (*)		No SWAN, colesterol total, LDL-c e triglicérides tiveram pico na transição da menopausa para a fase precoce após a menopausa. ⁶⁵ Recente meta-análise não demonstrou diferenças significativas de HDL-C entre a pré- e pós-menopausa. ⁶¹
Obesidade (*)		No Framingham Heart Study, houve aumento de risco de DAC: 64% nas mulheres versus 46% nos homens. ⁴⁵ Mais prevalente nas mulheres brasileiras do que nos homens. FR mais importante para HAS nas mulheres. Associada com desfechos adversos na gravidez.
Sedentarismo (*)		Maior prevalência de inatividade nas mulheres. 25% das mulheres não praticam atividade física regular. ^{43,45}
Tabagismo (*)		As mulheres têm 25% maior risco de DAC em comparação aos homens, exceto na faixa etária mais jovem (30-44 anos). ^{43,67}
Fibrilação Atrial	X	Em comparação aos homens com FA, as mulheres têm 20% a 30% maior risco de AVC, maior gravidade e pior resultado a longo prazo em termos de incapacidade permanente. O sexo feminino foi associado à idade >65 anos ou >2 fatores de risco no CHA2DS2-VASc em FA não valvar. ⁶⁷
Síndrome Metabólica (*)		No estudo SWAN, os riscos de SM em mulheres na pré-menopausa e menopausa são 1,45x e 1,25x maiores, respectivamente. ⁶⁵
Artrite Reumatoide		Aumento de 50% no risco de mortalidade por DCV em comparação à população geral. ⁶⁷
Lúpus Eritematoso Sistêmico		Três vezes maior o risco de DIC. ⁴⁵ Prevalente em asiáticas, afro-americanas, afro-caribenhas e hispânicas em comparação com caucasianas. As mulheres negras são 2-4x mais propensas a ter LES do que as mulheres brancas. A DIC é a causa principal de mortalidade de LES. ⁶⁷
Depressão (**)	X	Comum em portadoras de DIC. Fator de risco independente para piores desfechos. ⁵⁶ Mulheres são mais suscetíveis, com aumento do risco de DIC em 2x. ⁴⁵
Estresse Mental (ansiedade, estresse psicossocial) Exaustão vital	X	Estudos demonstram associação entre estresse mental, disfunção microvascular e vasoespasm coronarianos em pacientes com INOCA, ⁵⁸ principalmente nas mulheres.
Determinantes Sociais de Saúde		DSS geram desfechos negativos que, somados as FRCV clássicos e específicos do sexo/gênero, promovem inflamação vascular e disfunção endotelial, culminando em DCV. ⁵⁹

(*) fatores de risco semelhantes em ambos os sexos; (**) Questões básicas: Como você acha que as coisas estarão com sua saúde no futuro? Com que frequência você sente prazer ou felicidade em sua vida? Você já se sentiu grato por sua saúde, já se sentiu grato por outras coisas em sua vida? - analisam otimismo, afeto positivo, gratidão, respectivamente,⁵⁶ e podem auxiliar o reconhecimento e a abordagem específica. AVC: acidente vascular cerebral; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; CT: colesterol total; DAC: doença arterial coronariana; DIC: doença isquêmica do coração; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DCV: doença cardiovascular; DOAC: anticoagulantes de ação direta; DRC: doença renal crônica; DSS: determinantes sociais de saúde; FA: fibrilação atrial; FR: fator de risco; FRCV: fatores de risco cardiovascular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IC: insuficiência cardíaca; ICFeP insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; INOCA: isquemia na ausência de obstrução arterial coronariana; LES: lúpus eritematoso sistêmico; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; SM: síndrome metabólica.

Posicionamento

Quadro 3.3 – Recomendações para o manejo da dislipidemia nas mulheres.

Recomendações para o manejo da dislipidemia nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
A terapia nutricional, a perda de peso e a prática de atividade física devem ser recomendadas a todos os pacientes		A	26,43,51,67
Reduzir o consumo de sódio e manter adequado consumo de frutas frescas, hortaliças e produtos lácteos com baixo teor de gordura. Manter peso corpóreo e a medida da cintura dentro da normalidade		A	26,51,53,67
Pelo menos 30 minutos de exercício aeróbico dinâmico de intensidade moderada (caminhada, corrida, ciclismo ou natação) em 5 a 7 dias por semana. Aumento gradual da atividade física aeróbica para 300 minutos por semana de intensidade moderada ou 150 minutos por semana de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa, ou uma combinação equivalente dos mesmos, idealmente com exercício diário supervisionado		A	26,43,51,67
Mulheres de muito alto risco e alto risco cardiovascular: o LDL-c deve ser reduzido para < 50 mg/dL e < 70 mg/dL e o não HDL-c para < 80 mg/dL, e < 100mg/dL, respectivamente		B	51,52,53,
Mulheres de risco cardiovascular intermediário: o LDL-c deve ser reduzido para < 100 mg/dL e o não HDL-c para < 130 mg/dL		A	51,52,53
Mulheres de baixo risco cardiovascular: a meta de LDL-c deve ser < 130 mg/dL e o não HDL-c < 160 mg/dL		A	51,52,53
Não é recomendado tratamento medicamentoso nas gestantes		A	11,43,47,67
Os sequestrantes de ácidos biliares são considerados seguros para uso durante a amamentação		B	11,43,47,67
Rosuvastatina e pravastatina em baixas doses foram estudadas e podem ser consideradas durante a amamentação se os benefícios superarem os riscos potenciais		B	11,43,47,67

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade. O tempo de reavaliação após o tratamento medicamentoso deve ser de pelo menos um mês. Adaptado da Atualização da Diretriz de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.⁵³ Semelhantemente ao uso de medicamentos durante a gravidez, os autores deste artigo recomendam a tomada de decisão compartilhada entre paciente e clínico para determinar o curso clínico ideal para pacientes individuais.

FRCV específicos do sexo feminino, tais como (Figura 3.2): SOP, uso de contraceptivo hormonal, DHG, eventos adversos da gravidez, terapia hormonal na menopausa, riscos agregados ao *status* socioeconômico, psicossocial e ambiental. Além disso, os escores não contemplam a associação com doenças inflamatórias (HIV) e autoimunes (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase),⁸ distúrbios ansiosos-depressivos e DSS, considerados FPR nas mulheres.

Torna-se fundamental considerar na avaliação do risco cardiovascular, além dos estratificadores de risco (Figura 3.3), os agravantes de risco associados com DM (Quadro 3.2), os FPR e os fatores de risco inerentes ao sexo/gênero. Desse modo, mudanças do estilo de vida podem ser instituídas, além da recomendação de medidas de prevenção primária das DCV, com o objetivo de identificar e tratar mais precocemente um maior número de mulheres em risco.^{7,8,44}

A estimativa do risco de eventos cardiovasculares na mulher para prevenção primária é limitada. A diretriz do ACC/AHA identifica situações particulares em mulheres aparentemente saudáveis com FPR, nas quais a decisão sobre a utilização de estatina de média potência para risco baixo ou intermediário deve ser compartilhada entre cardiologista, gineco-obstetra e paciente. Não há evidência claramente estabelecida sobre o uso de estatinas e será necessário considerar a avaliação do CAC em mulheres selecionadas. Se o CAC for zero, a estatina não deve ser iniciada, exceto na presença de: DM, história familiar de DAC prematura ou tabagismo. O CAC entre 1 e 99 favorece o uso de estatinas, especialmente em mulheres > 55 anos. Se o CAC > 100 ou acima do percentil 75 para idade e sexo, deve-se orientar a introdução de estatinas (Figura 3.3).^{51,52}

Quadro 3.4 – Recomendações para o manejo de diabetes e síndrome metabólica nas mulheres.

Recomendações para o manejo de diabetes e síndrome metabólica nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
As estratégias de controle de peso, atividade física, orientação dietética e cessação do tabagismo devem ser oferecidas a todas as mulheres com intolerância a glicose, SM ou DM, de maneira a reduzir o risco CV		A	26,43,50,51,52,67
Não é recomendável estratificar o risco de eventos coronários por meio de métodos anatômicos ou funcionais em mulheres assintomáticas com SM ou DM		A	26,43,50,51,52,67
Recomenda-se o uso de CAC em mulheres com DM ou SM e risco CV intermediário (ERG 5-10% em 10 anos). Com CAC = 0, em geral, recomenda-se não iniciar estatina		B	26,43,50,51,52,53,67
Em prevenção primária, mulheres diabéticas ou com SM cuja terapia com estatina está indicada devem receber doses de alta potência dessas e/ou de ezetimiba, com alvo de LDL-c < 70 mg/dL		A	26,43,50, 51,52,67
Alternativamente, em mulheres com DM ou SM de risco elevado ou muito elevado, uma meta de LDL-c < 50 mg/dL deve ser buscada		B	
O uso de AAS não é recomendado como estratégia de prevenção primária em mulheres com SM ou DM, independentemente do risco CV		A	26,43,50,51,53,67
O uso de AAS é recomendado como estratégia de prevenção em mulheres com SM ou DM, com alto e muito alto risco, na ausência de contraindicação ou risco de sangramento	 a	B	26,43,50,51,52,67
Em relação ao tratamento farmacológico, não há diferença nas recomendações quanto ao gênero, exceto os relacionados com gravidez		A	11,26,43,50,51,52,67

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; AAS: ácido acetilsalicílico; CAC: escore de cálcio coronariano; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ERG: escore de risco global; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; SM: síndrome metabólica.

Posicionamento

Quadro 3.5 – Recomendações para o manejo do tabagismo nas mulheres.

Recomendações para o manejo do tabagismo nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
Avaliação rotineira do tabagismo e exposição ao tabaco para mulheres em todas as consultas dos profissionais de saúde, com registro no prontuário médico		A	26,43,51,52,67
Aconselhamento sistemático de todas as mulheres para a cessação do tabagismo		A	26,43,51,52,67
Recomenda-se para todas as mulheres uma combinação de intervenções cognitivo-comportamentais e farmacológicas para maximizar as taxas de abandono		A	26,43,51,52,67
Recomenda-se a abstinência do fumo para todas as mulheres com o objetivo de reduzir os riscos cardiovasculares		A	26,43,51,52,67
Deve-se alocar equipe multidisciplinar para facilitar a cessação do fumo, em todos os sistemas de saúde	 a	B	26,43,51,52,67

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência.

Quadro 3.6 – Recomendações para o manejo de sobrepeso e obesidade nas mulheres

Recomendações para o manejo do sobrepeso e obesidade nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
Em mulheres com sobrepeso e obesidade, a perda de peso é recomendada para melhorar o perfil de risco cardiovascular		B	26,43,51,52,67
Aconselhamento e intervenções abrangentes no estilo de vida, incluindo restrição calórica, são recomendados para alcançar e manter a perda de peso nas mulheres com sobrepeso e obesidade		B	26,43,51,52,67
Enfatizar a relação de sobrepeso e obesidade com aumento de risco cardiovascular			
Calcular o índice de massa corporal e realizar medidas antropométricas em consultas médicas para identificar mulheres com sobrepeso e obesidade com objetivo de intervenção		C	26,43,51,52,67
Para o tratamento, sugere-se equipe multidisciplinar, considerando-se tratamento farmacológico e cirurgia bariátrica quando não se consegue a redução adequada. Empregar medicamentos se IMC > 30 ou >27 na presença de comorbidades		B	26,43,51,52,67
Avaliar a circunferência da cintura para identificar as mulheres com maior risco cardiometabólico	 a	B	26,43,51,52,67
Não se recomenda o uso de fármacos para diminuição de peso na gestação e durante a amamentação. Deve-se dar especial atenção a mulheres no período fértil		B	26,43,51,52,67

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; IMC: índice de massa corporal.

Quadro 3.7 – Recomendações para o manejo da hipertensão arterial nas mulheres.

Recomendações para o manejo da hipertensão arterial nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
Para todas as mulheres com PA elevada ou hipertensão, medidas não farmacológicas são indicadas para reduzir a PA: perda de peso, padrão alimentar saudável, redução de sódio, suplementação dietética de potássio, aumento da atividade física com um programa estruturado de exercícios e ingestão limitada de álcool		A	26,43,51,52,67
Recomenda-se medicação anti-hipertensiva para mulheres com risco estimado $\geq 5\%$ em 10 anos e PA sistólica média ≥ 130 mmHg ou PA diastólica média ≥ 80 mmHg, para prevenção primária de DCV		A	26,43,51,52,67
Recomenda-se, para mulheres com hipertensão confirmada e risco CV $\geq 10\%$, PA alvo $< 130/80$ mmHg		B	26,43,51,52,67
Recomenda-se, para mulheres com hipertensão arterial e doença renal crônica, meta pressórica $< 130/80$ mmHg		B	26,43,51,52,67
Recomenda-se, para mulheres com hipertensão arterial e diabetes tipo 2, meta pressórica $< 130/80$ mmHg, devendo medicação anti-hipertensiva ser iniciada se PA $\geq 130/80$ mmHg		B	26,43,51,52,67
Recomenda-se medicação anti-hipertensiva para mulheres com risco estimado $< 10\%$ em 10 anos e PA $\geq 140/90$ mmHg, para prevenção primária de DCV		C	26,43,51,52,67
Em mulheres com hipertensão confirmada sem marcadores adicionais de aumento do risco CV, a meta pressórica $< 130/80$ mmHg é recomendada	 b	B	26,43,51,52,67
Não utilizar IECA ou BRA em mulheres com idade fértil e perspectivas de engravidar por seus possíveis efeitos teratogênicos		A	26,43,51,52,67
A hipertensão secundária é comum em mulheres jovens e idosas, devendo-se rastrear adolescentes e adultos jovens com hipertensão, para prevenir complicações CV a longo prazo e iniciar tratamento específico		A	26,43,51,52,67

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; CV: cardiovascular; DCV: doença cardiovascular; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; PA: pressão arterial.

A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017⁵³ e a Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da SBC - 2019²⁶ recomendam o Escore de Risco Global,⁵⁴ que estima o risco em 10 anos de infarto do miocárdio e AVC fatais ou não fatais, insuficiência cardíaca e insuficiência vascular periférica. A Figura 3.3 sugere algoritmo para a avaliação do risco

cardiovascular nas mulheres e a recomendação do uso de estatinas.

Os distúrbios ansiosos-depressivos, sejam alterações de humor, comportamentos, afecção, acompanhados ou não de alterações somáticas ou déficit de cognição, são causas comuns de incapacidade em países desenvolvidos e são considerados FPR pela AHA/ACC e a Sociedade

Posicionamento

Quadro 3.8 – Recomendações para o manejo da atividade física nas mulheres.

Recomendações para atividade física nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
Durante as consultas, médicos devem aconselhar seus pacientes para as práticas de atividade física		B	26,43,51,52,67
Atividade física semanal $\geq$ 150 minutos de exercício em intensidade moderada ou 75 minutos de exercícios mais intensos reduz o risco cardiovascular		A	26,43,51,52,67
Atividade física semanal < 150 minutos de exercício de intensidade moderada ou < 75 minutos de exercícios mais intensos reduz o risco cardiovascular	 a	B	26,43,51,52,67
Atividade física semanal > 150 minutos de exercício de intensidade moderada durante toda a gravidez sem complicações		A	26,43,51,52,67

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência.

Europeia de Cardiologia. Mulheres são mais suscetíveis aos distúrbios ansiosos-depressivos, que aumentam duas vezes o risco de DIC. Alterações comportamentais, hormonais, genéticas e psicossociais se sobrepõem e, do ponto de vista fisiopatológico, promovem disfunção endotelial, aterotrombose, disfunção do sistema imunológico e da hemostasia a partir de alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso autônomo (Figura 3.1). Ademais, os estrogênios estimulam os linfócitos T e B, propiciando uma maior resposta imune e inflamatória. Essas sobreposições justificam a relação entre a depressão e as DCV, principalmente a DIC. Nesse contexto, o exercício físico tem sido reconhecido como eficaz no tratamento da depressão, à semelhança da psicoterapia e dos inibidores da serotonina. Os exercícios aeróbicos parecem promover melhor benefício.^{55–59}

Em relação aos DSS, a diversidade de raça e etnicidade, nível de escolaridade, educação, racismo e discriminação, inacessibilidade aos sistemas assistenciais de saúde, ausência de suporte social, instabilidade econômica, orientação e violência sexual são fatores que conduzem às disparidades, atingem a mulher e geram desfechos negativos, que somados aos FRCV clássicos e específicos do sexo/gênero, promovem inflamação vascular e disfunção endotelial culminando em DCV (Figura 3.1).^{26,59–63}

Estudo transversal para calcular o risco cardiovascular, utilizando dados laboratoriais de uma subamostra da PNS com 3.584 mulheres, encontrou 58,4% com baixo risco cardiovascular, 32,9% com risco médio e 8,7% com risco alto. O risco aumentou com a idade e foi elevado na população com baixa escolaridade. A proporção dos

componentes do modelo de Framingham, por grupos de risco e sexo, mostra que, no risco elevado entre mulheres, os indicadores que mais contribuíram para o risco cardiovascular foram: pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL, DM e tabagismo.⁶⁴

Os Quadros 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7 e 3.8 mostram as recomendações para o manejo de dislipidemia, diabetes, síndrome metabólica, tabagismo, sobrepeso e obesidade, hipertensão arterial e atividade física nas mulheres.

4. Doenças Cardiovasculares nas Mulheres

4.1. Doença Isquêmica do Coração

Com relação às mortes por DCV em mulheres, a DIC corresponde a 47% e o AVC, a 36%.¹ As particularidades da DIC em relação a fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prevenção estão condensadas na Tabela 4.1.

Atualmente o termo DIC é muito mais adequado para se referir às diversas afecções coronarianas geradoras de isquemia, antes referidas como DAC. A DIC reúne DAC, INOCA, MINOCA, DEAC, DMV, VPC e embolia/trombose coronariana.

4.1.1. Doença Arterial Coronariana

A DAC é a principal causa de infarto na mulher. As diferenças relacionadas a sexo e gênero são especialmente pronunciadas e as peculiaridades estão apresentadas na Tabela 4.1.

Posicionamento

Tabela 4.1 – Características gerais da doença isquêmica do coração.

	DAC ⁷⁰	INOCA ⁶⁹	MINOCA ⁷¹	DEAC	Vasoespasm ⁷²	Doença Microvascular ⁷⁰	Trombose/ Embolia Coronária ⁷³
Fisiopatologia	- Placa aterosclerótica menos volumosa - Erosão da placa com embolização distal - Aterosclerose difusa associada a disfunção microvascular e endotelial	- Disfunção microvascular e/ou vasoespasm epicárdico e microvascular	- Vasoespasm coronariano, disfunção microvascular, trombose coronariana espontânea e êmbolos com recanalização, ruptura da placa e dissecação espontânea da artéria coronária	- Separação não traumática, não iatrogênica e não aterosclerótica da parede da artéria coronária, seja por ruptura espontânea da íntima ou por ruptura dos vasa vasorum dentro da parede do vaso - Formação de hematoma intramural na falsa luz, compressão da luz verdadeira, causando isquemia ou infarto do miocárdio - Estresse de cisalhamento aumentado - Gatilhos emocionais/físicos	- Vasoconstrição epicárdica ou microvascular relacionada à disfunção endotelial - Múltiplos mecanismos: sistema nervoso autônomo (variação circadiana com predomínio matinal), disfunção endotelial, inflamação crônica, estresse oxidativo e hipercontratibilidade do músculo liso	- Remodelação estrutural - Espasm microvascular - Compressão externa (hipertrofia miocárdica) - Condutância microcirculatória reduzida e/ou obstrução arteriolar dinâmica	- Trombofilia, fibrilação atrial, doença valvar, forame oval patente, endocardite infecciosa e endocardite trombótica não bacteriana
Apresentação Clínica	- Idosa - Dor torácica (precordial/retroesternal); dor na mandíbula, pescoço - Fadiga, náusea - Angina estável/instável - IAM	- Ampla espectro: desde manifestações clínicas como desconforto torácico até angina e equivalentes anginosos	- IAM 2/3 dos casos de IAMSSST (descartar miocardite, Takotsubo, CMPP e EP) - Afastar: sepse, EP, causas não cardíacas de elevação da troponina	- Ampla espectro de manifestações clínicas: desde dor torácica leve, SCA, IAM até morte súbita cardíaca - Causa mais comum de IAM na gravidez e no puerpério	- Ampla espectro de manifestações clínicas, desde doença silenciosa até morte súbita cardíaca, angina/IAM	- Angina - Dispneia aos esforços	- IAM
Diagnóstico clínico/exames complementares	- Semelhante entre mulheres e homens	- Testes não invasivos: RMC associada a adenossina; PET - Testes invasivos: acetilcolina intracoronária e hiperemia com adenossina intracoronária (RFC e IRM)	- Transitório até se estabelecer a causa - Quadro clínico de IAM - Troponina - Angiografia coronariana com ausência de DAC obstrutiva, TCO, USIC RMC	- Ausência de FRCV tradicionais - Conhecimento dos FR predisponentes: displasia fibromuscular (50-86%), distúrbios do tecido conjuntivo (5%), doenças inflamatórias sistêmicas (5-12%), uso de terapia hormonal (estrogênio, progesterona, gonadotrofina, clomifeno ou tratamento de infertilidade) - Múltiplas gestações anteriores - Angiotomografia coronariana - Angiografia coronariana	- Angiografia coronariana associada a teste de provocação farmacológica com acetilcolina	- Associação com marcadores inflamatórios (lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide) - Testes não invasivos: defeitos reversíveis - Testes invasivos: FFR > 0.8; RFC < 2.0; IRM ≥ 25	- Angiografia coronariana/trombectomia por aspiração
Prevenção	- Conhecimento das diferenças no quadro clínico das SCA/SCC - Aperfeiçoar diagnóstico e tratamento - Identificar e tratar FRCV clássicos e FR específicos da mulher	- Identificar e tratar agressivamente FRCV clássicos e FR específicos da mulher - Identificar os fatores potencializadores de risco (fatores psicossociais e determinantes sociais de saúde)	- Identificar e tratar FRCV clássicos e FR específicos da mulher - Identificar os fatores potencializadores de risco (fatores psicossociais e determinantes sociais de saúde)	- Minimizar os gatilhos emocionais, evitar terapia hormonal (isto é, estrogênio, progesterona e gonadotrofina coriônica β-humana) - Evitar gravidez futura - Reabilitação cardíaca, preferencialmente com protocolo modificado, evitando exercícios isométricos pesados e atividades aeróbicas intensas	- Evitar fatores agravantes: uso de drogas ilícitas, anfetaminas, gás butano, álcool e medicamentos para enxaqueca	- Modificação dos FRCV (perda de peso e controle do estresse)	- Diagnóstico precoce das causas subjacentes e profilaxia da trombose/infeção
Desfechos	- Mulher: maior mortalidade hospitalar e em 30 dias - Maior mortalidade em mulheres abaixo de 50 anos	- Angina recorrente - Hospitalizações frequentes - Coronariografias repetidas - Altas taxas de eventos CV maiores	- Prognóstico depende da causa subjacente - Mortalidade: semelhante à DAC - Incapacidade: semelhante à DAC	- Recorrência frequente principalmente no período pós-parto e em portadoras de doenças do tecido conjuntivo	- Taxa de recorrência entre 3,9% e 18,6% - Arritmia e morte súbita	- Angina recorrente - Hospitalizações frequentes - Coronariografias repetidas - Altas taxas de eventos CV maiores	- Prognóstico bom na maioria dos casos com trombectomia precoce

CMPP: cardiomiopatia periparto; CV: cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; EP: embolia pulmonar; FFR: reserva de fluxo fracionado; FR: fator de risco; FRCV: fatores de risco cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio; IAMSSST: infarto do miocárdio sem supra do segmento ST; IRM: índice de resistência microvascular; PET: PET scan; RFC: reserva de fluxo coronariano; RMC: ressonância magnética cardíaca; SCA: síndrome coronariana aguda; SCC: síndrome coronariana crônica; TCO: tomografia de coronária; USIC: ultrassom intracoronariano.

