

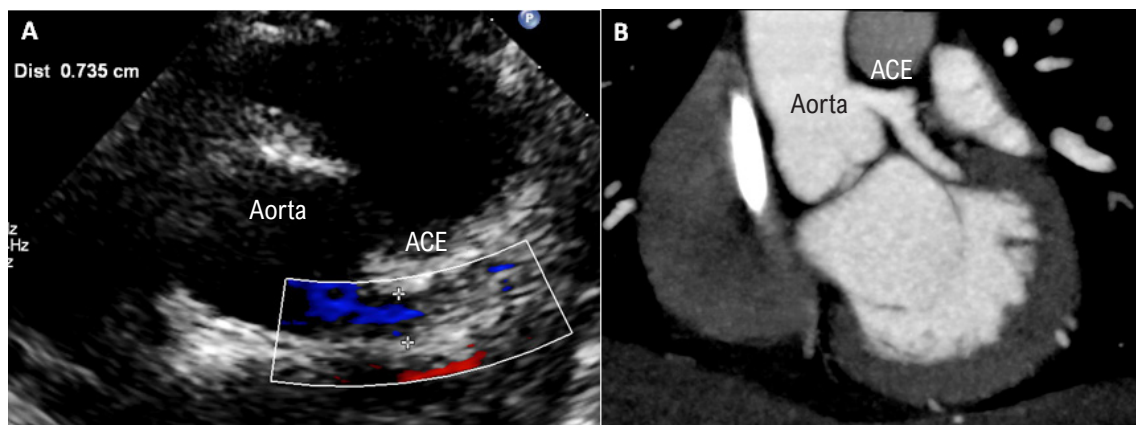


Figura 1 da Página 961.

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

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

Associação entre hipertensão e COVID-19

O eletrocardiograma no diagnóstico de HVE em idosos

Capacidade Funcional da Doença de Chagas

Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil

Coração de Pacientes Pediátricos com COVID-19

Prevalência e Fatores Associados à SRAG

Obstrução Coronária e Prognóstico de Longo Prazo

COVID-19 e Arritmias Cardíacas

Trombose da Aorta e da Artéria Renal e COVID-19

Covid-19 na Vida do Cardiologista Brasileiro

Sumário - Contents

Artigo Original - Original Article

Associação da Hipertensão com a Gravidade e a Mortalidade de Pacientes Hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China: Estudo Unicêntrico e Retrospectivo

Association of Hypertension with Severity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Single-centered, Retrospective Study

You-ping Deng, Wen Xie, Tao Liu, Shou-yi Wang, Mei-rong Wang, Yu-xing Zan, Xiao-bo Meng, Yu-qing Deng, Hai-rong Xiong, Xue-dong Fu

.....página 911

Minieditorial - Short Editorial

A Elevada Pressão do Combate a Pandemia da COVID-19

The High Pressure of Fighting the COVID-19 Pandemic

Isabela Bispo Santos da Silva Costa e Hugo Bizetto Zampa

.....página 922

Artigo Original - Original Article

Desempenho do Eletrocardiograma no Diagnóstico da Hipertrofia Ventricular Esquerda em Hipertensos Idosos e Muito Idosos

Performance of the Electrocardiogram in the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Older and Very Older Hypertensive Patients

Fernando Focaccia Pova, Bráulio Luna Filho, Henrique Tria Bianco, Celso Amodeo, Rui Pova, Maria Teresa Nogueira Bombig, Roberto Dischinger Miranda, Simone Matheus Fischer, Maria Cristina Oliveira Izar, Francisco A. H. Fonseca

.....página 924

Minieditorial - Short Editorial

Diagnóstico Eletrocardiográfico da Hipertrofia Ventricular Esquerda

Electrocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy

Claudio Leinig Pereira da Cunha

.....página 932

Artigo Original - Original Article

Determinantes da Capacidade Funcional em Pacientes com Doença de Chagas

Determinants of Functional Capacity in Patients with Chagas Disease

Whesley Tanor Silva, Henrique Silveira Costa, Pedro Henrique Scheidt Figueiredo, Márcia Maria Oliveira Lima, Vanessa Pereira Lima, Fábio Silva Martins da Costa, Matheus Ribeiro Ávila, Vanessa Amaral Mendonça, Ana Cristina Rodrigues Lacerda, Maria Carmo Pereira Nunes, Manoel Otávio Costa Rocha