Posicionamento

4.1.2. Isquemia na Ausência de Obstrução Arterial Coronariana

A INOCA é mais comum em mulheres do que em homens, com prevalência especialmente alta entre as mulheres com idade de 45-65 anos. Não é uma condição benigna, estando associada a aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos.⁶⁹ As estratégias de abordagem da INOCA não são bem definidas, principalmente porque não há evidências suficientes sobre o tratamento da disfunção microvascular associada a ela.⁷⁰

4.1.3. Infarto do Miocárdio na Ausência de Obstrução Arterial Coronariana

O MINOCA está relacionado a vários mecanismos fisiopatológicos que acometem coronárias, conforme descrito na Tabela 4.1. Sua prevalência é de 5-10%, considerando-se todos os IAM, sendo que cerca de dois terços dos pacientes apresentam IAMSSST.⁶⁹

É mais comum em mulheres mais jovens do que em homens (10,5% vs 3,4%; $p < 0,0001$). Os FRCV podem estar presentes, porém são menos prevalentes do que em pacientes com DAC.⁶⁹

O diagnóstico de MINOCA é transitório e requer confirmação das várias causas. Primeiramente, deve-se excluir IAM por obstrução de coronária epicárdica. Posteriormente, é de grande importância buscar a causa subjacente, pois a falha na identificação da causa básica pode resultar em tratamento e informações inadequados.⁷⁰

4.1.4. Dissecção Espontânea de Artéria Coronária

A DEAC é causa rara de infarto do miocárdio, representando 1-4% de todas as SCA. Corresponde à ruptura espontânea da íntima ou dos vasa vasorum na parede arterial, resultando no acúmulo de hematoma intramural na falsa luz, que pode comprimir a luz verdadeira, causando isquemia ou infarto do miocárdio.

A DEAC é cada vez mais reconhecida como causa importante de infarto do miocárdio em mulheres com menos de 50 anos. Segundo alguns estudos, 25-35% dos casos de DEAC ocorrem em mulheres antes dos 50 anos e 25% em mulheres com mais de 60 anos. É a causa mais comum de infarto do miocárdio associado a gravidez (até 43% dos infartos do miocárdios na gravidez), ocorrendo principalmente no terceiro trimestre ou no pós-parto. O risco de eventos recorrentes é substancial.⁷⁰

4.1.5. Doença Microvascular

A sua fisiopatologia resulta do remodelamento estrutural com consequente redução da condutância ou de distúrbios vasomotores afetando as arteríolas, ou de ambos. A confirmação diagnóstica de DMV deve preencher os seguintes critérios: presença de sintomas (angina e/ou dispneia de esforço); ausência de doença obstrutiva; evidência objetiva de isquemia e de alteração da função microvascular (defeitos reversíveis, anormalidades nos testes funcionais invasivos – IRM > 25).⁶⁹

A DMV associa-se a marcadores pró-inflamatórios em mulheres com INOCA, havendo, portanto, maior risco em doenças como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Após a menopausa, essas doenças são mais frequentes nas mulheres, o que pode contribuir para as diferenças sexuais da DMV.⁶⁹

4.1.6. Vasoespasmo Coronariano

O VPC é definido por vasoconstrição difusa ou focal reversível coronariana, sendo comum entre pacientes com DIC e presente nos mecanismos de INOCA, MINOCA e DMV, independentemente das variações raciais, genéticas e geográficas. É mais prevalente em mulheres de 40-70 anos.⁶⁹

O teste provocativo com acetilcolina intracoronariana continua a ser a ferramenta de diagnóstico fundamental para o VPC, sendo que as mulheres têm maior resposta a menores doses. Esse teste permite reproduzir o VPC e avaliar a reatividade aos nitratos.

4.1.7. Trombose/Embolia Coronariana

A embolia de artéria coronária é uma causa subdiagnosticada de SCA, sendo dividida em três tipos: direta, paradoxal (trombo oriundo de trombose venosa profunda que transpõe o forame oval) e iatrogênica. Nessa última, a intervenção coronariana percutânea é a causa mais comum de embolia e o risco é aumentado com técnicas de rotação, valvoplastia e anticoagulação inadequada do procedimento.

4.2. Insuficiência Cardíaca

Estudos epidemiológicos revelam incidência de IC similar em homens e mulheres. No entanto, alterações hormonais especialmente após a menopausa são responsáveis por características peculiares da IC em mulheres, o que contribui para a maior prevalência de ICFeP ($FE \geq 50\%$) em relação a ICFeR ($FE \leq 40\%$).^{9,74,75} A Figura 4.1 mostra os mecanismos

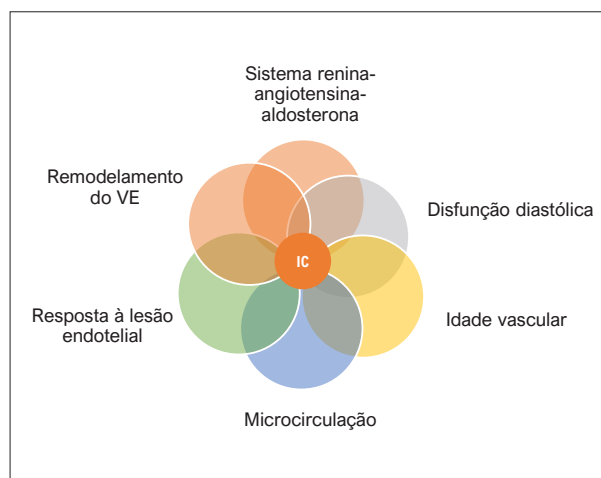


Figura 4.1 – Mecanismos fisiopatológicos relacionados à insuficiência cardíaca na mulher. VE: ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca.

fisiopatológicos relacionados à IC na mulher decorrentes do ciclo hormonal.¹⁰

Existem diferenças relacionadas ao sexo não só em relação à epidemiologia da IC, mas também quanto à apresentação clínica, aos desfechos e ao tratamento da IC (Figura 4.2).^{74,75} Essas diferenças são ainda mais evidentes quando os diferentes fenótipos da IC são analisados isoladamente: ICFeR (FE ≤ 40%) e ICFEp (FE ≥ 50%).⁹

Duas condições clínicas que podem cursar com IC na mulher merecem destaque: Takotsubo, que se refere a disfunção ventricular esquerda aguda reversível, em que 90% dos pacientes são mulheres, especialmente pós-menopausa,¹⁰ e a cardiomiopatia periparto, definida como disfunção ventricular esquerda no final da gravidez ou nos primeiros meses pós-parto, sem outra causa evidente.⁷⁶ A Tabela 4.2 descreve as principais características dessas patologias.

Dados de registros de IC aguda demonstram que mulheres e homens são igualmente afetados (cerca de 50%), não havendo evidências de diferença de mortalidade entre homens e mulheres (Tabela 4.3),⁷⁷ embora mulheres tenham perfil de maior risco (maior idade e maior número de comorbidades). No entanto, em estudos clínicos/registros de choque cardiogênico/suporte circulatório mecânico, as mulheres estão sub-representadas.

A melhor forma de prevenir a progressão para IC avançada é a adequada instituição do tratamento da IC. Porém, quando não suficiente, o tratamento padrão-ouro é o TC para ambos os sexos. A sobrevida média

em longo prazo é significativamente maior no sexo feminino e a presença de *mismatch* de sexo (doador feminino/receptor masculino) tem pior prognóstico.⁷⁰ Quanto ao uso de dispositivos de assistência ventricular de longa permanência, os resultados têm sido cada vez melhores. Entre as suas indicações estão pacientes com contraindicação para o TC, como hipersensibilização, o que é frequente em múltiparas. Mulheres tendem a maior risco de AVC e disfunção de ventrículo direito e são sub-representadas na maioria dos registros.⁷⁷

4.2.1. Tratamento Farmacológico e Não Farmacológico da ICFeR e ICFEp

Considerando que a cardiomiopatia isquêmica é a etiologia mais frequente da ICFeR em mulheres, instituir medidas que previnam DAC, como controle de dislipidemia e hipertensão, cessação de tabagismo e estímulo à atividade física, é fundamental (Figura 4.2). O tratamento farmacológico da ICFeR com inibidores da enzima de conversão de angiotensina II, betabloqueadores, antagonistas mineralocorticoides, INRA e inibidores de SGLT2 tem demonstrado impacto inequívoco em redução de morte geral ou mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC.⁹ Tais benefícios ocorreram de forma semelhante em homens e mulheres e, portanto, a instituição do tratamento farmacológico previne morte súbita e progressão da doença para IC avançada que requer terapias específicas. No entanto, as mulheres estão sub-representadas na grande maioria dos estudos de ICFeR (20-30%) e, portanto, estudos

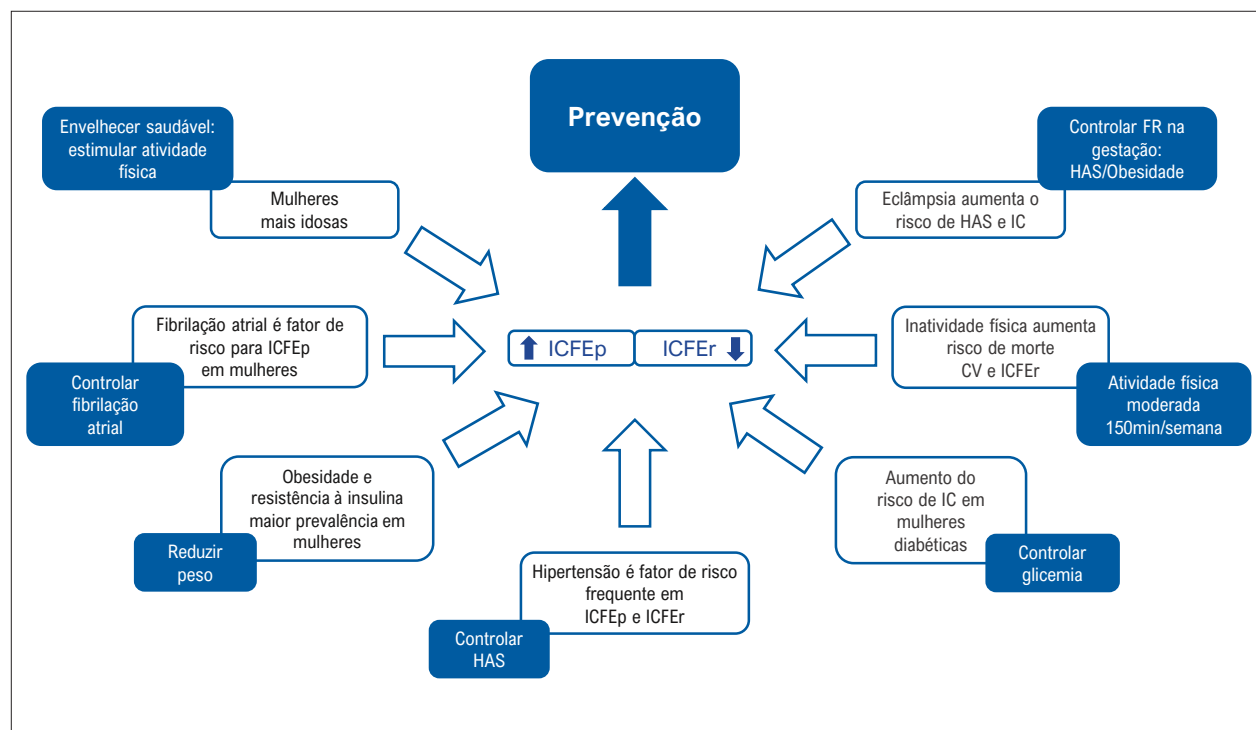


Figura 4.2 – Fatores de risco, características, prognóstico e medidas para prevenir ICFeR e ICFeR em mulheres. CV: cardiovascular; FR: fator de risco; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Posicionamento

Tabela 4.2 – Características da síndrome de Takotsubo e cardiomiopatia periparto.

Condição clínica	Síndrome de Takotsubo	Cardiomiopatia Periparto
Mulheres (%)	Cerca de 90%	100%
Média de idade	Mais idosas – frequentemente após menopausa (90% entre 58 anos e 75 anos)	Idade fértil
Definição	Disfunção ventricular esquerda aguda reversível	Disfunção ventricular esquerda no final da gravidez ou primeiros meses após parto
Fatores de risco	<i>Trigger</i> emocional ou físico é típico, mas não está presente sempre Mais comum em mulheres após a menopausa	✓ Raça afro-americana ✓ Idade materna mais elevada ✓ HAS ou pré-eclâmpsia ✓ Múltiplas gestações
Características	✓ Dor torácica aguda sugestiva de SCA ✓ Alterações eletrocardiográficas sugestivas de SCA ✓ Dispneia ✓ Palpitação ✓ Pré-síncope / síncope por arritmia ventricular ou ✓ Choque cardiogênico	✓ Dispneia, ortopneia, edema de membros, palpitação ✓ Sinais de congestão ao final da gravidez ✓ Eventos tromboembólicos ✓ Arritmias ventriculares ✓ Choque cardiogênico
Diagnóstico	✓ ECG: elevação ST ou inversão T + QTc alargado ✓ ECO: alteração segmentar que se estende além de território arterial único ✓ Peptídeos natriuréticos elevados ✓ Elevação discreta de troponina (ocorre em mais de 90%) ✓ Disparidade entre o grau de elevação de troponina e a gravidade da disfunção VE ✓ RNM: disfunção VE; avaliação VD; trombo; realce tardio ausente (diferencial com miocardite) ✓ Coronariografia: ausência de lesões coronarianas com hipocinesia apical e médio-apical na ventriculografia	✓ Diagnóstico pode ser atrasado por confusão com sintomas habituais da gestação ✓ Diagnóstico diferencial com miocardite, Takotsubo, cardiomiopatia hipertrófica e outras ✓ ECO: disfunção ventricular esquerda; presença de trombo ✓ Peptídeos natriuréticos elevados ✓ Holter: pode revelar arritmias ventriculares
Prevenção	✓ Está relacionada a menopausa (deficiência de estrogênio, porém a reposição hormonal não tem impacto em redução do risco de IC)	✓ Controlar fatores de risco que predisõem à CMPP: hipertensão, diabetes, obesidade, eclâmpsia.
Tratamento	✓ Betabloqueador se FEVE < 45%, FA, arritmia ventricular ✓ IECA se FEVE < 45% ✓ Anticoagulação se trombo apical ✓ SCM se choque cardiogênico	BOARD ✓ B: Bromocriptina está indicada (doses crescentes de acordo com gravidade da CMPP) ✓ O: Tratamento oral para IC guiado por diretrizes ✓ A: Anticoagulação (pelo menos profilática) ✓ R: Vasodilatadores (relaxantes) EV e inotrópicos para CMPP grave ✓ D: Diuréticos se congestão Para casos mais graves: ✓ BIA, ECMO para casos de rápida deterioração a despeito de inotrópicos ✓ Transplante ou DAV diante da persistência de sintomas a despeito da terapia otimizada
Prognóstico	Em geral bom com recuperação precoce da função de VE, porém pode apresentar complicações graves antes da recuperação Choque cardiogênico (6-20%) Mortalidade intra-hospitalar (<5%)	Em geral, bom prognóstico (40% melhoram a FEVE para > 50%) Podem ter disfunção persistente ou rápida deterioração FEVE < 35% na apresentação confere pior prognóstico
Seguimento	Exame de imagem para confirmar recuperação da função de VE: ECO ou RNM Recorrência em até 22%	Melhora entre 6 meses e 5 anos em geral Nova gravidez é desaconselhável pelo risco de recorrência

BIA: balão intra-aórtico; CMPP: cardiomiopatia periparto; DAV: dispositivos de assistência ventricular; ECG: eletrocardiograma; ECMO: membrana de oxigenação extracorpórea; ECO: ecocardiograma; EV: endovenoso; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; RNM: ressonância nuclear magnética; SCA: síndrome coronariana aguda; SCM: suporte circulatório mecânico; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Posicionamento

envolvendo maior número de mulheres com ICFe seriam muito relevantes (Tabela 4.4).¹⁰

Na ICFe, a fisiopatologia está diretamente ligada a obesidade, resistência a insulina aumentada e síndrome metabólica. Assim, medidas como redução de peso e estímulo à atividade física são essenciais para a prevenção de ICFe, especialmente em mulheres (Figura 4.2). Quanto ao tratamento farmacológico, as evidências não são tão robustas e, até recentemente, não havia terapia medicamentosa recomendada.⁹ Estudos randomizados revelam efeito neutro dos principais fármacos para IC.⁷⁷ Subanálises de dois deles, um envolvendo espironolactona

(TOPCAT) e outro INRA (PARAGON-HF), sugerem resposta diferente à terapêutica de acordo com o sexo. Além disso, os inibidores SGLT2 demonstraram benefícios na ICFe com resultado similar em homens e mulheres (Tabela 4.5).¹⁰ Dessa forma, as evidências atuais apontam para benefício de inibidores SGLT2 em ambos os sexos e potencial benefício com espironolactona e sacubitril-valsartana em mulheres.⁷⁶ Estudos prospectivos para avaliar diferenças entre os sexos também são necessários.

De maneira geral, tanto na IC crônica quanto na IC aguda, ensaios clínicos voltados especialmente para mulheres são escassos e as evidências são provenientes de

Tabela 4.3 – Diferenças nas características e nos desfechos entre homens e mulheres com insuficiência cardíaca descompensada e/ou choque cardiogênico.

ESTUDO CLÍNICO	ADHERE IC descompensada	IABP-SHOCK II Choque cardiogênico - BIA	cVAD Registry Choque cardiogênico - IMPELLA
Mulheres (%)	52%	31%	27%
Ano	2001-2004	2009-2012	2007-2013
	Mais idosas (75 x 70 anos)	Mais idosas (74 x 68 anos)	Mais idosas (71 x 64 anos)
Características	Maior % comorbidades: HAS Doença tireoidiana Menor % etiologia isquêmica (19% vs 32%) Maior FEVE (42% vs 33%)	Maior % comorbidades: HAS (76% vs 66%) DM (40% vs 29%) Menor % etiologia isquêmica (16% vs 25%) Maior FEVE (40% vs 35%)	Maior % comorbidades: HAS (80% vs 70%) DM (54% vs 41%) Similar % etiologia isquêmica (33% vs 35%) Maior FEVE (30% vs 24%)
Mortalidade	Sem diferença mortalidade ajustada intra-hospitalar	Sem diferença mortalidade ajustada em 30 dias, 6 meses e 1 ano	Sem diferença mortalidade na alta hospitalar

BIA: balão intra-aórtico; DM: diabetes mellitus; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca.

Tabela 4.4 – Diferenças nos desfechos entre homens e mulheres em estudos de ICFe.

ESTUDO CLÍNICO	% Mulheres	DESFECHO	RESULTADO GERAL	HOMENS / MULHERES	P interação
SOLVD (Enalapril)	20%	Morte geral	HR 0,84 (0,74 – 0,95)	----	----
CIBIS II (Bisoprolol)	20%	Morte geral	HR 0,66 (0,54 – 0,81)	H: HR 0,53 (0,42 – 0,67) M: HR 0,37 (0,19 – 0,89)	NS
RALES (Espironolactona)	27%	Morte geral	HR 0,69 (0,58 – 0,82)	H: HR 0,71 (0,60 – 0,82) M: HR 0,72 (0,57 – 0,97)	NS
PARADIGM-HF (Sacubitril-Valsartana)	21%	Morte CV ou hospitalização IC	HR 0,80 (0,73 – 0,87)	H: HR 0,80 (0,73 – 0,87) M: HR 0,79 (0,66 – 0,94)	NS
DAPA-HF (Dapagliflozina)	23%	Morte CV ou hospitalização IC	HR 0,75 (0,65–0,85)	H: HR 0,73 (0,63 – 0,85) M: HR 0,79 (0,59 – 1,06)	NS
EMPEROR-Reduced (Empagliflozina)	24%	Morte CV ou hospitalização IC	HR 0,75 (0,65–0,86)	H: HR 0,80 (0,68 – 0,93) M: HR 0,59 (0,44 – 0,80)	NS

CV: cardiovascular; H: homens; HR: hazard ratio; IC: insuficiência cardíaca; M: mulheres; NS: não significativo.

Posicionamento

Tabela 4.5 – Diferenças nos desfechos entre homens e mulheres em estudos de ICfEp.

ESTUDO CLÍNICO	% Mulheres	DESFECHO	RESULTADO GERAL	HOMENS / MULHERES	DIFERENÇAS entre sexos	P interação
TOPCAT (Espironolactona)	52%	Morte CV ou hospitalização por IC ou PCR	HR 0,89 (0,77 – 1,04)	Morte geral H: p=0,68 M: HR 0,66 (0,48 – 0,90)	Redução significativa de morte geral apenas em mulheres	0,02
PARAGON-HF (Sacubitril-Valsartana)	52%	Morte CV ou hospitalização por IC	HR 0,87 (0,75 – 1,01)	H: HR 1,03 (0,85 – 1,25) M: HR 0,73 (0,59 – 0,90)	Redução significativa morte CV ou hospitalização por IC e hospitalizações totais apenas em mulheres	0,017
EMPEROR-Preserved (Empagliflozina)	45%	Morte CV ou hospitalização por IC	HR 0,79 (0,69 – 0,90)	H: HR 0,81 (0,69 – 0,96) M: HR 0,75 (0,61 – 0,92)	Redução significativa de morte CV ou hospitalização por IC em homens e mulheres	NS
DELIVER (Dapagliflozina)	44%	Morte CV ou hospitalização por IC ou visita à emergência	Em andamento			

CV: cardiovascular; H: homens; HR: hazard ratio; IC: insuficiência cardíaca; M: mulheres; NS: não significativo; PCR: parada cardiorrespiratória.

subanálise de grandes estudos em que as mulheres estão sub-representadas. No entanto, a identificação de potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de IC em mulheres e a instituição de medidas para controlá-los, ou até revertê-los, podem ter impacto prognóstico. Registros prospectivos multicêntricos poderiam trazer evidências mais precisas na população feminina.

4.3. Arritmias

Existem algumas diferenças eletrofisiológicas entre os sexos em relação à ocorrência, aos sintomas clínicos e ao prognóstico das arritmias, podendo afetar tanto a despolarização quanto a repolarização. As mulheres têm mais taquicardia sinusal e taquicardia por reentrada nodal, enquanto arritmias ventriculares são menos comuns. Na síndrome do QT longo tipo 2, é conhecido um maior risco de morte súbita entre as mulheres e um maior risco de pró-arritmia, seja por drogas cardiovasculares seja por drogas não cardiovasculares. A gravidez aumenta o risco de taquicardias supraventriculares e diminui a ocorrência de *torsades de pointes*, que tem seu risco aumentado na síndrome de QT longo durante o puerpério.⁷⁰

4.3.1. Taquicardia Ventricular e Morte Súbita Cardíaca

A MSC é um importante problema de saúde pública, com ampla incidência global. Nos Estados Unidos, em 2016, ocorreram 366.494 casos, sendo 178.823 (48,8%) em mulheres. A DIC é a causa mais comum de MSC; no

entanto, nas mulheres, a MSC ocorre mais por causas não isquêmicas. As mulheres têm menos taquicardia/fibrilação ventricular documentada (19,4% mulheres vs homens 26,7%, $p < 0,001$), o que reduz a probabilidade de sobrevivência se comparadas aos homens, que são reanimados e tratados com desfibrilador.⁷⁰

O CDI é a terapia de escolha na profilaxia primária ou secundária de MSC. No entanto, as mulheres são sub-representadas nos estudos clínicos (inclusão de mulheres varia entre 16% e 29%) e as análises de subgrupos baseadas no sexo são limitadas.⁷⁸ Um registro de 236.084 beneficiários do Medicare de 1991 a 2015 evidenciou que homens receberam mais CDI que mulheres, em prevenção tanto primária (3,2 vezes mais) quanto secundária (2,4 vezes mais). Ademais, mulheres têm maior risco de complicações relacionadas ao procedimento de implante do CDI (7,2% vs 4,8%, $p < 0,001$), particularmente pneumotórax com necessidade de intervenção, tamponamento cardíaco e complicações mecânicas do dispositivo que requeiram revisão.¹³

4.3.2. Fibrilação Atrial

Estima-se que 29,4 milhões de mulheres tenham FA em todo o mundo. Embora a incidência seja maior entre os homens, as mais idosas têm mais FA, visto que a expectativa de vida é maior nas mulheres.¹ As mulheres com FA são mais sintomáticas e relatam pior qualidade de vida em relação aos homens (Figura 4.3),⁷⁹ além de apresentarem preditores peculiares para FA. Um estudo com 34.221 mulheres

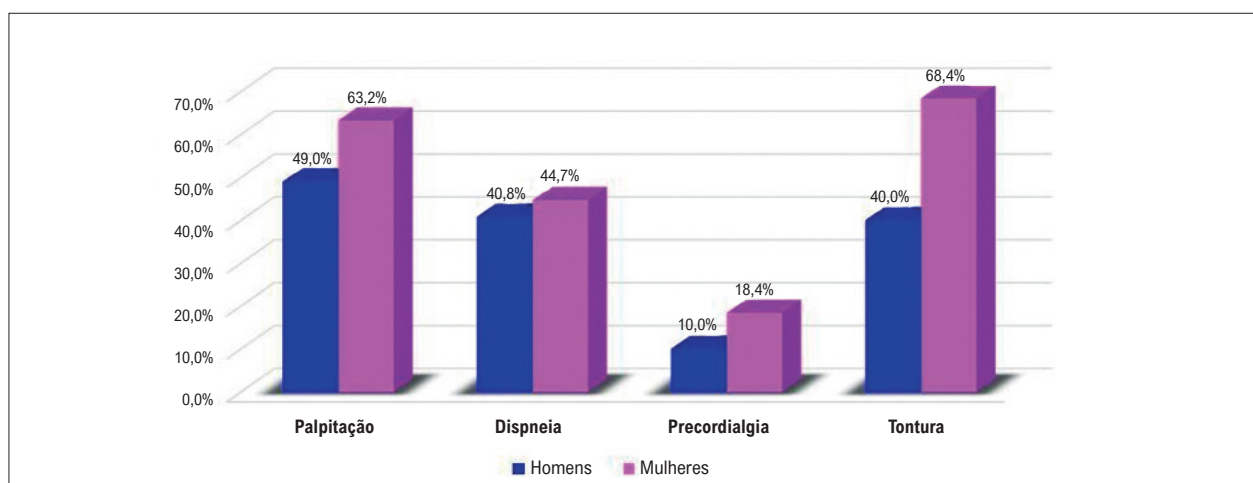


Figura 4.3 – Diferença de sintomas entre mulheres e homens com fibrilação atrial.⁷²

observou que HAS foi um preditor de risco, sendo a obesidade outro marcador de risco importante e as mudanças dinâmicas no peso também deletérias. Mulheres que praticam atividade física vigorosa têm redução de incidência de FA em 28%. Entre as saudáveis de meia-idade, foi demonstrada uma incidência aumentada de FA nas que consumiam dois ou mais drinques por dia, sendo o consumo excessivo de álcool um preditor de FA entre elas. Um estudo prospectivo de larga escala demonstrou que a multiparidade associou-se a maior risco. Outro estudo prospectivo avaliou 30.034 mulheres na menopausa, demonstrando que não houve aumento do risco além daquele associado à idade, enquanto a monoterapia com estrogênio associou-se a aumento do risco da arritmia.⁸⁰

As mulheres têm mais FA paroxística, maior pontuação de CHA₂DS₂-VASc, são menos submetidas a cardioversão e a ablação de flutter e FA, são mais submetidas a ablação do nó atrioventricular e implante de marca-passo, têm mais AVC e tromboembolismo e são mais hospitalizadas por todas as causas.¹⁴

Poucos estudos sobre o controle de frequência cardíaca e de ritmo foram avaliados em relação a diferenças entre os sexos. As mulheres são menos submetidas a ablação por cateter com isolamento das veias pulmonares e, em geral, os resultados são piores, seja por indicação mais tardia, por mais comorbidades ou por maior presença de fibrose atrial e focos extra veias pulmonares.¹⁵ Um estudo com 2.789 pacientes com FA de início recente com grande representatividade de mulheres (46%) mostrou que o controle precoce do ritmo foi associado a menor risco de eventos adversos cardiovasculares, sem afetar o tempo de internação.⁸¹

As mulheres com FA têm maior risco de AVC, sendo esse mais severo e ainda mais extenso quando em idade acima de 65 anos.^{15,70} Os estudos com DOACs (dabigatrana, apixabana, rivaroxabana e edoxabana) demonstraram menor risco de sangramento maior em mulheres, porém maior risco de AVC/embolia sistêmica com o uso de varfarina, apesar de esses estudos avaliarem apenas 35% a 40% de mulheres.¹⁵ Houve redução de mortalidade por todas as causas e redução significativa do risco de hemorragia intracraniana com uso de

DOACs em mulheres, comparados à varfarina. Em estudos que avaliaram a oclusão do apêndice atrial esquerdo como opção à anticoagulação na prevenção do AVC em FA, as mulheres foram sub-representadas e o desfecho primário de eficácia composto por AVC, embolia sistêmica e morte cardiovascular não variou entre os sexos.^{15,70} As mulheres com FA têm maior risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas, além de mais eventos cardíacos, maior risco de AVC e IC.¹⁵ As principais diferenças de sintomas entre os sexos na FA são sumarizadas na Quadro 4.1.

4.4. Doença Cardiovascular e Câncer

As DCV e o câncer são as principais causas de morte no mundo, compartilhando FR, tais como idade, obesidade, tabagismo, história familiar e dieta.

Os cânceres mais comuns em mulheres são os de mama, pulmão e colorretal, responsáveis por 50% dos novos diagnósticos, dos quais o da mama representa 30%.⁸²

Avanços no diagnóstico precoce e no tratamento do câncer propiciaram importante redução na mortalidade, principalmente pela percepção de efeitos adversos cardiovasculares, tanto agudos quanto crônicos, decorrentes do tratamento oncológico. Esses efeitos afetam a qualidade e a expectativa de vida das sobreviventes, que necessitam de acompanhamento por toda a sua existência.

Entre as diferentes formas de tratamento, tanto a quimioterapia quanto a radioterapia e outras terapias podem levar a cardiotoxicidade por diferentes mecanismos, sendo o risco diretamente relacionado à detecção de doença cardíaca de base, de fatores de risco cardiovascular e tratamento prévio oncológico cardiotoxico.

Apesar de até o momento não existir nenhum escore de risco validado, sugerem-se dois fortes preditores de risco, a idade e a FEVE previamente ao tratamento.⁸³

O diagnóstico da cardiotoxicidade pode ser realizado pela confirmação de alteração cardiovascular nova durante ou mesmo anos após o tratamento, seja de natureza clínica e/ou alteração em biomarcadores e/ou imagem cardiovascular,

Posicionamento

MULHER	HOMEM
EPIDEMIOLOGIA E RISCO	
• Maior que na população total • Maior risco de óbito e AVC pela FA	• Aumento da incidência e prevalência com o tempo • Prevalência ajustada pela idade
SINTOMAS E QUALIDADE DE VIDA	
• Maior duração dos sintomas • Pior qualidade de vida nos escores	
PREVENÇÃO E RISCO DE AVC	
• AVC da FA mais severo e incapacitante	• Recebe mais anticoagulação para prevenção • Maior tempo na faixa terapêutica com varfarina
CONTROLE DE FREQUÊNCIA E RITMO CARDÍACO	
• Maior risco de eventos cardiovasculares e pró-arritmia com DAA • Maior risco de eventos adversos com ablação por cateter	• Maior indicação de cardioversão e ablação de FA

AVC: acidente vascular cerebral; DAA: drogas antiarrítmicas; FA: fibrilação atrial.

Quadro 4.1 – Resumo das diferenças entre os sexos nos portadores de fibrilação atrial.¹⁵

sendo o diagnóstico feito por exclusão após pesquisa de outras etiologias.

Segundo a Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia, disfunção ventricular relacionada à terapia do câncer é definida como uma redução $\geq 10\%$ na FEVE para um valor abaixo do limite inferior da normalidade ($FEVE < 50\%$), devendo ser repetida a imagem cardiovascular em 2 a 3 semanas.⁸⁴

A disfunção ventricular pode ocorrer durante a evolução do tratamento bem como anos após o seu fim, motivo pelo qual a vigilância a longo prazo é importante, principalmente naqueles que desenvolvem cardiotoxicidade durante o tratamento ou são de alto risco.

O ecocardiograma é o método de escolha para detecção de disfunção miocárdica antes, durante e após o tratamento do câncer. O ecocardiograma tridimensional tem uma melhor acurácia na avaliação da função ventricular. Em sua ausência, o bidimensional Simpson é recomendado para avaliação dos volumes e da FEVE. O SLG é uma ferramenta que prediz com alta sensibilidade a redução posterior da FEVE. Redução $\geq 15\%$ no SLG em relação ao basal é considerada anormal, sendo um marcador precoce de disfunção ventricular. A ressonância nuclear magnética é o padrão-ouro para avaliação da função cardíaca, sendo indicada em casos com limitação da ecocardiografia.⁸⁴

É fundamental detectar anormalidades cardíacas subclínicas que possam influenciar as decisões clínicas quanto à escolha do tratamento, indicação de cardioproteção ou aumento da vigilância (por exemplo, disfunção ventricular assintomática).

A antraciclina é o QT mais comumente utilizado no tratamento do câncer de mama, porém tem efeito cardiotoxico por necrose de cardiomiócitos histologicamente comprovada, levando a lesões irreversíveis. A associação entre doses cumulativas de antraciclina e risco de IC é exponencial, com incidência de 5% de IC com a dose cumulativa de 400 mg/m² e incidência de 48% com a dose cumulativa de 700 mg/m².⁸⁵

Outro QT usado no tratamento do câncer de mama, o trastuzumabe, pode causar cardiotoxicidade, porém não se associa a necrose de cardiomiócitos, sendo as lesões causadas parcial e totalmente reversíveis após a interrupção do tratamento.

Fluoropirimidina, droga usada no tratamento do câncer colorretal, pode levar a vasoespasmos e consequente isquemia miocárdica, com ou sem alterações eletrocardiográficas. Os sintomas podem aparecer a qualquer momento durante o tratamento, porém injeção em *bolus* pode ser menos cardiotoxica, uma vez que o vasoespasmos pode estar relacionado a metabólitos acumulados mais do que ao efeito do pico das doses.⁸⁶

Caso os pacientes desenvolvam IC e $FEVE < 40\%$ durante o tratamento, o QT deve ser suspenso temporariamente, conforme discussão entre o cardiologista e o oncologista, e a terapia para IC deve ser iniciada de acordo com as diretrizes e consensos.

A prevenção da cardiotoxicidade deve ser realizada em todas as pacientes que serão submetidas ao tratamento do câncer. Medidas gerais, como o controle adequado dos fatores de risco, intervenções farmacológicas cardioprotetoras específicas, assim como estratégias de vigilância baseadas em imagens e biomarcadores têm efeito benéfico geral, mas os resultados são heterogêneos, não havendo consenso sobre as recomendações para farmacoterapia cardioprotetora (Figura 4.4).⁸⁵

Apesar de as recomendações serem controversas, drogas cardioprotetoras têm sido testadas, como dexrazoxano, um quelante de ferro com comprovada ação cardioprotetora, e outras drogas com efeito bloqueador da resposta neuro-hormonal e consequente ação anti-remodelamento cardíaco, como os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores e estatinas.⁸⁶ Considerar o uso do dexrazoxano em pacientes com câncer de mama metastático com dose cumulativa elevada de antraciclina (doxorubicina acima de 250 mg/m²).⁸⁶

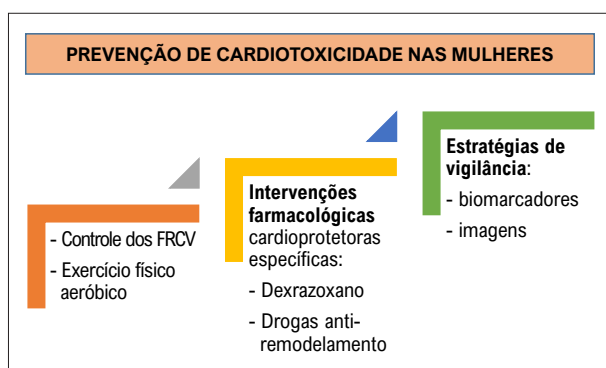


Figura 4.4 – Medidas para a prevenção de cardiotoxicidade nas mulheres. FRCV: fatores de risco cardiovascular

O exercício aeróbico é considerado como estratégia não farmacológica promissora para prevenir e/ou tratar cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. Se houver redução da FEVE que atenda à definição de cardiotoxicidade, o tratamento da IC baseado em diretrizes deve ser considerado.

A Figura 4.5 resume os principais aspectos relacionados à cardiotoxicidade.

Os Quadros 4.2, 4.3 e 4.4 demonstram as recomendações para o manejo da doença isquêmica coronariana, insuficiência cardíaca e arritmia nas mulheres.

4.5. Acidente Vascular Cerebral

As mulheres enfrentam uma carga desproporcional de mortalidade e incapacidade por AVC.⁸⁷ Múltiplos

FR específicos têm sido observados, como gravidez, PE, DG, uso de contraceptivos orais e de hormônios na pós-menopausa, além das variações hormonais.⁸⁸ Os FR para AVC mais fortes ou prevalentes nas mulheres que merecem consideração são: FA, enxaqueca com aura, DM, HAS, depressão e estresse psicossocial. Apesar da maior proporção de AVC ao longo da vida, não há diretrizes específicas de triagem e de tratamento para redução do risco de AVC nas mulheres.⁶⁸

É importante reforçar a conscientização e a educação sistemática nas faixas etárias mais jovens, incluindo mulheres na idade reprodutiva, alertando sobre a progressiva incidência de AVC com a idade e sua associação com complicações obstétricas, como HG, parto prematuro e DG, além de contracepção hormonal. O risco é progressivamente maior quando associado a FR clássicos, como obesidade, dislipidemias, HAS e DM, que incidem ao longo da vida, inclusive em idades mais jovens.⁸⁷

Embora as mulheres representem mais da metade da ocorrência de AVC na população geral, sua inclusão em ensaios clínicos de tratamento para AVC tem sido menor, o que requer uma melhor representação feminina nesses estudos.^{89,90}

4.6. Doença Arterial Periférica

A DAP é uma condição prevalente que confere morbidade e mortalidade substanciais, sendo pouco diagnosticada e pouco tratada na população geral.⁹¹ Sua frequência em mulheres é igual ou maior do que em homens.⁹² Diferenças na fisiopatologia e FR podem contribuir para a apresentação tardia e muitas vezes atípica da DAP em mulheres (Figura 4.6).

PACIENTES DE ALTO RISCO DE CARDIOTOXICIDADE	DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDADE
• Tratamento prévio com antraciclina ou trastuzumabe associado • FE basal < 50% • Idosas > 75 anos ou jovens < 10 anos • Radioterapia prévia no tórax ou mediastino • Fatores de risco prévios: HAS, tabagismo, DM • Biomarcadores cardíacos elevados antes do tratamento	• Biomarcadores: troponina; BNP, pró-BNP • Eletrocardiograma • Ecocardiograma 2D e 3D: doppler tecidual, strain, função diastólica • RNM cardíaca • <i>Holter</i> • Medicina nuclear
TIPOS DE CARDIOTOXICIDADE	CONDUTA NA CARDIOTOXICIDADE
• Insuficiência cardíaca • Hipertensão arterial • Tromboembolismo • Arritmia cardíaca • Miocardite, pericardite, doença valvar • Doença coronariana	• Tratar FRCV e cardiopatia • Limitar dose cumulativa do QT • Minimizar radiação • Suspensão temporária do tratamento • Drogas cardioprotetoras

Figura 4.5 – Sumário dos principais aspectos referentes à cardiotoxicidade. 2D: bidimensional; 3D: tridimensional; DM: diabetes mellitus; FE: fração de ejeção; FRCV: fatores de risco cardiovasculares; HAS: hipertensão arterial sistêmica; QT: quimioterápico; RNM: ressonância nuclear magnética.

Posicionamento

Quadro 4.2 – Recomendações para o manejo da doença isquêmica do coração nas mulheres.

Recomendações para o manejo da doença isquêmica do coração nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
Na doença coronariana obstrutiva e não obstrutiva, devem-se conhecer as diferenças no quadro clínico das SCA/SCC, aperfeiçoar diagnóstico e tratamento e identificar e tratar FRCV clássicos e FR específicos da mulher		B	69–73
Na doença coronariana obstrutiva e não obstrutiva, devem-se identificar os fatores potencializadores de risco (fatores psicossociais e determinantes sociais de saúde)		B	69–73
Na dissecação espontânea, minimizar os gatilhos emocionais, evitar terapia hormonal (isto é, estrogênio, progesterona e gonadotrofina coriônica β -humana), evitar gravidezes futuras, reabilitação cardíaca, preferencialmente com protocolo modificado evitando exercícios isométricos pesados e atividades aeróbicas intensas		B	69–71,73
No vasoespasmo, evitar fatores agravantes, como o uso de drogas ilícitas, anfetaminas, gás butano, álcool e medicamentos para enxaqueca		B	69,71–73
Na doença microvascular, importante a modificação dos FRCV (por exemplo, perda de peso e controle do estresse)		B	69,72
Na trombose e embolia coronariana, diagnóstico precoce das causas subjacentes e profilaxia da trombose/infecção		B	69,73

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; FR: fatores de risco; FRCV: fatores de risco cardiovascular; SCA/SCC: síndrome coronariana aguda/síndrome coronariana crônica.

A inadvertência no atendimento da DAP prejudica os resultados em todos os pacientes, mas esses desafios são maiores nas mulheres, que têm dor mais intensa, pior qualidade de vida e maior risco de DCV e seus eventos concomitantes do que os homens.^{93–97} Além disso, há dados demonstrando o menor uso da terapêutica baseada em evidências em mulheres em comparação a homens.⁹⁷

Embora o reconhecimento e o controle dos FR tradicionais sejam importantes para ambos os sexos, parecem ter um efeito diferencial e menor significância geral para mulheres com DAP do que para homens.^{98,99} Como o tratamento dos FR tradicionais confere proteção para ambos os sexos, esforços devem ser feitos para assegurar os cuidados ideais para todos.¹⁰⁰ O reconhecimento de FR específicos do sexo (ex. gravidez) ou de fatores predominantemente femininos (ex. depressão) pode permitir uma adequada estratificação de risco e a adoção de medidas de prevenção precoces.^{101,102}

4.7. Demência

Apesar de não se saber claramente quais os impactos da privação estrogênica da menopausa sobre a função cognitiva da mulher, dados da literatura mostram que as mulheres parecem ter maior risco de desenvolver demência e alterações de memória relacionadas à idade do que os homens e pouco se

sabe sobre essas diferenças em idades mais precoces.¹⁶ Estudos mostram que mulheres na perimenopausa respondem melhor a tarefas relacionadas à memória, o que se atenua anos após a menopausa.^{16,103}

Há evidências epidemiológicas e biológicas de que a concentração sérica de estrogênio e, consequentemente, a atividade ovariana têm relação com a melhor *performance* em relação à memória e à cognição.^{16,103} Sintomas como mente embotada, esquecimento e dificuldade de achar palavras são comuns nas mulheres na perimenopausa.¹⁶ Além disso, como observado no estudo SWAN, a redução da função cognitiva nas mulheres parece não ter relação com ansiedade e depressão, fatores sabidamente aumentados nessa fase da vida feminina.⁶⁵

A DA, uma das causas de demência na população geral, tem como uma de suas principais características patológicas o depósito excessivo de placas de amiloide no sistema nervoso central. Dados de literatura sugerem que o estrogênio possa ter importante papel na prevenção do depósito de amiloide, além de atuar na função cognitiva.¹⁰⁴ Investigadores têm sugerido que a concentração reduzida de hormônios esteroides sexuais após a menopausa possa ser responsável pela maior prevalência e maior gravidade da DA em mulheres.¹⁰⁵ Muitos estudos têm sido realizados para definir se a THM seria uma medida eficaz na prevenção desses distúrbios neurológicos.^{105,106}

Apesar das evidências epidemiológicas conflitantes em relação ao uso de THM como medida preventiva na disfunção cognitiva e na redução da DA na menopausa, uma meta-análise de ensaios clínicos mostrou a ausência desses benefícios. Mulheres com mais de 65 anos sem demência que usaram estrogênio isolado ou associado a progesterona não tiveram

evidências consistentes em relação a benefícios, nem mesmo as mais jovens (menopausa precoce e perimenopausa).¹⁰⁶

Assim, sugerimos que a THM não deva ser prescrita para preservação da função cognitiva em mulheres mais velhas na pós-menopausa. Também faltam fortes evidências de benefícios cognitivos para mulheres que usam THM em idades

Quadro 4.3 – Recomendações para o manejo da insuficiência cardíaca nas mulheres.

Recomendações para o manejo da insuficiência cardíaca nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
A síndrome de Takotsubo está relacionada a menopausa (deficiência de estrogênio), porém a reposição hormonal não tem impacto na redução do risco de IC		C	10,76
Controlar fatores de risco que predisõem à CMPP: hipertensão, diabetes, obesidade, eclâmpsia		B	10,76
Na ICfEp e na ICfEr, controlar os fatores de risco, como peso e níveis glicêmicos, lipídicos e pressóricos, praticar atividade física regular, cessar tabagismo		B	10,74–76
Uso de estatina teria potencial benefício, porém existem poucas evidências específicas relacionadas ao sexo, não devendo ser recomendado		C	10
A identificação de potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de IC em mulheres e a instituição de medidas para controlá-los ou até revertê-los podem ter impacto na prevenção		B	10,70,76

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; CMPP: cardiomiopatia periparto; IC: insuficiência cardíaca; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICfEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Quadro 4.4 – Recomendações para o manejo das arritmias nas mulheres.

Recomendações para o manejo das arritmias nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
A obesidade e a HAS são preditores de risco para FA nas mulheres; o controle de peso e níveis pressóricos é medida importante na prevenção		B	14,15,81
A prevalência de FA aumenta com a idade e nas mulheres após a menopausa; a terapia hormonal da menopausa não teria efeito benéfico		C	80
A atividade física vigorosa parece reduzir a incidência de FA nas mulheres		B	80
O consumo excessivo de álcool é preditor de FA nas mulheres; o controle do consumo de álcool para menos de 2 drinques/dia pode reduzir o risco		B	80

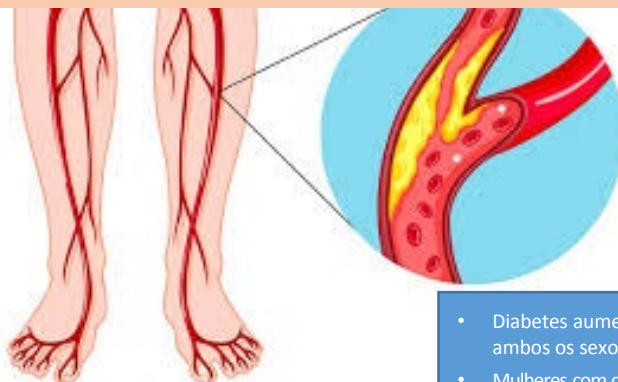
CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; FA: fibrilação atrial; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Posicionamento

Mulheres e doença arterial periférica

Diferenças nas mulheres

- Mais atípica e assintomática
- Após os 70 anos maiores lesões que nos homens
- Diagnóstico mais tardio e consequente menor prevenção secundária para DCV
- Lesões aparecem 10 anos mais tarde do que nos homens e são geralmente mais críticas; maior risco de DIC aguda
- Dor mais intensa aos esforços
- Sofrem menos intervenções cirúrgicas e medicamentosas
- HAS dobra risco de DAP comparado aos homens



RECONHECIMENTO E CONTROLE DOS FR
TRADICIONAIS SÃO IMPORTANTES EM AMBOS OS
SEXOS, PORÉM TEM MENOS RESULTADOS NAS
MULHERES COM DAP DO QUE NOS HOMENS

- Diabetes aumenta risco de amputação em ambos os sexos
- Mulheres com diabetes insulino-dependente com DAP tem 86% maior risco de mortalidade cardiovascular
- DRC aumenta risco de DAP; mulheres com DRC têm maior risco de DAP em idades mais jovens (<40a)

Figura 4.6 – Diferenças na apresentação da doença arterial periférica em mulheres.⁷ DAP: doença arterial periférica; DCV: doença cardiovascular; DIC: doença isquêmica do coração; DRC: doença renal crônica; FR: fatores de risco; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

mais jovens (por exemplo, perto da menopausa). Portanto, a THM também não deve ser prescrita para preservação da função cognitiva em mulheres mais jovens. Mesmo resultados do estudo WHI não mostraram que o início precoce da THM seria necessário para obter benefícios cognitivos posteriores nas mulheres, nem mesmo prevenir DIC (“hipótese da janela crítica”).¹⁰⁷

Um estudo de coorte mostrou as principais causas de alterações cognitivas e demência em homens e mulheres mais jovens (menos de 55 anos): DA (34%), demência vascular (18%), demência frontoparietal (12%), demência relacionada a alcoolismo (10%), além de outras, como doença de Parkinson e esclerose múltipla.¹⁰⁸ Na DA, 10% dos casos se relacionaram a mutação genética e a prevalência de demência dobrou a cada 5 anos após os 35 anos de idade.