.....página 934

Minieditorial - Short Editorial

Importância Diagnóstica e Prognóstica da Capacidade Funcional nas Diversas Formas Evolutivas da Doença De Chagas

Diagnostic and Prognostic Importance of Functional Capacity in the Different Evolutionary Forms of Chagas Disease

João Marcos Barbosa-Ferreira, Charles Mady, Fábio Fernandes

.....página 942

Artigo Original - Original Article

Mortalidade por Insuficiência Cardíaca e Desenvolvimento Socioeconômico no Brasil, 1980 a 2018

Mortality Due to Heart Failure and Socioeconomic Development in Brazil between 1980 and 2018

Sonia Carvalho Santos, Paolo Blanco Villela, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

.....página 944

Minieditorial - Short Editorial

Indicadores Socioeconômicos e Mortalidade por Insuficiência Cardíaca: Parâmetros Indissociáveis?

Socioeconomic Indicators and Mortality from Heart Failure: Inseparable Parameters?

Helder Jorge de Andrade Gomes e Carlos Eduardo Lucena Montenegro

.....página 952

Artigo Original - Original Article

O Coração de Pacientes Pediátricos com COVID-19: Novos Insights a Partir de um Estudo Ecocardiográfico Sistemático em um Hospital Terciário no Brasil

The Heart of Pediatric Patients with COVID-19: New Insights from a Systematic Echocardiographic Study in a Tertiary Hospital in Brazil

Maria de Fátima Rodrigues Diniz, Maira Freire Cardoso, Karen Saori Shiraishi Sawamura, Carolina Rocha Brito Menezes, Alessandro Cavalcanti Lianza, Maria Fernanda Badue Pereira, Nadia Litvinov, Juliana Ferreira Ferranti, Silvana Forsait, Andreia Watanabe, Sylvia Costa Lima Farhat, Nadia Emi Aikawa, Lucia Maria Arruda Campos, Artur Figueiredo Delgado, Magda Carneiro-Sampaio, Werther Brunow de Carvalho, Clovis Artur Silva, Gabriela Nunes Leal

.....página 954

Minieditorial - Short Editorial

Manifestações Cardiovasculares na População Pediátrica com COVID-19: Qual a Real Importância?

Cardiovascular Manifestations in the Pediatric Population with COVID-19, What is the Real Relevance?

Andressa Mussi Soares e Bernardo Mussi Soares

.....página 965

Artigo Original - Original Article

Prevalência e Fatores Associados à SRAG por COVID-19 em Adultos e Idosos com Doença Cardiovascular Crônica

Prevalence and Associated Factors of SARS by Covid-19 in Adults and Aged People with Chronic Cardiovascular Disease

Karina Mary de Paiva, Danúbia Hillesheim, Cassiano Ricardo Rech, Rodrigo Sudatti Delevatti, Rodrigo Vasconi Sáez Brown, Ana Inês Gonzáles, Patricia Haas

.....página 968

Minieditorial - Short Editorial

Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) Causada por COVID-19: Um Fator Regional

Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Caused by COVID-19: A Regional Factor

Jussara A. Oliveira Baggio, Ana Luiza Exel, Ana Carolina do Nascimento Calles, Vinicius Minatel

.....página 976

Artigo Original - Original Article

O Prognóstico da Doença Arterial Coronariana em um Hospital Público no Brasil: Achado do Estudo ERICO

The Prognosis of Coronary Artery Disease in a Brazilian Community Hospital: Findings from the ERICO Study

Tatiana Cristina Bruno, Marcio Sommer Bittencourt, Alessandra V. L. Quidim, Itamar Santos, Paulo Lotufo, Isabela Bensenor, Alessandra Goulart

.....página 978

Minieditorial - Short Editorial

Prognóstico da Doença Arterial Coronariana em Hospitais Públicos no Brasil: O Estudo ERICO e Uso do Conhecimento na Saúde Pública

Prognosis of Coronary Artery Disease in Public Hospitals in Brazil: The ERICO Study and the Application of Knowledge in Public Health