Existem FR vasculares relacionados a demência precoce como AVC, ataque isquêmico transitório, doença renal, DCV, HAS, alcoolismo crônico e intoxicação por drogas.¹⁰⁹

4.8. Doenças Valvares

A doença reumática é a principal causa de doença valvar adquirida em crianças e adultos jovens com idade inferior a 40 anos nos países emergentes.¹¹⁰

4.8.1. Estenose Aórtica

Em mulheres jovens, a etiologia da estenose aórtica isolada, na sua totalidade, é congênita e a lesão estrutural é frequentemente a valva bicúspide.¹⁷ A estenose aórtica isolada de etiologia reumática é rara, geralmente concomitante a outras lesões valvares, como insuficiência aórtica ou lesões mitrais.

Com o envelhecimento, a calcificação degenerativa valvar é o principal mecanismo da doença. Quando comparadas aos homens, considerando o mesmo grau de calcificação valvar, as mulheres apresentam tendência à maior gravidade da estenose aórtica em razão da fibrose do aparelho valvar, que é mais pronunciada do que a calcificação.

Mulheres portadoras de estenose aórtica de baixo gradiente e baixa fração de ejeção não valorizam os sintomas e apresentam-se em estágios mais avançados da doença, com pior capacidade funcional, quadro de síncope mais frequente e remodelamento mais excêntrico do ventrículo esquerdo. Essas manifestações podem justificar sua maior mortalidade em comparação aos homens (Figura 4.7).¹⁷

Mulheres encaminhadas para substituição cirúrgica valvar aórtica apresentam dispnéia de esforço mais acentuada, escores de fragilidade mais elevados e grau de obstrução valvar mais grave para o mesmo padrão anatômico de área valvar e gradiente médio de pressão transvalvar aórtico dos homens.¹⁸ A menor superfície corpórea das mulheres acarreta intervenções cirúrgicas tecnicamente mais minuciosas, razão da pior sobrevida pós-operatória.

Nas substituições valvares aórticas transcater, mulheres são mais idosas, apresentam melhor função ventricular esquerda e menor prevalência de DAC, mas têm morbidades associadas como DM e FA. Características anatômicas do sexo feminino, tais como menor distância entre os óstios coronarianos e o anel valvar e maior prevalência de calcificação valvar e da aorta, são responsáveis pela maior incidência de obstrução coronária durante o procedimento. O menor diâmetro dos vasos periféricos também causa maiores complicações vasculares e sangramento.¹¹¹

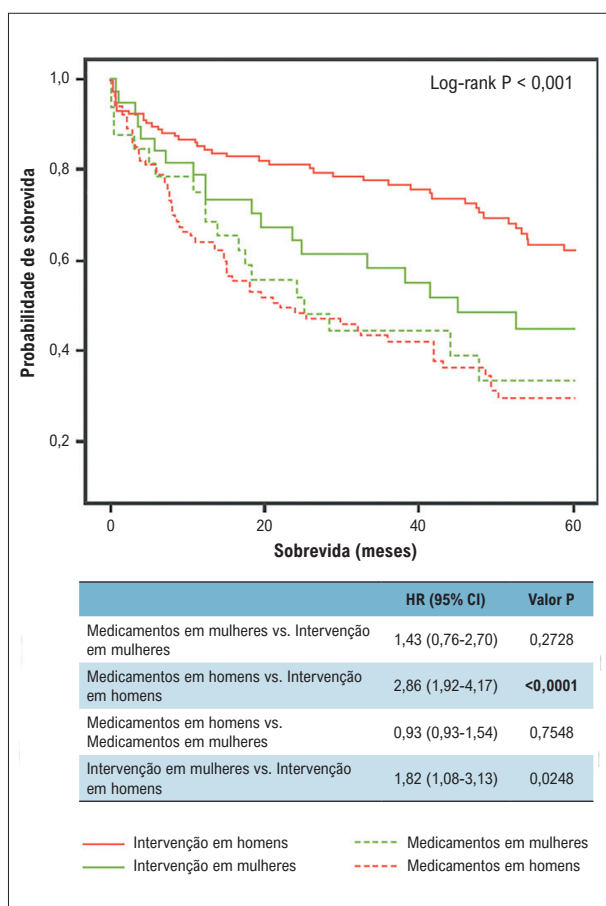


Figura 4.7 – Diferenças na evolução clínica relacionadas ao sexo na estenose aórtica de baixo gradiente e baixa fração de ejeção. Adaptado de Bartko et al.¹¹⁰

Atualmente não há terapêutica para prevenção da progressão da estenose aórtica.⁸ Contudo, ensaios clínicos têm formulado estratégias para retardar o processo de progressão da doença, como os inibidores da DPP-4,¹⁸ testados em idosos e diabéticos, mas sem estudos referenciados para mulheres. A falta de controle de tabagismo, dislipidemia, níveis séricos de creatinina e cálcio plasmático parece propiciar uma redução absoluta e porcentual da área valvar aórtica anual.^{111,112}

4.8.2. Doença Valvar Mitral

A insuficiência mitral tem história natural dependente da etiologia e o acompanhamento clínico exige medidas preventivas fundamentadas na estratificação do grau anatômico da doença. A avaliação periódica exige atenção quanto ao desenvolvimento ou não de alterações anatômicas e/ou funcionais secundárias à doença valvar e ao surgimento de fatores complicadores, uma vez que a insuficiência mitral tem evolução muitas vezes insidiosa. A insuficiência mitral decorrente do prolapso valvar é prevalente entre as mulheres e suas características anatômicas peculiares mostram predomínio de válvulas mixomatosas com prolapso anterior e de folhetos bilaterais, além de espessamento extenso dos folhetos, que são menos flácidos que nos homens.¹¹³

As mulheres apresentam menores volumes de regurgitação e dimensões atriais quando indexadas à superfície corporal; por conseguinte, muitas não alcançam critérios cirúrgicos baseados no aumento das cavidades ventriculares na insuficiência mitral,¹¹³ o que pode resultar em piores resultados após a cirurgia.¹¹⁴ Contudo, esses dados são controversos porque se fundamentam em estudos retrospectivos e com uma coorte muito limitada (Figura 4.8).

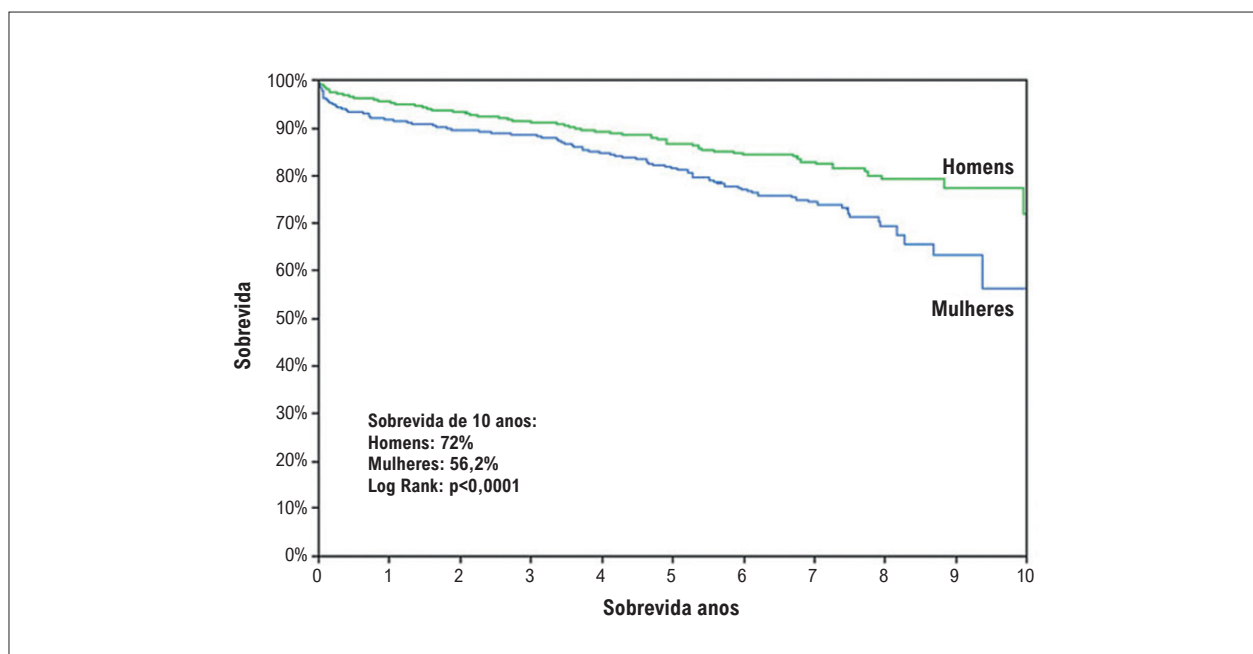


Figura 4.8 – Evolução comparativa após cirurgia minimamente invasiva da valva mitral. Adaptado de Seeburger et al.¹¹³

Posicionamento

No Brasil, a estenose mitral reumática é a principal causa de valvopatia adquirida em mulheres jovens; contudo, a calcificação do aparelho valvar mitral pode surgir com o progredir da idade. Em países industrializados, a erradicação da doença reumática cedeu espaço para as causas degenerativas,¹¹⁵ em que predominam a calcificação com envolvimento da base dos folhetos e a ausência de fusão comissural, características estruturais que restringem a intervenção percutânea. Por essas razões, a substituição cirúrgica da valva mitral tem sido o tratamento preferível à comissurotomia percutânea/cirúrgica, exceto na presença de associação com morbidades que aumentem o risco operatório.

4.8.3. Doença Reumática

A prevenção primária da febre reumática aguda envolve o diagnóstico imediato e o tratamento antibiótico da infecção por estreptococos do grupo A com penicilina benzatina e outras alternativas.¹¹⁶ Para ambos os sexos, medidas higiênicas são fundamentais para evitar a disseminação da doença e devem ser reforçadas. Pacientes com história de febre reumática aguda apresentam alto risco de recorrência e acometimento cardíaco com qualquer infecção subsequente por estreptococos do grupo A. Nas pacientes com risco de recorrência, a profilaxia antibiótica secundária deve ser a longo prazo em ambos os sexos, conforme preconizado pelas diretrizes atuais.

Dentre as medidas preventivas em doença valvar nas mulheres, merece destaque a profilaxia da endocardite infecciosa na ocasião do parto. Embora controversa, o *Posicionamento sobre Cardiopatia e Gravidez da Sociedade Brasileira de Cardiologia* recomenda essa profilaxia em situações de presumível alto risco, indicando antibióticos específicos para

o aparelho geniturinário, como ampicilina e gentamicina ou vancomicina, quando houver alergia à penicilina (Figura 4.9).¹¹

4.9. Diabetes Mellitus, Pré-eclâmpsia e Doenças Hipertensivas na Gravidez

4.9.1. Diabetes Mellitus

A DM manifesta-se na gravidez como DM tipo 1, DM tipo 2 ou DG, estando associada a complicações materno-fetais, como PE, prematuridade e morte perinatal. A conduta para DM na gravidez deve ser individualizada de acordo com a presença dos fatores determinantes de prognóstico da gravidez, como nível glicêmico, tempo da doença, presença de comorbidades, lesões em órgãos-alvo, polidrâmnio, macrosomia fetal e outras malformações fetais.¹⁹

A prevenção dessas complicações envolve mudança de estilo de vida, destacando-se controle do peso e dieta adequada antes e durante a gravidez. Uma meta-análise com 44 estudos avaliou a influência da atividade física e nutrição para o controle do peso corporal em 7.278 gestantes, mostrando redução média de 1,42 kg no ganho de peso e do risco de PE (RR 0,74, IC 0,60 - 0,92), sem comprometimento fetal.¹¹⁷

A prática regular de exercício físico melhora a capacidade funcional, reduz o risco de depressão, previne ganho de peso excessivo e auxilia no controle dos distúrbios metabólicos e cardiovasculares, destacando-se PE e outras formas de HAS e de DM desenvolvidas na gravidez. Quando a atividade física é moderada ou alta, há redução do risco de DG em torno de 50% e da ocorrência de PE em 22% e 35%, respectivamente. O risco é ainda menor se a atividade física for iniciada antes e mantida desde o início da gravidez. Estudos mostram que 5

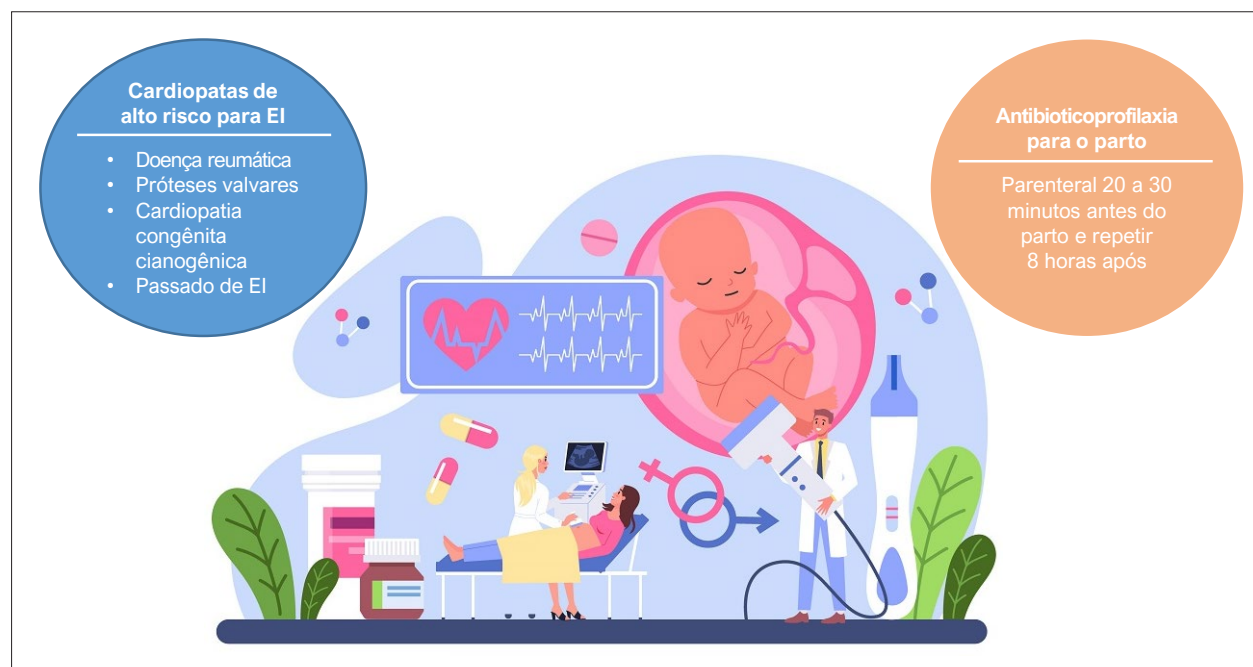


Figura 4.9 – Orientações para a profilaxia de endocardite infecciosa na gravidez. EI: endocardite infecciosa.

a 6 horas/semana de exercícios reduzem em 40% o risco de PE. Portanto, mulheres sem contraindicações obstétricas ou cardiovasculares devem ser fisicamente ativas durante toda a gravidez. Recomenda-se realizar 150 minutos de exercícios moderados, distribuídos em pelo menos três dias da semana, variando entre aeróbico, de resistência, alongamento e ioga.¹¹⁸

4.9.2. Doenças Hipertensivas na Gravidez

As doenças hipertensivas na gravidez, que abrangem diferentes formas de HAS, estão entre as principais causas de complicações e mortalidade materna e perinatal em todo o mundo, sendo consideradas um marcador indiscutível de DCV no futuro.¹¹⁹

Várias estratégias têm sido propostas para a prevenção da PE. Contudo, nenhuma é inequivocamente eficaz. Intervenções nutricionais, como vitaminas C e E, óleo de peixe, suplementação de alho, vitamina D, ácido fólico ou restrição de sódio,¹²⁰ não têm eficácia suficientemente comprovada. A reposição de cálcio é uma das poucas estratégias que mostraram benefício nas pacientes de alto risco de HAS ou PE, principalmente nas que consomem quantidade insuficiente de cálcio em sua dieta diária. Uma revisão sistemática de 13 estudos incluindo 15.730 pacientes com baixa ingestão diária de cálcio (< 600 mg/dia) mostrou que a reposição igual ou maior que 1,0 g/dia reduziu o risco relativo em 35% de HAS e em 55% de PE, sendo que doses mais elevadas (≥ 1 g) tiveram maior benefício nesses desfechos.¹²¹

O uso do AAS entre 12 e 16 semanas de gravidez nas doses entre 75 mg e 150 mg diárias é considerado moderadamente eficaz em reduzir o risco de PE em pacientes de alto risco (Figura 4.10).¹¹

O estudo ASPRE (*Performance of Screening for Preterm Pre-Eclampsia*), utilizando um modelo de predição de PE (ultrassom Doppler no primeiro trimestre, medidas da pressão arterial média e marcadores inflamatórios), mostrou redução do risco relativo de 62% de PE com 150 mg de AAS à noite,

com início entre a 11ª e a 13ª semana gestacional e término na 36ª semana gestacional.¹²² Recente revisão corroborou redução do risco relativo de proteinúria na PE em 18% e do número necessário para tratar para 61, com baixo risco fetal, neonatal e de sangramento no pós-parto.¹²³

Em relação à HG como fator de risco para DCV no futuro, uma análise sistemática²⁰ de estudos mostrou que HG em primigestas foi associada a maior risco de DCV (RR, 1,45; IC 95%, 1,17-1,80) e DIC (RR, 1,46; IC 95%, 1,23-1,73), o que não ocorreu para AVC (RR, 1,26; IC 95%, 0,96-1,65) ou eventos tromboembólicos (RR, 0,88; IC 95%, 0,73-1,07). Mulheres com uma ou mais gestações com HG apresentaram maior risco de DCV (RR, 1,81; IC 95%, 1,42-2,31), DIC (RR, 1,83; IC 95%, 1,33-2,51) e insuficiência cardíaca (RR, 1,77; IC 95%, 1,47-2,13), mas não de AVC (RR, 1,50; IC 95%, 0,75-2,99). Pesquisas adicionais são necessárias para avaliar a correlação entre HG e DCV subsequente.

4.10. Gravidez na Adolescência

Dentre os problemas de saúde na adolescência (indivíduos entre 10 anos e 20 anos incompletos), a gravidez representa 400 mil casos por ano e as crianças nascidas de mães adolescentes representaram 18% dos nascidos vivos no Brasil em 2015, com predominância demográfica na região nordeste.¹²⁴ Entre os fatores que contribuem para o aumento da gravidez na adolescência, destacam-se: início precoce da atividade sexual, uso inadequado dos contraceptivos, dificuldades de acesso a programas de planejamento familiar e sobretudo desinformação sobre direitos sexuais e reprodutivos (Figura 4.11).¹²⁵

De acordo com a OMS, a gravidez na adolescência aumenta complicações maternas, fetais e neonatais, além de agravar problemas socioeconômicos previamente existentes e influenciar o futuro de gerações.¹²⁶ Os fatores que contribuem para as complicações maternas da gravidez na adolescência estão demonstrados na Figura 4.12.¹²⁵

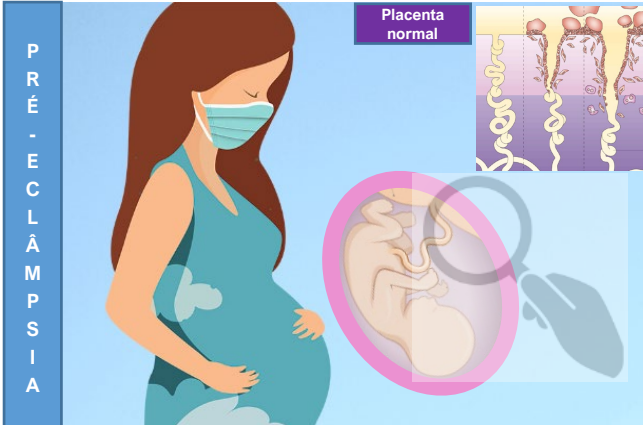
PRÉ-ECLÂMPSIA		NÍVEL DE RISCO	FATORES RISCO	RECOMENDAÇÕES
		ALTO	PE com desfecho fetal adverso HAS crônica DM tipo 1 ou 2 Doença renal Doença autoimune (LUPUS/SAAF)	AAS baixas doses para 1 ou mais desses critérios
		MODERADO	Nuliparidade Obesidade HF PE (mãe ou irmã) Idade ≥ 35 anos Passado obstétrico ruim (PIG, prematuridade, baixo peso RN, mais de 10 anos de intervalo entre as gestações)	Considerar AAS baixas doses se mais de 1 fator de risco

Figura 4.10 – Recomendações para uso de ácido acetilsalicílico na profilaxia de pré-eclâmpsia. Adaptado do Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia 2020.¹¹ AAS: ácido acetilsalicílico; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HF: história familiar; IMC: índice de massa corpórea; PE: pré-eclâmpsia; PIG: pequeno para idade gestacional; RN: recém-nascido; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Posicionamento



- ✓ Desinformação sobre direitos sexuais e reprodutivos
- ✓ Falta de acesso a proteção social e ao sistema de saúde
- ✓ Uso inadequado de contraceptivos (métodos de barreira e preservativos)
- ✓ Carência de projeto de vida e expectativa para o futuro
- ✓ Pobreza, famílias disfuncionais e vulneráveis
- ✓ Abuso de álcool e drogas ilícitas
- ✓ Situações de abandono, abuso e violência
- ✓ Carência de proteção às crianças e aos adolescentes
- ✓ Privação dos cuidados maternos (adoção do recém-nascido pelos avós, familiares ou abrigos para adoção).
- ✓ Transtornos mentais ou psiquiátricos antes, durante ou após a gestação
- ✓ Abandono, omissão e recusa da paternidade do pai biológico ou parceiro
- ✓ Exclusão social profissional e/ou escolar

Figura 4.11 – Fatores marcantes da gravidez na adolescência.¹²⁵



Figura 4.12 – Fatores que contribuem para as complicações maternas da gravidez na adolescência.¹²⁵

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria, a abstinência sexual isoladamente não é uma estratégia para reduzir as taxas de gravidez na adolescência e estudos têm demonstrado que a abstinência não contribui para retardar o início da vida sexual nem reduzir o número de parceiros entre adolescentes. Segundo os estudos, adolescentes que receberam apenas educação sexual para abstinência não apresentaram efeito significativo na redução de gravidez (OR 0,7; IC 95%, 0,38-1,45; $p = 0,38$) em comparação àquelas que receberam educação sexual mais abrangente, que foi mais eficaz (OR 0,4; IC 95%, 0,22-0,69; $p = 0,001$).²¹

O Guia Prático sobre Prevenção da Gravidez na Adolescência da Sociedade Brasileira de Pediatria considera que um dos mais importantes fatores de prevenção seja a educação sobre sexualidade e saúde reprodutiva apoiada em evidências científicas e em programas de promoção à saúde.¹²⁵ A instrução deve ser direcionada a aspectos biológicos, respeito recíproco, atividades sexuais com responsabilidade, além de uso de métodos contraceptivos seguros e eficazes na prevenção da gravidez e proteção contra infecções sexualmente transmissíveis.¹²⁷

A prescrição da contracepção para adolescentes é trabalhosa, pois requer tempo para construir um relacionamento de confiança. Entretanto, provedores pediátricos são os que mais merecem a confiança de adolescentes e familiares,

sendo muitas vezes o único vínculo para o aconselhamento reprodutivo.¹²⁸ Estratégias para maior comprometimento e sucesso no aconselhamento reprodutivo são destacadas no Quadro 4.5.