Fatima Marinho

.....página 986

Artigo Original - Original Article

Análise de Custo-Efetividade da Terapia com Evolocumabe em Pacientes com Alto Risco de Eventos Cardiovasculares no Contexto do SUS – Brasil

Cost-Effectiveness Analysis of Evolocumab Therapy in Patients at High Risk of Cardiovascular Events in the Context of the Brazilian Unified Health System

Luiza Latado, Rodrigo Morel Vieira de Melo, Sóstenes Mistro, Adriana Lopes Latado, Harrison Floriano do Nascimento, Yasmin Menezes Lira, Natalia Ferreira Cardoso de Oliveira, Yuri de Santana Galindo, Tainá Viana, Luiz Carlos Santana Passos

.....página 988

Minieditorial - Short Editorial

O Desafio de Incorporar Tecnologias de Alto Custo: Uma Análise dos Inibidores de PCSK9

The Challenge of Incorporating High-Cost Technologies: An Analysis of PCSK9 Inhibitors

Miriam Allein Zago Marcolino, Sérgio Renato da Rosa Decker, Eduardo Gehling Bertoldi, Carisi A. Polanczyk

.....página 997

Artigo Original - Original Article

A Remodelação do Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco pode Desempenhar um Papel na Fibrilação Atrial: Um Estudo do Sistema Nervoso Autônomo e Receptores Miocárdicos

Cardiac Autonomic Nervous System Remodeling May Play a Role in Atrial Fibrillation: A Study of the Autonomic Nervous System and Myocardial Receptors

Ítalo Martins de Oliveira, Evilásio Leobino da Silva Júnior, Yasmin de Oliveira Martins, Hermano Alexandre Lima Rocha, Maurício Ibrahim Scanavacca, Paulo Sampaio Gutierrez

.....página 999

Minieditorial - Short Editorial

Papel do Sistema Nervoso Autônomo na Fibrilação Atrial

Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation

Enrique Indalécio Pachón Mateo

.....página 1008

Artigo Original - Original Article

Arritmias Cardíacas em Pacientes com COVID-19

Cardiac Arrhythmias in Patients with COVID-19

Mauricio Pimentel, Ana Paula Arbo Magalhães, Camila Valvassori Novak, Bruna Miers May, Luiz Gustavo Bravosi da Rosa, Leandro Ioschpe Zimerman

.....página 1010

Minieditorial - Short Editorial

Arritmias Cardíacas e COVID-19: Lado a Lado na Pandemia

Cardiac Arrhythmias and COVID-19: Side-By-Side in the Pandemic

Bruno Moreira Santos e Luciana Sacilotto

.....página 1016

Artigo Original - Original Article

Proteína C-reativa como Marcador Prognóstico de Mortalidade no Primeiro Ano após Implante de Válvula Aórtica Transcateter em Estenose Aórtica

C-reactive Protein as a Prognostic Marker of 1-Year Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in Aortic Stenosis

André Luiz Silveira Sousa, Luiz Antônio Ferreira Carvalho, Constantino González Salgado, Rafael Lauria de Oliveira, Luciana Cristina Correia Lima e Lima, Nelson Durval Ferreira Gomes de Mattos, Francisco Eduardo Sampaio Fagundes, Alexandre Siciliano Colafranceschi, Evandro Tinoco Mesquita

.....página 1018

Minieditorial - Short Editorial

O Papel da Inflamação nos Desfechos Pós-TAVI

The Role of Inflammation in Post-TAVI Outcomes

Pedro H. M. C. de Melo e Rodrigo Modolo

.....página 1028

Artigo Original - Original Article

Retenção das Habilidades de Ressuscitação Cardiopulmonar nos Estudantes de Medicina

Retention of Cardiopulmonary Resuscitation Skills in Medical Students

Miguel Antônio Moretti, Adriana de Oliveira Camboim, Caroline Awoki Ferrandez, Isabela Corralo Ramos, Iaggo Bemini Costa, Juliana Seidler Canonaco, Vanessa Lopes Mathia, João Fernando Monteiro Ferreira, Antonio Carlos Palandri Chagas

.....página 1030

Minieditorial - Short Editorial

Retenção das Habilidades de Ressuscitação Cardiopulmonar nos Estudantes de Medicina: O que Fazer para Melhorar?