Diretrizes atuais e melhores práticas para o fornecimento de contracepção incluem os Critérios de Elegibilidade Médica (MEC)¹³² e as Recomendações de Práticas Seleccionadas disponíveis na OMS e no Centro de Controle das Doenças dos Estados Unidos.¹²⁹ A Federação Brasileira de Ginecologia

Reservar espaço da clínica para adolescentes com informações sobre saúde sexual e métodos de contracepção
Assegurar o sigilo das discussões sobre sua sexualidade
Apresentar os contraceptivos reforçando a eficácia, tolerância, efeitos colaterais, vantagens na contracepção e benefícios clínicos dos métodos.
Manter seguimento após a prescrição para identificar efeitos colaterais, adesão e satisfação
Regulamentar os anticoncepcionais de longa duração (LARCS) e os contraceptivos hormonais na prática pediátrica

Quadro 4.5 – Estratégias para a prevenção da gravidez na adolescência.¹²⁵

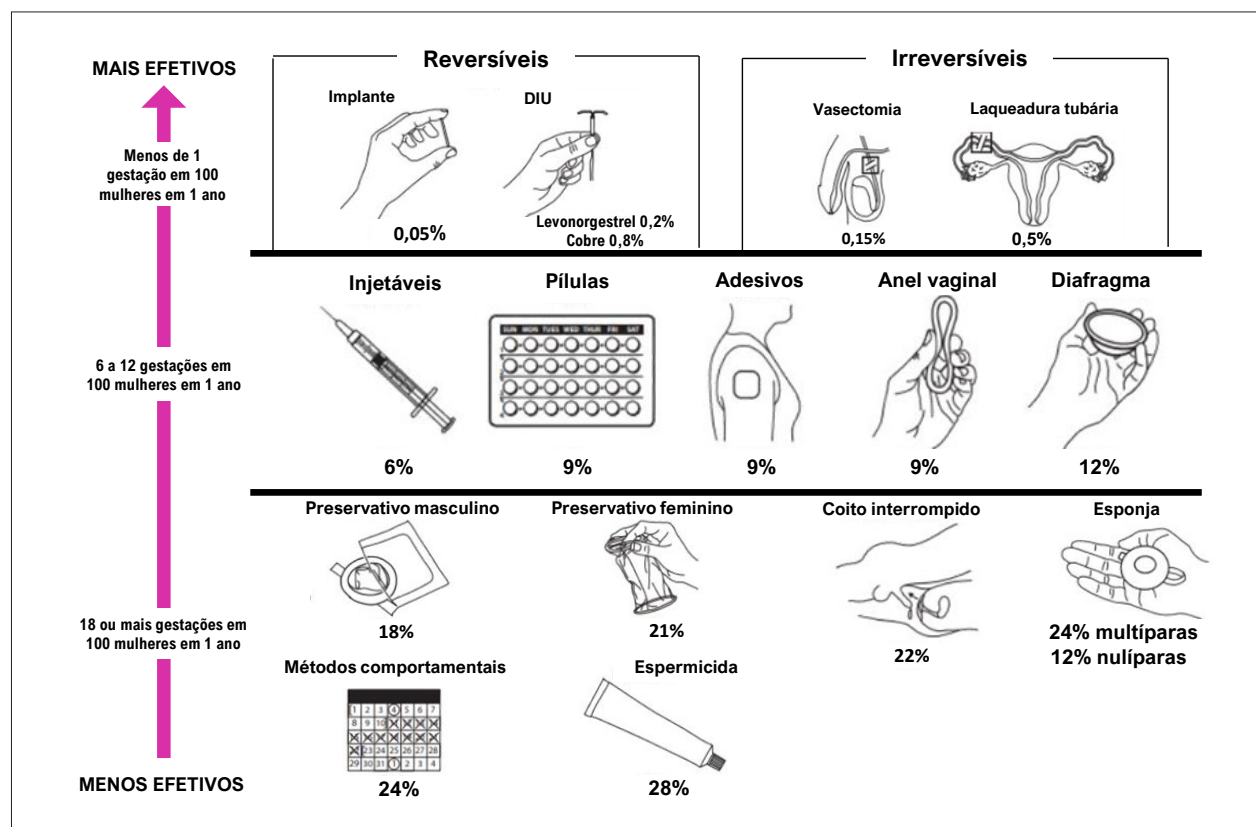


Figura 4.13 – Métodos de contracepção e índice de Pearl (gestações/100 mulheres/ano). Fonte: Adaptado de U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016.¹³²

Posicionamento

Quadro 4.6 – Recomendações para o manejo de cardiotoxicidade nas mulheres.

Recomendações para o manejo da cardiotoxicidade nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
Identificação e controle de fatores de risco para doenças cardiovasculares, como hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo e dislipidemia		B	85,86
Uso de drogas cardioprotetoras: drogas anti-remodelamento podem ser consideradas para pacientes com sinais de cardiotoxicidade subclínica ou pacientes de alto risco cardiovascular	 a	B	85,86
Pacientes do FE entre 40-50% devem iniciar tratamento com IECA/AT1 e betabloqueador antes do tratamento		A	85,86
Considerar o uso do dexrazoxano em pacientes com câncer de mama metastático com dose cumulativa elevada de antraciclina (doxorubicina acima de 250 mg/m ²)		A	85,86
Estratégias de vigilância com biomarcadores e imagens		C	85
O exercício aeróbico é considerado como estratégia não farmacológica promissora para prevenir cardiotoxicidade induzida por quimioterapia		B	85,86

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; AT1: receptor de angiotensina tipo 1; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; FE: fração de ejeção.

Quadro 4.7 – Recomendações para o manejo de AVC, DAP e demência nas mulheres.

Recomendações para o manejo de AVC, DAP e demência nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Referências
Reforçar a conscientização das mulheres sobre a progressiva incidência de AVC e sua associação com complicações obstétricas (HG, partos prematuros, DG) e com contracepção hormonal		A	87
Alertar as mulheres sobre o risco progressivamente maior de AVC na presença de fatores de risco clássicos, como obesidade, dislipidemias, HAS e DM		B	87
O tratamento dos fatores de risco tradicionais confere proteção para ambos os sexos em relação à DAP		B	100
Na DAP, o reconhecimento de fatores de risco específicos do sexo, como complicações da gravidez, ou fatores predominantemente femininos, como depressão, permite adequada estratificação de risco e adoção de medidas de prevenção precoces		B	101,102
Sugere-se que o estrogênio possa ter importante papel na prevenção do depósito de amiloide na doença de Alzheimer, além de atuar na função cognitiva		A	107

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; AVC: acidente vascular cerebral; HG: hipertensão gestacional; DG: diabetes gestacional; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DAP: doença arterial periférica.

Quadro 4.8 – Recomendações para o manejo de situações específicas da gravidez.

Recomendações para o manejo de situações específicas da gravidez			
Recomendação	CR	NE	Referências
Na prevenção de endocardite infecciosa na ocasião do parto, a associação ampicilina 2,0g e gentamicina 1,5mg/kg deve ser feita uma hora antes do parto em pacientes de alto risco para endocardite infecciosa		C	11
Mudanças de estilo de vida, destacando-se controle do peso e dieta adequada, antes e durante a gravidez são importantes na prevenção de diabetes gestacional		B	117
Exercício físico regular durante a gravidez para mulheres sem contraindicação obstétrica: reduz risco de depressão, previne ganho de peso excessivo, auxilia no controle dos distúrbios metabólicos e cardiovasculares, destacando-se PE e outras formas de HAS e DM		A	118
Intervenções nutricionais, como vitaminas C e E, óleo de peixe, vitamina D, ácido fólico, restrição de sódio são medidas de prevenção para PE		C	119
O uso do AAS antes da 16ª semana de gravidez reduz o risco de PE precoce (antes da 34ª semana) em pacientes de alto risco		A	122
A reposição de cálcio pode ter benefício na prevenção de PE em pacientes consideradas de alto risco-que consomem quantidade diária insuficiente de cálcio (< 600 mg/dia)		B	121
A abstinência sexual como medida preventiva da gravidez na adolescência não contribui para retardar o início da vida sexual e nem tampouco reduzir a ocorrência de gravidez		B	126
A prevenção de gravidez na adolescência requer o esclarecimento sobre a eficácia, segurança e tolerância dos contraceptivos disponíveis e demanda supervisão até a idade adulta		B	129
A prescrição de contraceptivo deve ser apoiada nos critérios de elegibilidade da OMS		B	132

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência; PE: pré-eclâmpsia; HAS: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; AAS: ácido acetilsalicílico; OMS: Organização Mundial da Saúde.

e Obstetrícia reforça o documento MEC-OMS em sua última versão, que aponta que somente a idade não é razão para atrasar o uso de qualquer método reversível e que questões sociais e comportamentais devem ser consideradas de modo individualizado.¹³¹

Os contraceptivos podem ser divididos em hormonais e não hormonais (métodos comportamentais, mecânicos e de barreira) e apresentam falha variável, podendo sua eficácia ser calculada pelo índice de Pearl, que considera o número de gestações/100mulheres/ano (Figura 4.13).^{128,132}

Os Quadros 4.6, 4.7 e 4.8 demonstram as recomendações para o manejo de cardiotoxicidade, AVC, DAP, demência e outras doenças e situações específicas nas mulheres.

5. Peculiaridades dos Métodos Propedêuticos nas Mulheres

Na prática clínica, utilizamos escores de risco e características dos sintomas para estimar a probabilidade de RCV e identificar quem se beneficiaria de exames. A maioria dos modelos de predição superestima o risco, sendo os exames de imagem geralmente utilizados quando a probabilidade pré-teste é intermediária. Baseado no teorema de Bayes, a proporção de testes falso-positivos diminui quanto mais prevalente é a doença na população estudada, enquanto a de falso-negativos se reduz quanto menos prevalente é a doença na população. Nas mulheres, as lesões obstrutivas são menos comuns e a fisiopatologia

Posicionamento

da DIC tem suas peculiaridades, como acometimento de microcirculação, vasos menos calibrosos e maior reatividade vascular com consequente vasoespasm. Assim, a sensibilidade e a especificidade dos testes nas mulheres podem ser diferentes daquelas nos homens. Este capítulo tem por objetivo apontar diferenças de interpretação, acurácia e indicação, quando houver, dos métodos de auxílio diagnóstico da DIC na mulher.

5.1. Eletrocardiograma

O ECG apresenta influências do sexo, relacionadas principalmente à magnitude dos sinais elétricos. A amplitude do QRS é menor nas mulheres, sobretudo nas derivações precordiais, como a onda S de V2 e R de V5, interferindo na acurácia do diagnóstico de HVE. As justificativas seriam: menor massa do ventrículo esquerdo e presença de mamas volumosas. O critério de Cornell para avaliação de HVE (soma da amplitude da onda R em aVL com onda S de V3) melhora a precisão ao considerar o sexo, sendo anormal > 28 mm em homens e > 20 mm em mulheres.

A amplitude do ponto J e da onda T é menor em mulheres. Em contrapartida, o intervalo QT corrigido é maior nelas, sendo anormal quando > 470 ms em mulheres e > 450 ms em homens.¹³³

5.2. Teste Ergométrico

O TE é seguro e fisiológico, indicado na investigação de isquemia miocárdica, de arritmias induzidas por esforço e dos preditores de prognóstico da DIC. Nas mulheres, os níveis menores de hemoglobina, o tamanho menor das coronárias, o aumento inapropriado de catecolaminas ao esforço e o estrogênio, por similaridades com a molécula do digital, podem provocar depressão do segmento ST falso-positiva.

Devido à alta prevalência de DAC não obstrutiva, lesões uniaarteriais e doença microvascular, a acurácia varia com a probabilidade pré-teste da DIC. Segundo as diretrizes de ACC/AHA, o TE deve ser escolhido para avaliação de DIC em mulheres com probabilidade pré-teste intermediária, ECG normal e naquelas capazes de atingir o exercício máximo. O TE tem valor preditivo negativo similar em mulheres e homens (78% e 81%, respectivamente), sendo seu valor preditivo positivo em torno de 47%. A baixa amplitude eletrocardiográfica e o menor desempenho ao exercício prejudicam a avaliação da DIC em mulheres.^{25,134}

5.3. Ultrassonografia de Carótidas

A medida da EMI e a detecção de placa aterosclerótica são ferramentas auxiliares na avaliação do RCV. A EMI parece refletir a presença de FRCV e é diferente em homens e mulheres. A placa ateromatosa carotídea reflete a carga aterosclerótica, parece ser um preditor de RCV mais forte do que a EMI e não tem diferença entre os sexos. A medida da EMI para reclassificação de risco pode ser utilizada em alguns grupos específicos, nos quais a classificação por critérios habituais é difícil ou incompleta (hipercolesterolemia familiar, portadoras de

doenças autoimunes, uso de medicações que induzem a elevação do colesterol) ou em mulheres com pelo menos dois FRCV. Essa medida foi estudada e publicada pelo projeto ELSA (Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto), demonstrando não só diferença entre os sexos, mas entre etnias e, como sabido, entre faixas etárias de uma população genuinamente brasileira. Assim, podemos estratificar o risco em situações específicas com dados de nossa população.¹³⁵

A presença de placa ateromatosa é recomendada pelas diretrizes brasileiras e internacionais como fator agravante em pacientes de risco intermediário, situação em que muitas mulheres se enquadram.¹³⁶

5.4. Ecocardiografia

A ecocardiografia é a ferramenta mais utilizada na investigação diagnóstica e prognóstica CV em homens e mulheres, sem diferenças específicas do método entre os sexos. Além de diagnosticar alterações da contratilidade regional, identifica outras causas de dor torácica, como valvopatias, miocardiopatias, aortopatias e pericardiopatias.¹³⁷

A ecocardiografia de estresse é uma técnica atrativa, principalmente para mulheres jovens ou com risco de câncer de mama, pela ausência de exposição à radiação. Não existem muitos estudos avaliando diferenças no desempenho da ecocardiografia de estresse entre os sexos. Entretanto, fornece especificidade e precisão significativamente maiores do que o TE isolado, sem diferenças significativas entre homens e mulheres. A ecocardiografia de estresse com dobutamina *versus* TE para a detecção de DIC foi mais acurada em estenose de coronária > 50% em mulheres com dor torácica, com sensibilidade de 70,4% vs 53,7% e especificidade de 94,6% vs 73,6%. A maior acurácia foi mantida após a exclusão de pacientes que não conseguiram atingir mais de 85% da frequência cardíaca prevista para a idade antes da indução de isquemia. A AHA recomenda a adição de imagens ao exercício na avaliação de mulheres de risco intermediário que têm um ECG basal anormal.^{25,138}

5.5. Cintilografia Miocárdica

A acurácia da cintilografia miocárdica de estresse na mulher é semelhante à da ecocardiografia de estresse, porém é menor se comparada à dos homens, possivelmente pelo menor diâmetro das câmaras cardíacas, levando a baixa resolução de imagens em gama-câmaras convencionais. Outro desafio é a atenuação causada pela mama, podendo levar a resultados falso-positivos.²⁵ Em meta-análise realizada comparando TE, cintilografia miocárdica de estresse e ecocardiografia de estresse, a sensibilidade e a especificidade de cada método foram 61% e 70%, 78% e 64%, e 86% e 79%, respectivamente, e foram similares às dos homens, exceto para o TE, que foi inferior nas mulheres.¹³⁹

O estudo WOMEN comparou a eficácia do TE com ou sem cintilografia miocárdica em mulheres sintomáticas com risco baixo/intermediário para DAC e capacidade

para o exercício. Os autores mostraram que, apenas naquelas com risco pré-teste intermediário/alto, houve uma melhora na acurácia diagnóstica quando se combinou o TE com cintilografia miocárdica, sendo a acurácia maior para DAC obstrutiva: a cintilografia miocárdica de estresse apresentou sensibilidade de 78% (95% IC, 72%-83%) e o TE mostrou sensibilidade de 61% (95% IC, 54%-68%). A cintilografia miocárdica de estresse negativa mostrou excelente valor prognóstico em mulheres, com 99% de sobrevida sem eventos, incluindo idosas e diferentes etnias, sendo similar à dos homens. Portanto, a avaliação de probabilidade pré-teste para DAC é importante na decisão de qual método utilizar.^{140,141}

A exposição à radiação pela cintilografia em mulheres parece ser pouco nociva e, apesar do tema ser controverso, deve-se evitá-la nas jovens, sendo preferível a ecocardiografia de estresse.

5.6. Escore de Cálcio e Angiotomografia de Coronárias

Os escores populacionais preditores de RCV apresentam menor acurácia nas mulheres, em especial nas mais jovens. Atualmente, o CAC apresenta dose de radiação semelhante à mamografia (< 1 mSv) e tem igual acurácia em homens e mulheres para estratificação de risco e predição de eventos. Mulheres com CAC maior que zero apresentam risco de eventos maior do que homens. De forma semelhante, a calcificação arterial mamária, visualizada através da mamografia, guarda correlação com a presença de aterosclerose coronária. Se presente, deve indicar avaliação cardiológica.

O CAC tem valor prognóstico em mulheres assintomáticas com risco intermediário. É relatado que um CAC positivo em mulheres assintomáticas de risco intermediário está associado a uma taxa de eventos significativamente maior, incluindo morte, infarto agudo do miocárdio, cirurgia de RVM e intervenção coronária percutânea (3,3% naquelas com qualquer CAC *versus* 1,0% naquelas com CAC=0, após 37 meses de acompanhamento).²⁷

A Angio-TC é um teste anatômico não invasivo de DIC que fornece informações quanto à gravidade das obstruções, carga de placa e risco dessas placas se instabilizarem. Considerando as características da DIC em mulheres, a Angio-TC se torna um método capaz de evidenciar o padrão não obstrutivo mais prevalente, informação não avaliada pelos métodos funcionais. De fato, quando comparada a esses últimos, a Angio-TC gerou maior probabilidade de cateterismo com DAC obstrutiva, além de melhor correlação com eventos futuros. No contexto de dor torácica aguda, pelas características atípicas dessa queixa em mulheres no pronto-atendimento, a Angio-TC gerou maior impacto na redução do tempo de permanência hospitalar nas mulheres em relação aos homens.^{142,143}

5.7. Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC é um método de alta acurácia na propedêutica de doenças cardiovasculares, sem necessidade de radiação. Isso a torna uma excelente opção em mulheres, especialmente naquelas em idade fértil, grávidas e

em tratamento de câncer de mama. Em relação ao rastreamento de cardiotoxicidade, é sabido que cerca de 25% das pacientes com fração de ejeção ventricular < 50% na RNM não apresenta alterações ao ecocardiograma quando em propedêutica para cardiotoxicidade.¹⁴⁴

Na avaliação funcional da DIC, é conhecido o impacto das mamas e da menor massa miocárdica em estudos de imagem em mulheres. Tal limitação não se aplica à RMC, que demonstrou semelhante grau de acurácia em homens e mulheres. Considerando as características do padrão de DIC na população feminina, ou seja, a disparidade entre sintomas e achados anatômicos, a RMC tornou-se excelente opção para avaliação de alterações da perfusão miocárdica pela sua alta resolução espacial e pela sua igual performance, independentemente do sexo. Além disso, a RMC é capaz de evidenciar alterações perfusionais e/ou miocárdicas capazes de estender de forma mais abrangente o diagnóstico diferencial da dor torácica (ex: infartos por tromboembolismo ou dissecação coronariana) e ser particularmente útil na abordagem desse sintoma em mulheres.^{142,144}

5.8. Coronariografia

Há evidências de que o número de coronariografias realizadas em mulheres é menor do que em homens. Porém, quando se faz estratificação de risco para as mulheres, a indicação de coronariografia é semelhante à dos homens.¹⁴⁴ O estudo CURE mostra que a indicação de coronariografia, angioplastia e RVM foi inferior para mulheres (48% x 61%).¹⁴⁵ O status socioeconômico coloca a mulher de baixa renda em maior vulnerabilidade para acesso, o que poderia acarretar maior mortalidade a curto prazo após quadro de SCA.¹⁴⁶

Estudo transversal com dados do Registro VICTIM avaliou pacientes com diagnóstico de IMCSST oriundos de quatro hospitais (um público e três privados) com disponibilidade para realizar angioplastia primária. Foram incluídos 878 pacientes com IMCSST, 33,4% de mulheres. As mulheres apresentaram menores taxas de fibrinólise (2,3% no total, 1,7% nas mulheres e 2,6% nos homens) e de angioplastia primária (44% nas mulheres e 54,5% nos homens), resultando em maior mortalidade hospitalar (16,1% *versus* 6,7%).¹⁴⁶

Coronárias normais na coronariografia são mais comuns entre mulheres, inclusive na SCA, podendo representar doença microvascular, vasoespasmos ou trombólise espontânea.²⁸

O risco de complicações vasculares do procedimento pode ser maior entre as mulheres com artérias femorais mais finas, mesmo com compressão manual ou uso de *plug* com colágeno. As mulheres apresentam ainda maior tendência para desenvolver lesão renal aguda pós-contraste, por terem menor número de glomérulos, além de maior tendência a anemia.²⁸

As diferenças na abordagem diagnóstica dos métodos complementares usados para DIC entre os sexos, além de suas acurácias, vantagens e desvantagens nas mulheres são descritas no Quadro 5.1.

Posicionamento

Quadro 5.1 – Métodos complementares diagnósticos: diferenças entre os sexos na interpretação, acurácia, vantagens e desvantagens quando empregados nas mulheres.

EXAME COMPLEMENTAR	Diferenças entre sexos na interpretação	Acurácia em mulheres	VANTAGENS	DESVANTAGENS
ELETROCARDIOGRAMA	Amplitude do QRS menor: onda S em V2 e R em V5 Intervalo QT é maior em mulheres (VR >470ms) Amplitude do ponto J e ST menor em mulheres	Sem diferenças entre os sexos	Utilizar critério de Cornell para diagnóstico de HVE em mulheres (VR > 20mm)	Interfere na acurácia do diagnóstico de HVE pelo critério de Sokolow
TESTE ERGOMÉTRICO	Depressão do ST como falso-positivo	Acurácia 47% Valor preditivo negativo semelhante ao dos homens: 78%	Baixo custo Bom valor preditivo negativo, quando realizado em pacientes que conseguem atingir o esforço máximo	Baixa acurácia
US CARÓTIDAS	EMI em mulheres é menor	Semelhante	Não tem irradiação, acessível e relativo baixo custo Placa aterosclerótica é maior preditora de risco que EMI Pode ser útil em subgrupos especiais onde os escores de risco são de pior aplicabilidade	Menos acurado que o CAC
ECOCARDIOGRAFIA	Sem diferenças entre os sexos	Eco de repouso: Sem diferença entre os sexos Parece semelhante para Eco de estresse	Eco de estresse é mais acurado que TE, especialmente quando o ECG de base for anormal Identifica outras doenças que podem causar dor precordial Sem radiação	Eco é examinador-dependente
CINTIOGRAFIA	Atenuação da imagem pela mama Pior resolução da imagem em câmeras convencionais	Sensibilidade 78% Especificidade 64%	Mais acurado do que o TE em mulheres com PPT intermediária/alta Valor prognóstico excelente, quando normal	Alguma radiação nas mamas
ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO	CAC maior do que zero em mulheres aponta para maior risco do que em homens	Acurácia semelhante para estratificação de risco e predição de eventos	Radiação semelhante à da mamografia (<1mSv)	Acessibilidade ao método
ANGIOTOMOGRAFIA	Sem diferença entre os sexos	Acurácia semelhante	Identifica DAC de padrão não obstrutivo mais prevalente em mulheres e melhor correlação com eventos futuros Redução do tempo de permanência hospitalar no pronto-atendimento	Acessibilidade ao método Radiação
RESSONÂNCIA CARDÍACA	Sem diferença entre os sexos	Acurácia semelhante	Sem radiação Evidencia alterações de perfusão e/ou miocárdicas, melhorando diagnóstico diferencial da dor torácica	Acessibilidade
CORONARIOGRAFIA	Sem diferença entre os sexos Mulheres apresentam mais coronárias normais na coronariografia, quando essa é solicitada	Sem diferenças entre os sexos	Pode diagnosticar angina vasoespástica, quando realizado para esse fim	Maior risco de complicações do procedimento: sangramento e lesão renal aguda Não avalia isquemia por doença microvascular

CAC: escore de cálcio coronariano; DAC: doença arterial coronariana; Eco: ecocardiografia; EMI: espessura médio-intimal; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; PPT: probabilidade pré-teste; TE: teste ergométrico; US: ultrassom; QT: quimioterápico; ECG: eletrocardiograma; VR: valor de referência.

O Quadro 5.2 apresenta as recomendações e níveis de evidência dos métodos diagnósticos de DIC nas mulheres.

6. Representação de Mulheres nos Estudos Clínicos sobre Fatores de Risco e Doença Cardiovascular

Sexo e gênero associam-se a riscos ambientais e ocupacionais, a comportamentos de risco, a cuidados em saúde e à percepção desses cuidados pelos seres humanos, influenciando a prevalência das doenças e o resultado do seu tratamento de forma diferente em homens e mulheres.^{147,148} Como a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos diferem entre os sexos, ocorrem diferenças no perfil de eventos adversos, bem como no resultado dos tratamentos entre homens e mulheres.¹⁴⁸ Esse conhecimento determina a necessidade de que os estudos clínicos sobre diagnóstico e

tratamento mantenham em suas amostras a representatividade de homens e mulheres observada na população humana e proporcional à prevalência da doença objeto do estudo.

Entretanto, a análise de estudos clínicos realizados nas últimas décadas no campo da DCV e dos seus fatores de risco demonstra que, apesar de alguns avanços, mulheres ainda são sub-representadas nesses estudos.^{34,67,149–153}

Em 121 estudos clínicos financiados pelo *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* entre 1965 e 1998, excluídos os estudos realizados com apenas um dos sexos, mulheres representaram em média 38% da amostra, não havendo mudanças significativas nesse perfil ao longo do tempo.⁶⁷ A análise demonstrou que a representação das mulheres nos estudos de DAC e de HAS foi proporcional à prevalência dessas doenças no sexo feminino; entretanto, nos estudos de IC e de arritmias, a representação das mulheres foi abaixo da prevalência dessas doenças no sexo feminino.⁸⁷

Quadro 5.2 – Recomendações dos métodos diagnósticos de doença isquêmica do coração nas mulheres.

Recomendações dos métodos diagnósticos de doença isquêmica do coração nas mulheres			
Recomendação	CR	NE	Ref.
O ECG na dor torácica mantém os graus de recomendação usuais, especialmente em mulheres de risco baixo e intermediário, atentando para as alterações relacionadas ao sexo		A	25,133
O teste de esforço está recomendado nas mulheres sintomáticas de risco intermediário para DIC, com ECG basal normal e capazes de atingir o exercício máximo		B	25
O teste de esforço com imagem está recomendado nas mulheres com alteração do segmento ST-T em repouso e incapazes de se exercitarem adequadamente		B	25,140
CAC: mulheres de risco baixo/intermediário ou risco inconsistente; incrementa a avaliação de risco. Alto valor preditivo negativo. Exame "ponte" para Angio-TC quando CAC positivo em pacientes de baixo risco	 a	A	143
Angio-TC: estratificador de risco em mulheres; tão efetiva quanto teste de esforço	 a	A	143
Angio-TC: alta acurácia preditiva para identificação de DAC obstrutiva e quando presente em mulheres de baixo risco	 a	A	143
RNM indicada em mulheres na suspeita de DIC não obstrutiva (doença microvascular); vantagem por não ter radiação ionizante	 b	B	144
RNM em mulheres com probabilidade pré-teste intermediária e ECG com alteração do segmento ST-T em repouso e incapazes de se exercitarem adequadamente	 a	B	144

Angio-TC: angiotomografia computadorizada de coronárias; CAC: escore de cálcio coronariano; CR: classe de recomendação; DIC: doença isquêmica do coração; ECG: eletrocardiograma; NE: nível de evidência; RNM: ressonância nuclear magnética; DAC: Doença Arterial Coronariana.

Posicionamento

A revisão sistemática de 135 estudos clínicos utilizados para apoiar as recomendações da atualização da diretriz de prevenção cardiovascular em mulheres da *American Heart Association* de 2007 (*Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update*) demonstrou que a representação de mulheres nos estudos publicados entre 1970 e 2006 aumentou ao longo do tempo (18% em 1970 e 34% em 2006), sendo maior na prevenção primária do que na secundária (43% versus 27%) e nos estudos de HAS, DM e AVC, mas menor naqueles de IC, DAC e dislipidemia.¹⁵⁰ Apesar desse aumento, os autores concluíram que ainda havia sub-representação das mulheres nos estudos clínicos de DCV e de seus fatores de risco e chamaram a atenção para o fato de que em apenas 31% dos estudos houve discussão dos resultados à luz das diferenças entre os sexos.¹⁵⁰

A análise da participação das mulheres e da segurança e eficácia relatadas por sexo em estudos clínicos de DCV que apoiou 36 aprovações de medicamentos de 2005 a 2015 pelo *Food and Drug Administration* dos EUA demonstrou que mulheres representaram em média 46% da amostra desses estudos.³⁴ Os autores concluíram que houve representação adequada das mulheres nos estudos clínicos sobre HAS, FA e hipertensão pulmonar e sub-representação nos estudos sobre IC, DAC e SCA. Foram registradas diferenças mínimas entre os sexos nos perfis de eficácia e segurança dos medicamentos avaliados e aprovados.³⁴

A participação das mulheres em 740 estudos clínicos de DCV registrados no *ClinicalTrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov>)

entre 2010 e 2017 foi, em média, 38,2% do total de 862.652 adultos. As mulheres eram mais jovens (≤ 55 anos) e tinham participação em estudos de intervenção no estilo de vida e sobre HAS, FA e hipertensão pulmonar, apesar de esses estudos serem realizados com menor duração. Entretanto, em estudos sobre procedimentos de alta complexidade, DAC, SCA e IC, as mulheres foram menos representadas.¹⁵¹

A análise desse cenário evidencia a existência de inúmeras barreiras a serem transpostas para que se obtenha equidade no cenário da representação dos sujeitos nos estudos clínicos, de forma a contemplar adequadamente as mulheres em geral, bem como as mulheres de populações minoritárias (étnicas e raciais).^{152,153} Essas barreiras parecem relacionadas às pacientes, aos médicos assistentes, à equipe de pesquisa, ao desenho do estudo e à sociedade¹⁵² e estão apresentadas na Figura 6.1.

Recomenda-se que: A) os jornais científicos solicitem dos autores de estudos clínicos cardiovasculares análise de diferenças sexo/gênero-específicas; B) ocorra integração da equidade em saúde no desenho dos estudos clínicos, utilizando uma estrutura como *PROGRESS Plus* (**P**lace of residence; **R**ace; **O**ccupation; **G**ender; **R**eligion; **E**ducation; **S**ocioeconomic status; **S**ocial capital; **Plus**=others); C) mais mulheres passem a constituir os grupos de investigadores dos estudos clínicos; D) seja promovida a educação médica à luz das particularidades de sexo e gênero; E) ocorra facilitação do acesso da população aos centros que realizam pesquisa clínica.^{152,153}

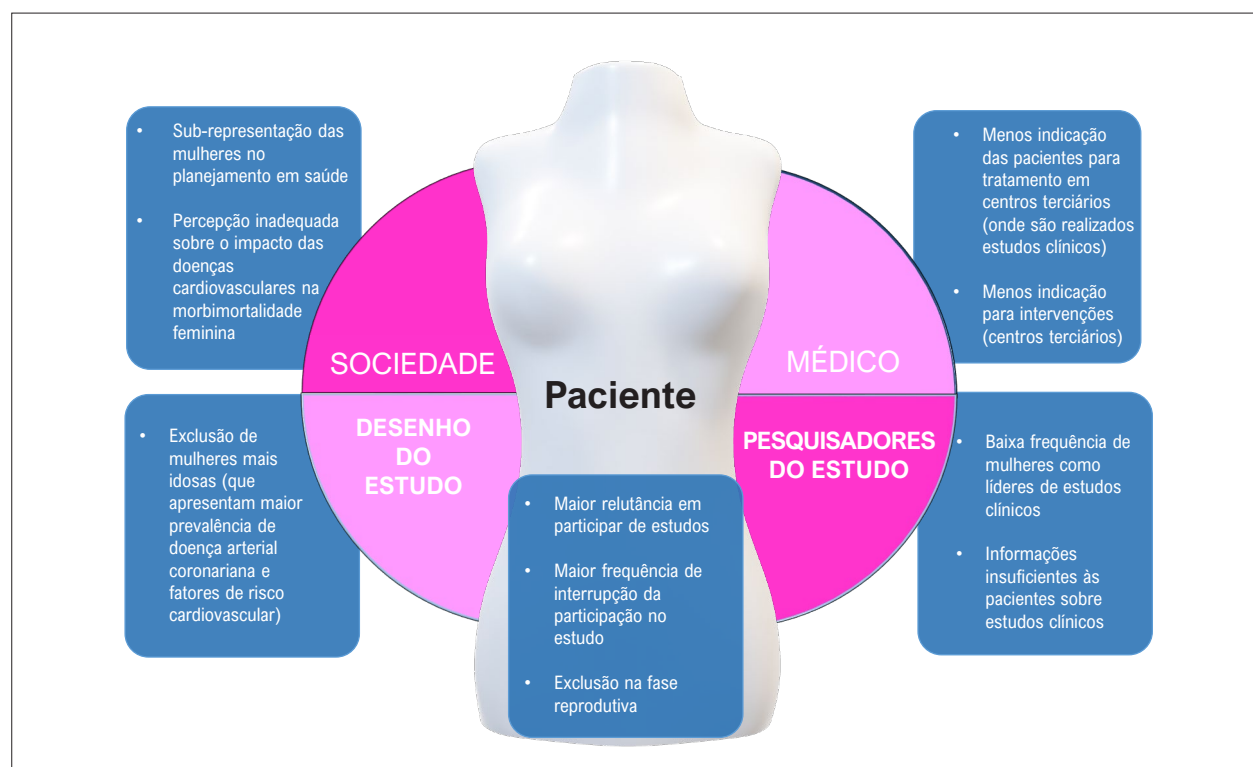


Figura 6.1 – Barreiras que contribuem para a baixa representação de mulheres em estudos clínicos sobre doenças cardiovasculares e seus fatores de risco.^{152,153}

7. Medidas de Prevenção Primária nas Mulheres

O cuidado da mulher na APS se faz através das Redes de Atenção à Saúde, seguindo as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher do Ministério da Saúde.^{154,155} Através das Unidades Básicas de Saúde, são implementadas ações de saúde pública para a redução da morbimortalidade da mulher ao longo de seu ciclo de vida, extensivas à família e à comunidade em que está inserida.^{154,155}

O planejamento reprodutivo, conjunto de ações de regulação da fecundidade, e as práticas anticoncepcionais que são predominantemente assumidas pelas mulheres, incluindo lésbicas e bissexuais, cujo desejo ou direito à maternidade precisa ser garantido, devem ser acolhidos pelas equipes de APS, que precisam iniciar as medidas necessárias para sua implementação.^{154,155}

No pré-natal, as Equipes de Saúde da Família devem estratificar o risco materno-fetal, considerando a história reprodutiva anterior, as características individuais e as condições sociodemográficas desfavoráveis. A captação de mulheres em idade fértil (10-49 anos) é essencial para estratificar a gravidez com risco de complicações como: extremos de idade (menor que 15 anos e maior que 35 anos), baixo peso e sobrepeso ou obesidade, situação familiar insegura, não aceitação da gravidez (principalmente em adolescentes), baixa escolaridade, portadoras de cardiopatias, hipertensas crônicas e/ou história prévia de doença hipertensiva da gravidez e diabetes mellitus gestacional. No puerpério, deve-se dar especial atenção às condições psíquicas e sociais da mulher, proteção e apoio ao aleitamento materno, com amamentação exclusiva nos primeiros seis meses de vida da criança.^{154,155}

A transição da menopausa está associada com risco aumentado de DCV, atribuída principalmente a dislipidemia aterogênica, obesidade central e resistência à insulina, além de aumento do risco de hipertensão arterial.¹⁵⁶ A THM deve ser individualizada, considerando os riscos pessoais e familiares para neoplasia ginecológica e a estratificação do risco cardiovascular. A THM deve ser acompanhada sistematicamente na APS. A reposição estrogênica pode reduzir os níveis séricos do colesterol total e LDL-c pelo aumento da síntese de receptores de LDL-c. Benefícios da THM foram observados quando introduzida antes dos 60 anos e em mulheres que cessaram a menstruação há menos de 10 anos (preferencialmente nos primeiros 5 anos), com malefícios fora da janela de oportunidade, aumentando o risco cardiovascular.⁴⁹

Em 2019, por meio do Programa Previne Brasil, os indicadores de saúde da mulher pactuados foram: gestantes cadastradas pelas APS, média de atendimentos de pré-natal, pré-natal iniciado no 1º trimestre, gestantes com vacina em dia, visitas domiciliares para gestantes, gravidez na adolescência, proporção de parto normal, óbitos maternos, exames citopatológicos do colo do útero, rastreamento com mamografia em mulheres de 50-69 anos,

entre outros. Observa-se que nenhum indicador de saúde cardiovascular foi pactuado naquele programa.¹⁵⁷ Para além disso, a OCDE divulgou recentemente um relatório sobre a APS no Brasil, onde não há menção a DCV em mulheres. Para essas, a OCDE apenas faz sugestões para abordagem das neoplasias de mama e ovário; no entanto, em termos percentuais, as DCV causam duas vezes mais mortes do que todas as neoplasias no Brasil.¹⁵⁸

Faz-se necessária uma mudança de paradigma nas políticas públicas voltadas para a saúde integral das mulheres, especialmente quando se considera que as DCV são a principal causa de morte das mulheres na maior parte de seu ciclo de vida (Figura 7.1).

Terapias não farmacológicas que incorporam modificação do estilo de vida (exercícios, perda de peso, cessação do tabagismo e dieta saudável) devem ser recomendadas como estratégia de primeira linha na APS. A eficácia dessas medidas está diretamente associada à melhor compreensão, sensibilização e motivação construídas durante o acompanhamento pela Equipe de Saúde da Família. A abordagem sobre o comportamento alimentar saudável, a prática de atividade física regular e a saúde mental deve ser individualizada.²⁶ Exemplos de ferramentas validadas para avaliação das pacientes, adicionadas à sua história clínica e ao exame físico, são o Guia Alimentar para a População Brasileira, as Diretrizes da Organização Mundial da Saúde para Atividade Física e Comportamento Sedentário, as Escalas de Estresse e Depressão e os Questionários de Espiritualidade.²⁶

De todas as intervenções possíveis na APS, a mais custo-efetiva é a cessação do tabagismo. Os efeitos nocivos do cigarro, comum e eletrônico, são maiores nas mulheres, especificamente pela perda do efeito protetor do estrogênio no endotélio dos vasos.¹⁵⁹

No Brasil e no mundo, a violência contra as mulheres constitui um sério problema de saúde pública, por ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade femininas. Na APS, devem ser desenvolvidas ações que possam garantir os direitos sexuais na perspectiva da autonomia das mulheres sobre seu corpo.¹⁶⁰

Diante dos desafios para o controle das DCV no país e reconhecendo a APS como importante estratégia para as ações de promoção da saúde, de prevenção dos fatores de risco, de diagnóstico precoce e de cuidado às pessoas com DCV, sugere-se uma revisão crítica para aprimoramento das ações de saúde voltadas para as mulheres nas Equipes de Saúde da Família e na APS (Figura 7.1).¹⁶⁰

8. Burnout, Qualidade de Vida e Espiritualidade nas Mulheres

8.1. Burnout

Burnout é uma síndrome psicológica resultante do estresse crônico no trabalho, caracterizada por exaustão emocional, sentimentos de cinismo/despersonalização e falta de eficácia profissional.¹⁶¹ As dimensões de *burnout* foram significativamente associadas a um risco

Posicionamento



Figura 7.1 – Ações estratégicas na Atenção Primária para a saúde cardiovascular das mulheres. FRCV: fatores de risco cardiovascular.

aumentado para doenças, independentemente de fatores sociodemográficos e sintomas depressivos. Em um estudo com 5.671 participantes [predominantemente médicos, idade média de 44,1 anos (variação, 18 anos a 70 anos), 62,4% mulheres], um aplicativo digital de saúde móvel foi usado para uma pesquisa *online* de *burnout* profissional medido com o *Maslach Burnout Inventory General Survey*. Por meio de análise de rede e regressão logística, o estudo mostrou a associação de alta exaustão emocional com hipertensão arterial e outras doenças crônicas após ajuste para idade, sexo, escolaridade e sintomas depressivos.¹⁶²

As condições de trabalho têm impacto conhecido na saúde dos trabalhadores e as mulheres, por estarem mais inseridas no mercado de trabalho e sobrecarregadas com a atividade laboral dupla, apresentam altas taxas de *burnout*. Trabalho realizado com médicas brasileiras, durante a pandemia pela COVID-19, demonstrou que 61,6% apresentaram sinais de *burnout*, com exaustão emocional, sentimentos negativos frequentes e insatisfação com a sua capacidade para o trabalho (Figura 8.1).¹⁶²

Importante mencionar que as mulheres são mais expostas ao estresse e adversidades psicossociais do que os homens, além de serem mais vulneráveis aos efeitos dessas exposições. Depressão, fatores socioeconômicos desfavoráveis e transtorno de estresse pós-traumático são mais prevalentes em mulheres do que em homens e tendem a mostrar associações mais robustas com risco cardiometabólico nas mulheres.⁶⁷

8.2. Qualidade de Vida

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a QV é a “percepção de um indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. A QV está diretamente relacionada com a maior incidência de doenças crônicas, em particular as DCV. Os indicadores-padrão da QV incluem emprego, riqueza, meio ambiente, saúde física e mental, educação, recreação e lazer, socialização, crenças religiosas, segurança, proteção e liberdade.¹⁶³

Estudo que avaliou a QV em médicas brasileiras reportou que elas consideraram ter boa QV (71,7%) e estar satisfeitas com sua saúde (55%), porém 64,8% não aproveitaram verdadeiramente a vida. Consideraram ainda satisfatórios os seguintes aspectos de suas vidas: sono, 62,9%; capacidade de realizar tarefas diárias, 54,7%; capacidade para o trabalho, 64,4%; relações pessoais, 57,7%; apoio de amigos, 61%; condições do lar, 84%; e acesso à saúde, 81,4%. Apenas 36,6% consideraram a sua vida sexual satisfatória e cerca de 94% tiveram, pelo menos ocasionalmente, sentimentos negativos (Figura 8.1).¹⁶²

Estudo realizado com 1.387 mulheres de Uberaba, MG, avaliou a QV por meio do WHOQOL-Brief, segundo os quatro domínios. O estudo identificou que as mulheres com DCV tinham idade maior que 50 anos, baixa escolaridade e apresentavam valores mais baixos, estatisticamente significativos, para todos os quatro domínios, quando comparadas com mulheres sem doença ou com doença respiratória crônica. O domínio que obteve menor

pontuação para todos os grupos foi o meio ambiente, que se relaciona com a condição socioeconômica por conter questões ligadas aos recursos financeiros, oportunidades de lazer, segurança, entre outros. Esses achados ressaltam a maior susceptibilidade das mulheres com DCV aos fatores psicossociais, com significativo impacto na QV.¹⁶⁴

8.3 Espiritualidade

“Espiritualidade é um conjunto de valores morais, mentais e emocionais que norteiam pensamentos, comportamentos e atitudes nas circunstâncias da vida de relacionamento intra- e interpessoal, com aspecto de ser motivado pela vontade, passível de observação e de mensuração”. Há de se diferenciar de religiosidade, já que “religião é um sistema organizado de crenças, práticas e símbolos destinados a facilitar a proximidade com o transcendente ou o Divino e a fomentar a compreensão do relacionamento e das responsabilidades de uma pessoa com os outros que vivem em comunidade”.²⁶

Além dos aspectos comportamentais, está demonstrada a relação benéfica entre espiritualidade, religiosidade, variáveis fisiológicas e fisiopatológicas de muitas entidades clínicas, incluindo-se as mulheres com DCV.¹⁶⁵ Anamnese espiritual vem sendo introduzida cada vez mais nos consultórios e hospitais, fazendo parte da história clínica,

especialmente nas doenças graves, crônicas, progressivas, debilitantes e terminais. Existem ferramentas validadas para avaliação, baseadas em escalas de saúde (FICA, FAITH, SPIRIT e HOPE).^{26,163-173}

Estudo com médicas brasileiras, utilizando um formulário com questões baseadas no instrumento de teste de campo de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde – módulo Espiritualidade, Religiosidade e Crenças Pessoais, relatou que as respondentes acreditavam que a espiritualidade lhes trazia conforto e segurança (73,2%) e força espiritual em tempos difíceis (70,6%), com boa conexão de corpo, mente e espírito (67,8%), embora apenas 53,4% relatassem paz interior e 50,7% relatassem serem otimistas. O estudo reportou ainda que 72,7% das participantes encontravam força na fé e 44,3% encontravam apoio em comunidades religiosas ou espirituais (Figura 8.1).¹⁶²

Em conclusão, a saúde necessita ser entendida no contexto físico, social, psicoemocional e espiritual, respeitando-se a individualidade e a singularidade do sexo feminino.⁴⁴

O Quadro 8.1 demonstra as recomendações para o manejo da espiritualidade e da saúde das mulheres.



Figura 8.1 – Estudo realizado com médicas brasileiras durante a pandemia pela COVID-19. Achados ressaltaram a maior susceptibilidade das mulheres aos fatores psicossociais, com significativo impacto na qualidade de vida, que pode gerar burnout, minimizado pela espiritualidade, especialmente em tempos de pandemia de COVID-19.¹⁶²

Posicionamento

Quadro 8.1 – Recomendações para o manejo da espiritualidade e saúde das mulheres.

Recomendações para práticas em espiritualidade e saúde da mulher			
Recomendação	CR	NE	Ref
Rastreamento breve de espiritualidade e religiosidade		B	26,163-173
Anamnese espiritual de pacientes com doenças crônicas ou de prognóstico reservado		B	26,163-173
Respeitar e apoiar religiões, crenças e rituais pessoais do paciente que não sejam prejudiciais ao tratamento		C	26,163-173
Suporte por profissional capacitado aos pacientes em sofrimento ou com demandas espirituais		C	26,163-173
Religiosidade organizacional associa-se a redução de mortalidade		B	26,163-173
Anamnese espiritual de pacientes estáveis ou ambulatoriais	 la	B	26,163-173
Questionários DUREL, FICA, HOPE ou FAITH para avaliar espiritualidade	 a	B	26,163-173
Meditação, técnicas de relaxamento e combate ao estresse	 a	B	26,163-173
Técnicas de fortalecimento espiritual como perdão, gratidão e resiliência	 b	C	26,163-173

CR: classe de recomendação; NE: nível de evidência.

9. Implicações Cardiovasculares da COVID-19 na Gestação

As principais complicações descritas nas pacientes com COVID-19 são: injúria miocárdica, insuficiência card cia, tromboembolismo arterial e venoso, síndrome coronária aguda, miocardite, síndrome de Takotsubo e arritmias card cias.¹⁹¹ Essas complicações são mais frequentes nas idosas, com fatores de risco para doenças cardiovasculares e com comorbidades.¹⁹¹ Grande preocupação ocorre com as grávidas ou puérperas, que também são mais susceptíveis às formas graves da COVID-19, com parto prematuro ou cesariano de emergência, elevando o risco de morte neonatal e materna (Figura 9.1).¹⁹²

Durante a gravidez, a resposta imune predomina através das células *T-helper* 2 (Th2), que protegem o feto, mas tornam a mãe mais vulnerável a infecções virais, que são mais eficazmente combatidas pelas células Th1.¹⁹³ A transmissão vertical do SARS-CoV-2 pode ocorrer por via transplacentária e durante o parto e a amamentação. A capacidade de transmissão do SARS-CoV-2 pelo sangue ainda é incerta.¹⁶² As alterações fisiológicas da gravidez cursam com aumento do volume plasmático, do volume sistólico e do débito card cio na primeira metade da gravidez e um aumento gradual da frequência card cia, além de diminuição das resistências vasculares sistêmica e pulmonar. Além disso, a gravidez é um estado de hipercoagulabilidade associado com risco aumentado de tromboembolismo venoso e pulmonar.¹⁹⁴

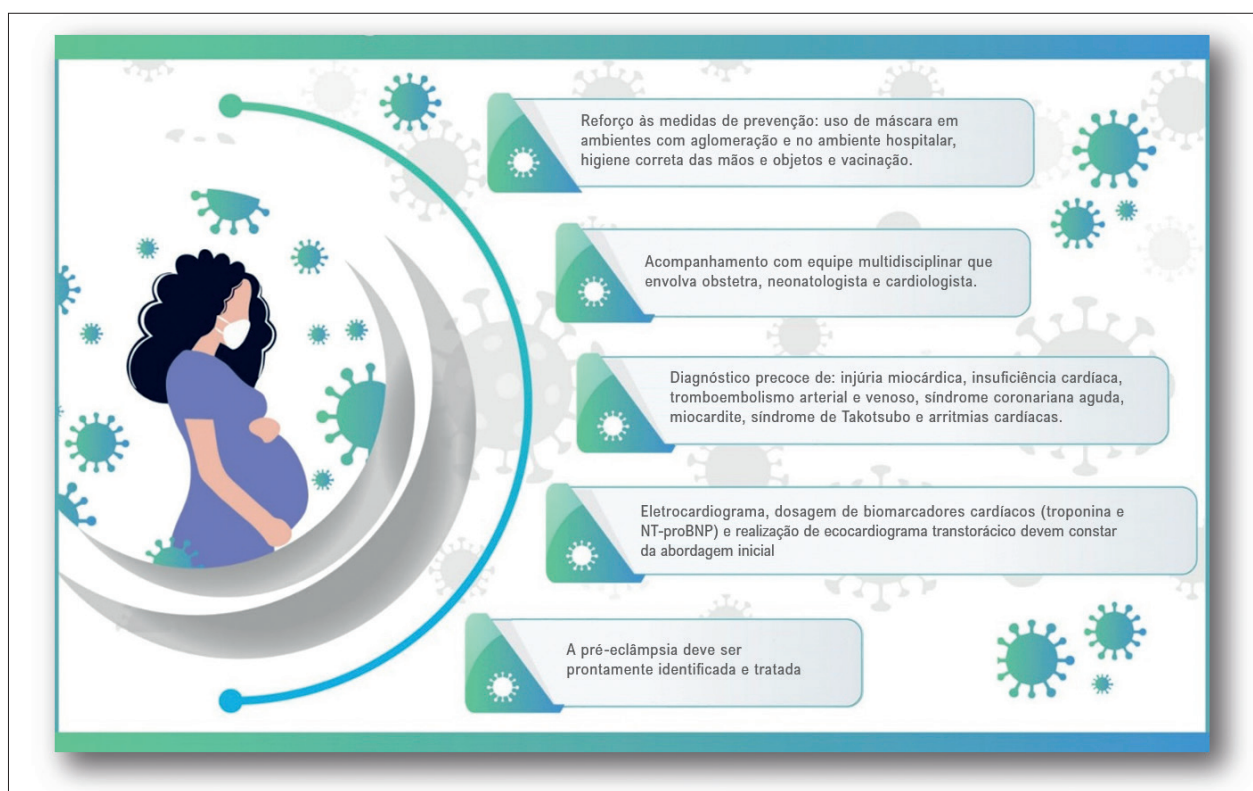


Figura 9.1 – Medidas de prevenção para a gestante com COVID-19. NT-proBNP: Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B.

O quadro clínico da COVID-19 apresenta algumas particularidades nas grávidas, como persistência de sintomas por tempo prolongado e menor frequência de febre e mialgia, em comparação às não grávidas. Os principais fatores de risco para infecção grave são: aumento da idade materna, índice de massa corporal elevado e comorbidades preexistentes, como hipertensão, pré-eclâmpsia e diabetes.¹⁹⁴ A gravidez foi associada a infecção grave em 10%, admissão em unidade de terapia intensiva em 4%, ventilação mecânica em 3% e utilização de membrana extracorpórea em 0,2%.^{194,195}

As complicações perinatais também foram mais prevalentes. Quando comparadas a grávidas sem infecção, as com COVID-19 tiveram maior risco de parto prematuro e natimorto. No geral, 33% dos recém-nascidos de mulheres com COVID-19 foram admitidos em unidade de terapia intensiva neonatal.^{192,194} Mesmo após ajuste para raça, comorbidades e idade, as gestantes foram mais propensas a evoluírem para óbito em comparação às mulheres não grávidas.¹⁹⁶

As complicações cardiovasculares graves na COVID-19 são a lesão miocárdica aguda, miocardite, arritmia, insuficiência cardíaca fulminante com choque cardiogênico e dissecções espontâneas das artérias coronárias e vertebrais, que apresentam mortalidade aumentada.¹⁹²

Os potenciais contribuintes para lesão cardíaca aguda no cenário de COVID-19 incluem:¹⁹¹ alterações agudas na demanda e oferta do miocárdio devido a taquicardia,

hipotensão e hipoxemia, resultando em infarto do miocárdio tipo 2;¹⁹² síndrome coronariana aguda por aterotrombose aguda em meio trombótico e inflamatório induzido por vírus;¹⁹³ disfunção microvascular devido a microtrombos difusos ou lesão vascular;¹⁹⁴ cardiomiopatia relacionada ao estresse (síndrome de Takotsubo);¹⁹⁵ lesão miocárdica não isquêmica devido a tempestade de citocinas hiperinflamatória;¹⁹⁶ ou toxicidade viral direta de cardiomiócitos e miocardite. O tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca na gravidez tem particularidades que devem ser seguidas para evitar teratogenicidade.¹⁹³

Nos casos de síndrome coronariana aguda com supra de ST, a coronariografia deve ser preferencialmente realizada, seguida de tratamento percutâneo. Em 15 pacientes grávidas com COVID-19 e injúria miocárdica, 13,3% apresentaram fibrilação atrial, 2 apresentaram taquicardia supraventricular e 2 evoluíram para *torsades de pointes*.¹⁹⁷ Recomenda-se cautela com o uso de medicações que possam prolongar o intervalo QT.

A COVID-19 pode tanto predispor à ocorrência de pré-eclâmpsia quanto agravar sua evolução. O vírus gera no organismo um estado fisiopatológico semelhante ao da pré-eclâmpsia, caracterizado por hiperinflamação sistêmica, lesão endotelial direta, trombogênese e desregulação imunológica, e afeta o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que eleva a incidência de pré-eclâmpsia nas pacientes infectadas.¹⁹⁸

Posicionamento

A decisão sobre interrupção da gravidez deve basear-se nas diretrizes habituais, que levam em consideração a idade gestacional, as condições hemodinâmicas, o sofrimento fetal e o risco materno. A COVID-19 não complicada não deve ser indicação de interrupção de gravidez. O tipo de parto também deve seguir as recomendações obstétricas.¹⁹⁹

10. Perspectivas Futuras para a Melhoria do Cuidado Cardiovascular das Mulheres

Atendimento por uma equipe multidisciplinar é sempre desejável para ações preventivas e de tratamento no acompanhamento da mulher com DCV. Aumentar a conscientização passa pela criação de programas integrativos, envolvendo líderes e agentes comunitários, com novos centros especializados na saúde cardiovascular das mulheres. Importante informar especificamente sobre o autocuidado para a prevenção das DCV, o uso apropriado de contraceptivos orais, a realização do pré-natal, o acompanhamento a longo prazo dos FRCV e os aspectos psicossociais e socioeconômicos que envolvem as DCV no sexo feminino.²⁰⁰

A prevenção primária na mulher deve se concentrar no tratamento eficaz dos fatores de risco tradicionais, como HAS, riscos dietéticos, dislipidemia, diabetes, obesidade e inatividade física. A ausência de escores de risco específicos para as mulheres sinaliza para a estratificação de risco de longo prazo, considerando o curso de vida e os fatores específicos para o sexo feminino, como a presença de depressão, e os fatores psicossociais.²⁰⁰ Devemos ressaltar que a frequência de ICfEp nas mulheres é maior do que nos homens; além disso, as mulheres apresentam mais ICfEp do que ICfEr, devendo o tratamento ser instituído com o diagnóstico clínico de IC, independentemente da fração de ejeção, devido à maior relevância do déficit cognitivo associado a IC no sexo feminino.²⁰¹

A HAS é o maior fator de risco atribuível para o desenvolvimento de desfechos cardiovasculares em ambos os sexos. O controle da PA é fundamental para a redução da incidência de ICfEp e de ICfEr.^{202,203} Entretanto, as mulheres apresentam menores taxas de controle que os homens, principalmente em faixas etárias mais avançadas.²⁰⁴ Estratégias que contemplem a medida da PA fora do consultório, tais como a auto-afecção da PA, a monitorização residencial e ambulatorial da

PA com o uso de equipamentos semiautomáticos, são desejáveis. Além disso, o monitoramento à distância por meio de plataformas digitais e aplicativos, com a monitorização contínua da PA sem *cuffs* e em sincronia com *smartphones*, representa o emprego da tecnologia e *wearables* de fácil acesso em favor dos resultados clínicos e provavelmente auxiliarão no melhor controle da PA.^{205,206}

Devido às evoluções médica, cirúrgica e tecnológica nas últimas décadas, mais de 90% dos indivíduos com CC que nascem atualmente sobrevivem até a idade adulta. A atenção especial às mulheres com CC requer estratégias de planejamento para atender às necessidades dessa população.¹¹ Recomenda-se, portanto, a criação de centros especializados em CC com equipes multidisciplinares que incluam médicos, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais para o aconselhamento à contracepção ou para o planejamento de uma gravidez. Os riscos para a paciente adulta com CC, tratada ou não na infância, especialmente no que diz respeito à anticoncepção e gravidez, devem sempre ser considerados na medida em que 3% a 10% dos filhos desse grupo de mães podem apresentar lesões cardíacas congênitas.²⁰⁷ Nas mulheres cardiopatas em idade fértil, a abordagem tem que ser realizada por uma equipe multidisciplinar, um “time de cardio-obstetrícia”, para aconselhamento pré-concepcional, definir planejamento da gravidez, parto e puerpério, incluindo atendimento especializado cardiológico, e planejamento familiar após o parto.²⁰⁸

A prevenção e o tratamento de DCV em mulheres necessitam de sistemas de saúde robustos apoiados por profissionais com conhecimento das especificidades das DCV em mulheres, além de esforços coordenados com parcerias produtivas entre a sociedade política, médicos, pesquisadores e a comunidade.⁷⁰

A Carta das Mulheres, publicada em 2019, sugere a criação de grupo permanente para a promoção e implementação de políticas voltadas para a saúde cardiovascular das mulheres. Esse grupo deverá exercer um papel de liderança nas políticas brasileiras para a saúde, fornecendo aos gestores uma visão geral da relevância das DCV no sexo feminino, para que se possam traçar ações estratégicas para reduzir a prevalência de fatores de risco, melhorar o diagnóstico e a abordagem terapêutica, diminuindo assim a mortalidade e a morbidade das DCV (Figura 10.1).⁴



Figura 10.1 – Perspectivas futuras para a abordagem das doenças cardiovasculares nas mulheres de acordo com a Carta das Mulheres.⁴ CV: cardiovascular; DCNT: doenças crônicas não transmissíveis; DCV: doença cardiovascular

Errata

Edição de Novembro de 2022, vol. 119(5), págs. 815-882

No “Posicionamento sobre a Saúde Cardiovascular nas Mulheres – 2022”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220734>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Arq Bras Cardiol. 2022; 119(5):815-882, na página 818, realizar a seguinte correção:

Corrigir a declaração de conflito de interesse da autora Maria Cristina de Oliveira Izar:

“Declaração financeira

A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras:

- Bayer/Xarelto; Daiichi Sankyo/Lixiana; Libbs/Propafenona e Amiodarona; Pfizer/Eliquis.”

Continua na próxima página

Posicionamento

Para:

“Declaração financeira

A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras:

- Amgen: Repatha; Amryt Pharma: Lojuxta; AstraZeneca: Dapagliflozina; Aché: Trezor, Trezete; Biolab: Livalo; Abbott: Lipidil; EMS: Rosuvastatina; Eurofarma: Rosuvastatina; Sanofi: Praluent, Zympass, Zympass Eze, Efluelda; Libbs: Plenance, Plenance Eze; Novo Nordisk: Ozempic, Victoza; Servier: Acertamlo, Alertalix; PTCBio: Waylivra.

B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras.

- PTCBio: Waylivra; Amgen: Repatha; Novartis: Inclisiran, Pelacarsen; NovoNordisk: Ziltivekimab.

Outros relacionamentos

Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras:

- Novo Nordisk: Diabetes.”

Referências

1. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Global Health Data Exchange website [Internet]. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2019 [cited 2022 Jan 6]. Available from: <http://ghdx.healthdata.org>.
2. Brant LCC, Nascimento BR, Veloso GA, Gomes CS, Polanczyk C, Oliveira GMM, et al. Burden of Cardiovascular Diseases Attributable to Risk Factors in Brazil: Data from the “Global Burden of Disease 2019” Study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55(suppl 1):e0263. doi: 10.1590/0037-8682-0263-2021.
3. Kassebaum N, Kyu HH, Zoeckler L, Olsen HE, Thomas K, Pinho C, et al. Child and Adolescent Health From 1990 to 2015: Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study. *JAMA Pediatr*. 2017 Jun 1;171(6):573-592. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0250.
4. Oliveira GMM, Negri FEFO, Clausell NO, Moreira MDCV, Souza OF, Macedo AVS, et al. Brazilian Society of Cardiology - The Women's Letter. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(6):713-4. doi: 10.5935/abc.20190111.
5. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115-373. doi: 10.36660/abc.20211012.
6. Salim TR, Andrade TM, Klein CH, Oliveira GMM. Inequalities in Mortality Rates from Malformations of Circulatory System Between Brazilian Macrorregions in Individuals Younger Than 20 Years. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(6):1164-73. doi: 10.36660/abc.20190351.
7. Oliveira GMM, Wenger NK. Special Considerations in the Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(2):374-77. doi: 10.36660/abc.20220028.
8. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, Ballantyne CM, Virani SS. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020;141(7):592-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
9. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
10. Eisenberg E, Di Palo KE, Piña IL. Sex differences in heart failure. *Clin Cardiol*. 2018;41:211-216. <https://doi.org/10.1002/clc.22917>
11. Avila WS, Alexandre ERC, Castro ML, Lucena AJC, Marques-Santos C, Freire CMV, et al. Brazilian Cardiology Society Statement for Management of Pregnancy and Family Planning in Women with Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):849-942. doi: 10.36660/abc.20200406.
12. Davis MB, Arendt K, Bello NA, Brown H, Briller J, Epps K, et al. Team-Based Care of Women With Cardiovascular Disease From Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 1/5. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(14):1763-77. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.033.
13. Russo AM, Daugherty SL, Masoudi FA, Wang Y, Curtis J, Lampert R. Gender and Outcomes After Primary Prevention Implantable Cardioverter-defibrillator Implantation: Findings from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *Am Heart J*. 2015;170(2):330-8. doi: 10.1016/j.ahj.2015.02.025.
14. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, et al. Differences in Clinical and Functional Outcomes of Atrial Fibrillation in Women and Men: Two-Year Results From the ORBIT-AF Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):282-91. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0529.
15. Volgman AS, Benjamin EJ, Curtis AB, Fang MC, Lindley KJ, Naccarelli CV, et al. Women and Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(10):2793-807. doi: 10.1111/jce.14838.
16. Greendale GA, Karlamangla AS, Maki PM. The Menopause Transition and Cognition. *JAMA*. 2020;323(15):1495-6. doi: 10.1001/jama.2020.1757.
17. Simard L, Côté N, Dagenais F, Mathieu P, Couture C, Trahan S, et al. Sex-Related Discordance Between Aortic Valve Calcification and Hemodynamic Severity of Aortic Stenosis: Is Valvular Fibrosis the Explanation? *Circ Res*. 2017;120(4):681-91. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309306.
18. Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, Rosato S, Covello RD, Maraschini A, et al. Different Impact of Sex on Baseline Characteristics and Major Periprocedural Outcomes of Transcatheter and Surgical Aortic Valve Interventions: Results of the Multicenter Italian OBSERVANT Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(5):1529-39. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.05.039.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Cuidados Obstétricos em Diabetes Mellitus Gestacional no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
20. Lo CCW, Lo ACQ, Leow SH, Fisher G, Corker B, Batho O, et al. Future Cardiovascular Disease Risk for Women With Gestational

- Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e013991. doi: 10.1161/JAHA.119.013991.
21. Castro DMF, Katz R. Espaço Livre de Orientação em Saúde e Sexualidade, ELOSS e programa de orientação em sexualidade e prevenção de DST/AIDS. *Adolesc. Saúde* 2015;12(supl 1):23-31.
22. Vale FBC, Mendes GDV. Peculiaridades da Gravidez e Pré Natal na Adolescência. In *Ginecologia e Obstetrícia na Infância e Adolescência*. Rio de Janeiro: Medbook; 2018.
23. Malhotra A, Dhutia H, Gati S, Yeo TJ, Dores H, Bastiaenen R, et al. Anterior T-Wave Inversion in Young White Athletes and Nonathletes: Prevalence and Significance. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(1):1-9. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.044.
24. Bun SS, Taghji P, Errahmouni A, La[ç]cu DG, Al Amoura A, Enache B, et al. Electrocardiographic Modifications Induced by Breast Implants. *Clin Cardiol.* 2019;42(5):542-5. doi: 10.1002/clc.23174.
25. Mieres JH, Gulati M, Merz NB, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, et al. Role of Noninvasive Testing in the Clinical Evaluation of Women with Suspected Ischemic Heart Disease: a Consensus Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;130(4):350-79. doi: 10.1161/CIR.0000000000000061.
26. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204.
27. Kondos GT, Hoff JA, Sevruckov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, et al. Electron-beam Tomography Coronary Artery Calcium and Cardiac Events: A 37-month Follow-up of 5635 Initially Asymptomatic Low- to Intermediate-risk Adults. *Circulation.* 2003;107(20):2571-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000068341.61180.55.
28. Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al. Differences in the Management and Prognosis of Women and Men who Suffer from Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 15;46(10):1845-51. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.091.
29. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE, González AD, Gabani FL, Andrade SM. Physical, Psychological and Occupational Consequences of Job burnout: A Systematic Review of Prospective Studies. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185781. doi: 10.1371/journal.pone.0185781.
30. Hudak ML. Consequences of the SARS-CoV-2 Pandemic in the Perinatal Period. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Apr 1;33(2):181-7. doi: 10.1097/MOP.00000000000001004.
31. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of Coronavirus Spectrum Infections (SARS, MERS, COVID-19) During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
32. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L, Acharya G, Hunt BJ, McLintock C. A Critical Review of the Pathophysiology of Thrombotic Complications and Clinical Practice Recommendations for Thromboprophylaxis in Pregnant Patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(9):1110-20. doi: 10.1111/aogs.13962.
33. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A, et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(8):1047-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137.
34. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, Gong E, Lam CSP, Yan LL. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation.* 2020;141(7):540-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043594.
35. Santos SC, Villela PB, Oliveira GMM. Mortality Due to Heart Failure and Socioeconomic Development in Brazil between 1980 and 2018. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(5):944-51. doi: 10.36660/abc.20200902.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus: Informações de Saúde, Morbidade e Informações Epidemiológicas. c2022 [cited 2022 Apr]. Available from: <http://www.datasus.gov.br>.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde: 2019: Informações Sobre Domicílios, Acesso e Utilização dos Serviços de Saúde – Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Brasília: IBGE; 2020.
38. Carpena MX, Costa FDS, Martins-Silva T, Xavier MO, Mola CL. Why Brazilian Women Suffer More from Depression and Suicidal Ideation: A Mediation Analysis of the Role of Violence. *Braz J Psychiatry.* 2020;42(5):469-74. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0572.
39. Cecatti JG, Costa ML, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, Sousa MH, et al. Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity: A Powerful National Collaboration Generating Data on Maternal Health Outcomes and Care. *BJOG.* 2016;123(6):946-53. doi: 10.1111/1471-0528.13614.
40. Salim TR, Soares GP, Klein CH, Oliveira GM. Mortality from Circulatory System Diseases and Malformations in Children in the State of Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(6):464-73. doi: 10.5935/abc.20160069.
41. Salim TR, Andrade TM, Klein CH, Oliveira GMM. HDI, Technological and Human Resources in the Diagnosis and Treatment of Malformations of the Circulatory System in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):63-71. doi: 10.36660/abc.20200179.
42. Henriksson H, Henriksson P, Tynelius P, Ekstedt M, Berglind D, Labayen I, et al. Cardiorespiratory Fitness, Muscular Strength, and Obesity in Adolescence and Later Chronic Disability Due to Cardiovascular Disease: A Cohort Study of 1 Million Men. *Eur Heart J.* 2020;41(15):1503-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehz774.
43. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res.* 2016;118(8):1273-93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307547.
44. Marques-Santos C, Oliveira GMM. Are Women the Fragile Sex? Or are They the Singular Sex? *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2021;34(4):344-6. doi: 10.36660/ijcs.20210171.
45. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SJ, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11(2):e004437. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.
46. Søndergaard MM, Hlatky MA, Stefanick ML, Vittinghoff E, Nah G, Allison M, et al. Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. *JAMA Cardiol.* 2020;5(12):1390-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4097.
47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(18):902-16. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
48. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermunt JV, Minissian MB, Quesada O, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res.* 2022;130(4):652-72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.
49. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(25):506-32. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
50. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaen BD, Valerio CM, et al. Brazilian Guidelines on Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes: A Position Statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:53. doi: 10.1186/s13098-017-0251-z.
51. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):596-646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.

Posicionamento

52. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
53. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
54. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
55. Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG, Salerni S, Sciomer S, Maffei S, Gallina S. Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women's heart. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Apr;30(3):170-176.
56. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, et al. Depression and Coronary Heart Disease: 2018 position Paper of the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. *Eur Heart J*. 2020;41(17):1687-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehy913.
57. Levine GN, Cohen BE, Commodore-Mensah Y, Fleury J, Huffman JC, Khalid U, et al. Psychological Health, Well-Being, and the Mind-Heart-Body Connection: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(10):763-83. doi: 10.1161/CIR.0000000000000947.
58. van der Meer RE, Maas AH. The Role of Mental Stress in Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease and Coronary Vasomotor Disorders. *Eur Cardiol*. 2021;16:e37. doi: 10.15420/ecr.2021.20.
59. Lindley KJ, Aggarwal NR, Briller JE, Davis MB, Douglass P, Epps KC, et al. Socioeconomic Determinants of Health and Cardiovascular Outcomes in Women: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(19):1919-29. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.011.
60. Izar MCO, Fonseca FAH, Faludi AA, et al. Manejo do Risco Cardiovascular: Dislipidemia. São Paulo: Diretriz SBD; 2022.
61. Li H, Sun R, Chen Q, Guo Q, Wang J, Lu L, et al. Association between HDL-C Levels and Menopause: A Meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2021;20(1):49-59. doi: 10.1007/s42000-020-00216-8.
62. Manrique-Acevedo C, Chinnakotla B, Padilla J, Martinez-Lemus LA, Gozal D. Obesity and Cardiovascular Disease in Women. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(6):1210-26. doi: 10.1038/s41366-020-0548-0.
63. Nascimento BR, Brant LCC, Naback ADN, Veloso GA, Polanczyk CA, Ribeiro ALP, et al. Carga de Doenças Cardiovasculares Atribuível aos Fatores de Risco nos Países de Língua Portuguesa: Dados do Estudo "Global Burden of Disease 2019". *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(6):1028-1048. doi: 10.36660/abc.20210680.
64. Malta DC, Pinheiro PC, Teixeira RA, Machado IE, Santos FMD, Ribeiro ALP. Cardiovascular Risk Estimates in Ten Years in the Brazilian Population, a Population-Based Study. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):423-31. doi: 10.36660/abc.20190861.
65. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the Metabolic Syndrome: The Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1568-75. doi: 10.1001/archinte.168.14.1568.
66. Smith DD, Costantine MM. The Role of Statins in the Prevention of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):1171-81. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.040.
67. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK, et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2602-18. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
68. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545-88. doi: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.
69. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
70. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Merz CNB, Chieffo A, Figtree GA, Guerrero M, Kunadian V, et al. The Lancet Women and Cardiovascular Disease Commission: Reducing the Global Burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385-438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
71. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):891-908. doi: 10.1161/CIR.0000000000000670.
72. Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, Campelo-Parada F, Elbaz M, Carrié D, et al. Coronary Artery Spasm: New Insights. *J Interv Cardiol*. 2020;2020:5894586. doi: 10.1155/2020/5894586.
73. Bastante T, Rivero F, Cuesta J, Benedicto A, Restrepo J, Alfonso F. Nonatherosclerotic Causes of Acute Coronary Syndrome: Recognition and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(11):543. doi: 10.1007/s11886-014-0543-y.
74. Tibrewala A, Yancy CW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Women. *Heart Fail Clin*. 2019;15(1):9-18. doi: 10.1016/j.hfc.2018.08.002.
75. Dewan P, Rørth R, Raparelli V, Campbell RT, Shen L, Jhund PS, et al. Sex-Related Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2019;12(12):e006539. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006539.
76. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
77. Habal MV, Axsom K, Farr M. Advanced Therapies for Advanced Heart Failure in Women. *Heart Fail Clin*. 2019;15(1):97-107. doi: 10.1016/j.hfc.2018.08.010.
78. Curtis LH, Al-Khatib SM, Shea AM, Hammill BG, Hernandez AF, Schulman KA. Sex Differences in the Use of Implantable Cardioverter-defibrillators for Primary and Secondary Prevention of Sudden Cardiac Death. *JAMA*. 2007;298(13):1517-24. doi: 10.1001/jama.298.13.1517.
79. Bragança EO, Luna Filho BL, Maria VH, Levy D, Paola AA. Validating a New Quality of Life Questionnaire for Atrial Fibrillation Patients. *Int J Cardiol*. 2010;143(3):391-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.03.087.
80. Women's Healthy Study. Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School. Boston: Harvard Medical School; c2022 [cited 2022 Jul 08]. Available from: <https://whs.bwh.harvard.edu/>.
81. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
82. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
83. Serrano C, Cortés J, Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related Cardiotoxicity in the Elderly: A Role for Cardiovascular Risk Factors. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1178. doi: 10.1093/annonc/mdy534.
84. Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, Cheng R, Nguyen-Huynh M, Rillamas-Sun E, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1647-58. doi: 10.1200/JCO.21.01736.
85. Hajjar LA, Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMC, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.

86. Omland T, Heck SL, Gulati G. The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2022;4(1):19-37. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.101.
87. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AXY, Carcel C, Lichtman JH, Miller EC. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res.* 2022;130(4):512-28. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319915.
88. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender Differences in Stroke Incidence and Poststroke Disability in the Framingham Heart Study. *Stroke.* 2009; 40:1032-7. doi: 10.1161/strokeaha.108.542894.
89. Strong B, Pudar J, Thrift AG, Howard VJ, Hussain M, Carcel C, et al. Sex Disparities in Enrollment in Recent Randomized Clinical Trials of Acute Stroke: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):666-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0873.
90. Carcel C, Reeves M. Under-Enrollment of Women in Stroke Clinical Trials: What Are the Causes and What Should Be Done About It? *Stroke.* 2021;52(2):452-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033227.
91. Pabon M, Cheng S, Altin SE, Sethi SS, Nelson MD, Moreau KL, et al. Sex Differences in Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2022;130(4):496-511. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.320702.
92. Pouncey AL, Woodward M. Sex-Specific Differences in Cardiovascular Risk, Risk Factors and Risk Management in the Peripheral Arterial Disease Population. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):808. doi: 10.3390/diagnostics12040808.
93. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, et al. A Call to Action: Women and Peripheral Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(11):1449-72. doi: 10.1161/CIR.0b013e31824c39ba.
94. Cherr GS, Zimmerman PM, Wang J, Dosluoglu HH. Patients with Depression are at Increased Risk for Secondary Cardiovascular Events After Lower Extremity Revascularization. *J Gen Intern Med.* 2008;23(5):629-34. doi: 10.1007/s11606-008-0560-x.
95. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Criqui MH, Guralnik JM, Celic L, et al. Sex Differences in Peripheral Arterial Disease: Leg Symptoms and Physical Functioning. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(2):222-8. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51061.x.
96. Collins TC, Suarez-Almazor M, Bush RL, Petersen NJ. Gender and Peripheral Arterial Disease. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(2):132-40. doi: 10.3122/jabfm.19.2.132.
97. Higgins JP, Higgins JA. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease in Women. *J Epidemiol.* 2003;13(1):1-14. doi: 10.2188/jea.13.1.
98. de Jong M, Vos RC, de Ritter R, van der Kallen CJ, Sep SJ, Woodward M, et al. Sex Differences in Cardiovascular Risk Management for People with Diabetes in Primary Care: A Cross-sectional Study. *BJGP Open.* 2019;3(2):bjgpopen19X101645. doi: 10.3399/bjgpopen19X101645.
99. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Persons with Renal Insufficiency: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation.* 2004;109(3):320-3. doi: 10.1161/01.CIR.0000114519.75433.DD.
100. Paine NJ, Bacon SL, Pelletier R, Arsenault A, Diodati JG, Lavoie KL. Do Women With Anxiety or Depression Have Higher Rates of Myocardial Ischemia During Exercise Testing Than Men? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9(2 Suppl 1):S53-61. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002491.
101. Huxley RR, Woodward M. Cigarette Smoking as a Risk Factor for coronary Heart Disease in Women Compared with Men: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Lancet.* 2011;378(9799):1297-305. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60781-2.
102. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational Diabetes and the Risk of Cardiovascular Disease in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetologia.* 2019;62(6):905-14. doi: 10.1007/s00125-019-4840-2.
103. Rentz DM, Weiss BK, Jacobs EG, Cherkerzian S, Klibanski A, Remington A, et al. Sex Differences in Episodic Memory in Early Midlife: Impact of Reproductive Aging. *Menopause.* 2017;24(4):400-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000771.
104. Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE. Estrogen Regulates Metabolism of Alzheimer Amyloid Beta Precursor Protein. *J Biol Chem.* 1994;269(18):13065-8.
105. Li R, Singh M. Sex Differences in Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):385-403. doi: 10.1016/j.ynrne.2014.01.002.
106. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone Replacement Therapy for Cognitive Function in Postmenopausal Women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(1):CD003122. doi: 10.1002/14651858.CD003122.pub2.
107. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2003;289(20):2663-72. doi: 10.1001/jama.289.20.2663.
108. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The Prevalence and Causes of Dementia in People Under the Age of 65 Years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(9):1206-9. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1206.
109. Cations M, Withall A, Low LF, Draper B. What is the Role of Modifiable Environmental and Lifestyle Risk Factors in Young Onset Dementia? *Eur J Epidemiol.* 2016;31(2):107-24. doi: 10.1007/s10654-015-0103-9.
110. Bartko PE, Clavel MA, Annabi MS, Dahou A, Ristl R, Goliasch G, et al. Sex-Related Differences in Low-Gradient, Low-Ejection Fraction Aortic Stenosis: Results From the Multicenter TOPAS Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(1):203-5. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.003.
111. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New Insights into the Progression of Aortic Stenosis: Implications for Secondary Prevention. *Circulation.* 2000;101(21):2497-502. doi: 10.1161/01.cir.101.21.2497.
112. Avierinos JF, Inamo J, Grigioni F, Gersh B, Shub C, Enriquez-Sarano M. Sex Differences in Morphology and Outcomes of Mitral Valve Prolapse. *Ann Intern Med.* 2008;149(11):787-95. doi: 10.7326/0003-4819-149-11-200812020-00003.
113. Seeburger J, Eifert S, Pfannmüller B, Garbade J, Vollroth M, Misfeld M, et al. Gender Differences in Mitral Valve Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(1):42-6. doi: 10.1055/s-0032-1331583.
114. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, Complications, and Gaps in Evidence-based Interventions in Rheumatic Heart Disease: The Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J.* 2015;36(18):1115-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehu449.
115. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):720-775. doi: 10.36660/abc.20201047.
116. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2:15084. doi: 10.1038/nrdp.2015.84.
117. Thangaratnam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of Interventions in Pregnancy on Maternal Weight and Obstetric Outcomes: Meta-analysis of Randomised Evidence. *BMJ.* 2012;344:e2088. doi: 10.1136/bmj.e2088.
118. Campos MDSB, Buglia S, Colombo CSSS, Buchler RDD, Brito ASX, Mizzacci CC, et al. Position Statement on Exercise During Pregnancy and the Post-Partum Period - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):160-80. doi: 10.36660/abc.20210408.
119. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, Baird SM, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American

Posicionamento

- Heart Association. Hypertension. 2022;79(2):21-41. doi: 10.1161/HYP.0000000000000208.
120. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.00000000000003018.
121. Hofmeyr CJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium Supplementation During Pregnancy for Preventing Hypertensive Disorders and Related Problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub5.
122. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, Matallana CP, et al. ASPRE Trial: Performance of Screening for Preterm Pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-5. doi: 10.1002/uog.18816.
123. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet Agents for Preventing Pre-eclampsia and its Complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
124. Brasil. Ministério da Saúde. Gravidez na Adolescência tem Queda de 17% no Brasil, 2017. Brasília: Ministério da Saúde; c2022 [cited 2018 Dec 05]. Available from: <http://portalsms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/28317-gravidez-na-adolescencia-tem-queda-de-17-no-brasil>.
125. Azevedo AEBI, Eisenstein E, Bermudez BEBV, Oliveira HF, Goldberg TBL, Fernandes EC, et al. Prevenção da Gravidez na Adolescência Guia Prático de Atualização do Departamento Científico da Adolescência da Sociedade Brasileira de Pediatria no 11: janeiro 2019. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2019.
126. Kohler PK, Manhart LE, Lafferty WE. Abstinence-only and Comprehensive Sex Education and the Initiation of Sexual Activity and Teen Pregnancy. *J Adolesc Health.* 2008;42(4):344-51. doi: 10.1016/j.jadohealth.2007.08.026.
127. Borges AL, Fujimori E, Kuschner MC, Chofakian CB, Moraes AJ, Azevedo GD, et al. ERICA: Sexual Initiation and Contraception in Brazilian Adolescents. *Rev Saude Publica.* 2016;50 (Suppl 1):15s. doi: 10.1590/S01518-8787.2016050006686.
128. Azevedo AEBI, Eisenstein E, Bermudez BEBV, Oliveira HF, Goldberg TBL, Fernandes EC, et al. Guia Prático de Atualização: Anticoncepção na Adolescência. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2018.
129. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, Zapata LB, Horton LG, Jamieson DJ, et al. US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016, CDC Recommendations and Reports. 2016;65(4):1-66.
130. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Ginecologia Infante Juvenil. São Paulo: FEBRASGO; 2015.
131. Szymusiak J, Polak C, Dewar S, Urbach A, Fox M, Gonzaga AM, et al. An Innovative Patient Safety Curriculum for Pediatric Residents. *Pediatrics.* (2018);141 (1):93. Doi: 10.1542/peds.141.1MA1.93.
132. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1-103. doi: 10.15585/mmwr.rr6503a1.
133. Macfarlane PW. The Influence of Age and Sex on the Electrocardiogram. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1065:93-106. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_6.
134. Campos MSB, Buglia S, Miola, APB, Colombo CSSS. As particularidades da investigação da doença arterial coronariana pelo teste exercício na mulher. *Revista DERC* 2019; 25(2):50-3.
135. Santos IS, Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, et al. Carotid Intima-media Thickness Value Distributions in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis.* 2014;237(1):227-35. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.004.
136. Freire CMV, Alcântara ML, Santos SN, Amaral SI, Veloso O, Porto CLL, et al. Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais: Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC - SBC. *Arq Bras Cardiol.* 2015;28(esp):1- 64. doi: 10.5935/2318-8219.20150018.
137. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-Invasive Imaging in Coronary Syndromes: Recommendations of The European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in Collaboration with The American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2022;16(4):362-83. doi: 10.1016/j.jcct.2022.05.006.
138. Kim MN, Kim SA, Kim YH, Hong SJ, Park SM, Shin MS, Kim MA, Hong KS, Shin CJ, Shim WJ. Head to Head Comparison of Stress Echocardiography with Exercise Electrocardiography for the Detection of Coronary Artery Stenosis in Women. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016 Jun;24(2):135-43. doi: 10.4250/jcu.2016.24.2.135.
139. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of Exercise Testing to Detect Coronary Artery Disease in Women. *Am J Cardiol.* 1999;83(5):660-6. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00963-1.
140. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, et al. Comparative Effectiveness of Exercise Electrocardiography with or without Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography in Women with Suspected Coronary Artery Disease: Results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) Trial. *Circulation.* 2011;124(11):1239-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029660.
141. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The Prognostic Value of Normal Exercise Myocardial Perfusion Imaging and Exercise Echocardiography: A Meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(2):227-37. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.048.
142. Nussbaum SS, Henry S, Yong CM, Daugherty SL, Mehran R, Poppas A. Sex-Specific Considerations in the Presentation, Diagnosis, and Management of Ischemic Heart Disease: JACC Focus Seminar 2/7. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(14):1398-406. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.065.
143. Truong QA, Rinehart S, Abbata S, Achenbach S, Berman DS, Bullock-Palmer R, et al. Coronary Computed Tomographic Imaging in Women: An Expert Consensus Statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2018;12(6):451-66. doi: 10.1016/j.jcct.2018.10.019.
144. Ordoas KG, Baldassarre LA, Bucciarelli-Ducci C, Carr J, Fernandes JL, Ferreira VM, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Women with Cardiovascular Disease: Position Statement from the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021;23(1):52. doi: 10.1186/s12968-021-00746-z.
145. Schecter AD, Goldschmidt-Clermont PJ, McKee G, Hoffeld D, Myers M, Velez R, et al. Influence of Gender, Race, and Education on Patient Preferences and Receipt of Cardiac Catheterizations Among Coronary Care Unit Patients. *Am J Cardiol.* 1996;78(9):996-1001. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00523-1.
146. Oliveira JC, Barros MPS, Barreto IDC, Silva Filho RC, Andrade VA, Oliveira AM, et al. Access to Reperfusion Therapy and Mortality in Women with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: VICTIM Register. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(4):695-703. doi: 10.36660/abc.20190468.
147. Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Sex and Gender Equity in Research: Rationale for the SAGER Guidelines and Recommended Use. *Res Integr Peer Rev.* 2016; 1:2. doi: 10.1186/s41073-016-0007-6.
148. Harris DJ, Douglas PS. Enrollment of Women in Cardiovascular Clinical Trials Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med.* 2000;343(7):475-80. doi: 10.1056/NEJM200008173430706.
149. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010; 3: 135-142.
150. Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell TY, Geller RJ et al. Participation of women in clinical trials supporting FDA approval of cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(18):1960-1969.
151. Cho L, Vest AR, O’Donoghue ML, Ogunniyi MO, Sarma AA, Denby KJ et al. Increasing participation of women in cardiovascular trials: JACC Council perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78 (7): 737–751.

152. van Diemen J, Verdonk P, Chieffo A, Regar E, Mauri F, Kunadian V et al. The importance of achieving sex- and gender-based equity in clinical trials: a call to action. *Eur Heart J*. 2021; 42 (31): 2990-2994.
153. Walsh MN. Gender Diversity in Cardiovascular Clinical Trial Research Begins at the Top. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(9):929-32. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.001.
154. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres / Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
155. Brasil. Secretaria de Políticas para as Mulheres. Monitoramento e Acompanhamento da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PNAISM) e do Plano Nacional de Políticas para as Mulheres 2013-2015. Brasília: Secretaria de Políticas para as Mulheres; 2016.
156. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, Konstantis G, Mastrogiannis K, Bosdou JK, et al. Early Menopause is Associated with Increased Risk of Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Maturitas*. 2020;135:74-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.03.006.
157. Villela EFM. Indicadores de saúde como ferramenta estratégica na APS. Saúde & Gestão. São Paul: Universidade de São Paulo; 2020.
158. Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico. Estudo da OCDE da Atenção Primária à Saúde no Brasil. Paris: OECD; 2021.
159. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. Cigarette Smoking and Risk of Stroke in Middle-aged Women. *N Engl J Med*. 1988;318(15):937-41. doi: 10.1056/NEJM198804143181501.
160. Brasil. Ministério da Saúde. Estratégia de Saúde Cardiovascular na Atenção Primária à Saúde: Instrutivo para Profissionais e Gestores. Brasília: Secretaria de Atenção Primária à Saúde; 2022.
161. von Känel R, Princip M, Holzgang SA, Fuchs WJ, van Nuffel M, Pazhenkottil AP, et al. Relationship between Job Burnout and Somatic Diseases: A Network Analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):18438. doi: 10.1038/s41598-020-75611-7.
162. Oliveira GMM, Lemke VG, Paiva MSMO, Mariano GZ, Silva ERGA, Silva SCTFD, et al. Women Physicians: Burnout during the COVID-19 Pandemic in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Jul 11:S0066-782X2022005010204. doi: 10.36660/abc.20210938.
163. Kluthcovsky ACC, Kluthcovsky, FA. O WHOQOL-bref, um Instrumento para Avaliar Qualidade de vida: Uma Revisão Sistemática. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul*. 2009;31,(3):1-12. doi: 10.1590/S0101-81082009000400007.
164. Frade MCM, Leite CF, Walsh IAP, Araújo GP, Castro SS. Perfil Sociodemográfico e Qualidade de Vida de Mulheres com Doenças Cardiovasculares e Respiratórias: Estudo de Base Populacional. *Fisioter. Pesqui*. 2021;28(2):2018-13. doi: 10.1590/1809-2950/200255.
165. Riklikienė O, Poskaitė G, Vainoras A. Spiritual Needs, Prayer and Cardiac Function Changes in Healthy Young Women – The Interconnection of Spirituality with Human Physiology. *J Complex*. 2019;2(2):77-86. doi: 10.21595/chs.2019.21235.
166. Fitchett G, Risk JL. Screening for Spiritual Struggle. *J Pastoral Care Counsel*. 2009 Spring-Summer;63(1-2):4-1-12.
167. Steinhauer KE, Voils CI, Clipp EC, Bosworth HB, Christakis NA, Tulskey JA. "Are you at Peace?": One item to Probe Spiritual Concerns at the end of Life. *Arch Intern Med*. 2006;166(1):101-5. doi: 10.1001/archinte.166.1.101.
168. Mako C, Galek K, Poppito SR. Spiritual Pain Among Patients with Advanced Cancer in Palliative Care. *J Palliat Med*. 2006;9(5):1106-13. doi: 10.1089/jpm.2006.9.1106.
169. Berg G. The Relationship between Spiritual Distress, PTSD and Depression in Vietnam Combat Veterans. *J Pastoral Care Counsel*. 2011;65(1-2):6:1-11. doi: 10.1177/154230501106500106.
170. Wachholtz AB, Pargament KI. Is spirituality a critical ingredient of meditation? Comparing the effects of spiritual meditation, secular meditation, and relaxation on spiritual, psychological, cardiac, and pain outcomes. *J Behav Med*. 2005;28(4):369-84.
171. Lucchetti G, Lucchetti AL, Vallada H. Measuring Spirituality and Religiosity in Clinical Research: A Systematic Review of Instruments Available in the Portuguese Language. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(2):112-22. doi: 10.1590/s1516-31802013000100022.
172. Balboni TA, Fitchett G, Handzo GF, Johnson KS, Koenig HG, Pargament KI, et al. State of the Science of Spirituality and Palliative Care Research Part II: Screening, Assessment, and Interventions. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(3):441-53. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.07.029.
173. Puchalski C, Romer AL. Taking a Spiritual History Allows Clinicians to Understand Patients More Fully. *J Palliat Med*. 2000;3(1):129-37. doi: 10.1089/jpm.2000.3.129.
174. Peterson JC, Charlson ME, Hoffman Z, Wells MT, Wong SC, Hollenberg JP, et al. A randomized controlled trial of positive-affect induction to promote physical activity after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med*. 2012;172(4):329-36.
175. Steinhauer KE, Fitchett G, Handzo GF, Johnson KS, Koenig HG, Pargament KI, et al. State of the Science of Spirituality and Palliative Care Research Part I: Definitions, Measurement, and Outcomes. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(3):428-40. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.07.028.
176. Lucchese FA, Koenig HG. Religion, Spirituality and Cardiovascular Disease: Research, Clinical Implications, and Opportunities in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28(1):103-28. doi: 10.5935/1678-9741.20130015.
177. Puchalski CM, Vitillo R, Hull SK, Reller N. Improving the Spiritual Dimension of Whole Person Care: Reaching National and International Consensus. *J Palliat Med*. 2014;17(6):642-56. doi: 10.1089/jpm.2014.9427.
178. Koenig HG. STUDENTJAMA. Taking a Spiritual History. *JAMA*. 2004;291(23):2881. doi: 10.1001/jama.291.23.2881.
179. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Factors Predictive of Long-Term Coronary Heart Disease Mortality Among 10,059 Male Israeli Civil Servants and Municipal Employees. A 23-year Mortality Follow-Up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology*. 1993;82(2-3):100-21. doi: 10.1159/000175862.
180. Anandarajah G, Hight E. Spirituality and Medical Practice: Using the HOPE Questions as a Practical Tool for Spiritual Assessment. *Am Fam Physician*. 2001;63(1):81-9.
181. Levine GN, Lange RA, Bairey-Merz CN, Davidson RJ, Jamerson K, Mehta PK, et al. Meditation and Cardiovascular Risk Reduction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e002218. doi: 10.1161/JAHA.117.002218.
182. Rogers JC, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauer KE, Fiuzat M, et al. Palliative Care in Heart Failure: The PAL-HF Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017 ;70(3):331-41. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.030.
183. Chang BH, Casey A, Dusek JA, Benson H. Relaxation Response and Spirituality: Pathways to Improve Psychological Outcomes in Cardiac Rehabilitation. *J Psychosom Res*. 2010;69(2):93-100. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.01.007.
184. Schneider RH, Grim CE, Rainforth MV, Kotchen T, Nidich SI, Gaylord-King C, et al. Stress Reduction in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Randomized, Controlled Trial of Transcendental Meditation and health Education in Blacks. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):750-8. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967406.
185. Rasmussen KR, Stackhouse M, Boon SD, Comstock K, Ross R. Meta-Analytic Connections between Forgiveness and Health: the Moderating Effects of Forgiveness-Related Distinctions. *Psychol Health*. 2019;34(5):515-34. doi: 10.1080/08870446.2018.1545906.
186. Lee YR, Enright RD. A Meta-Analysis of the Association between Forgiveness of Others and Physical Health. *Psychol Health*. 2019;34(5):626-43. doi: 10.1080/08870446.2018.1554185.

Posicionamento

187. Redwine LS, Henry BL, Pung MA, Wilson K, Chinh K, Knight B, et al. Pilot Randomized Study of a Gratitude Journaling Intervention on Heart Rate Variability and Inflammatory Biomarkers in Patients With Stage B Heart Failure. *Psychosom Med*. 2016;78(6):667-76. doi: 10.1097/PSY.0000000000000316.
188. Ghanei Gheshlagh R, Sayehmiri K, Ebadi A, Dalvandi A, Dalvand S, et al. Resilience of Patients With Chronic Physical Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(7):e38562. doi: 10.5812/ircmj.38562.
189. Lemos CM, Moraes DW, Pellanda LC. Resilience in Patients with Ischemic Heart Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(2):130-5. doi: 10.5935/abc.20160012.
190. Toukhsati SR, Jovanovic A, Dehghani S, Tran T, Tran A, Hare DL. Low Psychological Resilience Is Associated with Depression in Patients with Cardiovascular Disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(1):64-69. doi: 10.1177/1474515116640412.
191. Costa IBSDS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):805-16. doi: 10.36660/abc.20200279.
192. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - A Risk Factor for Increased COVID-19 Prevalence, Severity and Lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9-19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127.
193. Kwon JY, Romero R, Mor G. New Insights into the Relationship Between Viral Infection and Pregnancy Complications. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(5):387-90. doi: 10.1111/aji.12243.
194. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical Manifestations, Risk Factors, and Maternal and Perinatal Outcomes of Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy: Living Systematic Review and Meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
195. DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, Silverstein J, Penfield CA, Roman AS, et al. Pregnant Women with Severe or Critical Coronavirus Disease 2019 have Increased Composite Morbidity Compared with Nonpregnant Matched Controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(5):510. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.022.
196. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3.
197. Mercedes BR, Serwat A, Naffaa L, Ramirez N, Khalid F, Steward SB, et al. New-Onset Myocardial Injury in Pregnant Patients with Coronavirus Disease 2019: A Case Series of 15 Patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):387.. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.031.
198. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary Manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
199. Avila WS, Carvalho RC. COVID-19: A New Challenge in Pregnancy and Heart Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(1):1-4. doi: 10.36660/abc.20200511.
200. Lucà F, Abrignani MG, Parrini I, Di Fusco SA, Giubilato S, Rao CM, et al. Update on Management of Cardiovascular Diseases in Women. *J Clin Med*. 2022;11(5):1176. doi: 10.3390/jcm11051176.
201. Chandra A, Skali H, Claggett B, Solomon SD, Rossi JS, Russell SD, et al. Race- and Gender-Based Differences in Cardiac Structure and Function and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):355-68. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.024.
202. Muiesan ML, Paini A, Aggiusti C, Bertacchini F, Rosei CA, Salvetti M. Hypertension and Organ Damage in Women. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(3):245-52. doi: 10.1007/s40292-018-0265-0.
203. Daubert MA, Douglas PS. Primary Prevention of Heart Failure in Women. *JACC Heart Fail*. 2019;7(3):181-91. doi: 10.1016/j.jchf.2019.01.011.
204. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, Petrarca M, Ferri C, Sahebkar A. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(3):13. doi: 10.1007/s11883-018-0716-z.
205. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
206. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of Self-monitoring and Medication Self-titration on Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients at High Risk of Cardiovascular Disease: The TASMIN-SR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;312(8):799-808. doi: 10.1001/jama.2014.10057.
207. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW. Pregnancy in Congenital Heart Disease: Risk Prediction and Counselling. *Heart*. 2020;106(23):1853-61. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314702.
208. Sharma G, Lindley K, Grodzinsky A. Cardio-Obstetrics: Developing a Niche in Maternal Cardiovascular Health. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1355-9. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.019.