Retention of Cardiopulmonary Resuscitation Skills in Medical Students: What Can Be Done to Improve Them?

Sergio Timerman e Thatiane Facholi Polatri

.....página 1036

Artigo de Revisão - Review Article

Tireotoxicose Induzida pela Amiodarona - Revisão de Literatura e Atualização Clínica

Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis - Literature Review & Clinical Update

Luciana Vergara Ferraz de Souza, Maria Thereza Campagnolo, Luiz Claudio Behrmann Martins, Maurício Ibrahim Scanavacca

.....página 1038

Carta Científica - Research Letter

Trombose de Aorta e Artéria Renal como Manifestação Clínica Inicial da COVID-19 em um Receptor de Transplante Cardíaco

Aortic and Renal Artery Thrombosis as the First Clinical Manifestation of COVID-19 in a Heart Transplant Recipient

Deborah de Sá Pereira Belfort, Fabiana G. Marcondes-Braga, Sandrigo Mangini, Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro, Diógenes Amauri Gonçalves Furlan, Fernando Bacal

.....página 1045

Impacto da COVID-19 na Vida do Cardiologista e Cirurgião Cardiovascular Brasileiros

Impact of COVID-19 on the Life of Brazilian Cardiologists and Cardiovascular Surgeons

Andre Luiz Cerqueira Almeida, Marcelo Melo, Rodrigo Elton Ferreira Rodrigues, Luis Fábio Botelho, Paulo André Abreu Almeida, Silvio Henrique Barberato

.....página 1048

Hipertrofia Ventricular Esquerda: Um Fenótipo, Duas Hipóteses, Três Lições

Left Ventricular Hypertrophy: One Phenotype, Two Hypotheses, Three Lessons

Patrícia Rodrigues, Ana Rita Soares, Ricardo Taipa, Sofia Ferreira, Hipólito Reis

.....página 1056

Errata - Erratum

.....página 1060



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Fernando Bacal

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos

Não-Invasivos

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 Hc Fmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

Cleoneice 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – ASSIST. MEDICA INTERNACIONAL LTDA., Rio de Janeiro, RJ – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paulo Roberto S. Brofman – Instituto Carlos Chagas (FIOCRUZ/PR), Curitiba, PR – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

Alan Maisel – Long Island University, Nova York – Estados Unidos

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

John 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 Vídgal Teixeira Ferreira – Universidade de Coimbra, Coimbra – Portugal

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente (Licenciado)

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Brivaldo Markman Filho

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GECEG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECEA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 117, Nº 5, Novembro 2021

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 Eventos

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.

Associação da Hipertensão com a Gravidade e a Mortalidade de Pacientes Hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China: Estudo Unicêntrico e Retrospectivo

Association of Hypertension with Severity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Single-centered, Retrospective Study

You-ping Deng,^{1*} Wen Xie,^{2*} Tao Liu,³ Shou-yi Wang,¹ Mei-rong Wang,⁴ Yu-xing Zan,⁴ Xiao-bo Meng,¹ Yu-qing Deng,¹ Hai-rong Xiong,⁴ Xue-dong Fu¹

Department of Pediatrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University,¹ Wuhan - China

Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University,² Wuhan - China

Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University,³ Wuhan - China

State Key Laboratory of Virology/ Institute of Medical Virology, School of Basic Medical Sciences, Wuhan University,⁴ Wuhan - China

*Os autores contribuíram igualmente para este trabalho

Resumo

Fundamento: A doença Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pela síndrome respiratória aguda grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), espalhou-se pelo mundo.

Objetivo: Investigar a associação entre a hipertensão e a gravidade/mortalidade de pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China.

Métodos: Um total de 337 pacientes diagnosticados com COVID-19 no Sétimo Hospital da cidade de Wuhan, de 20 de janeiro a 25 de fevereiro de 2020, foram inseridos e analisados em um estudo de caso unicêntrico e retrospectivo. O nível de significância adotado para a análise estatística foi 0,05.

Resultados: Dos 337 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, 297 (87,8%) tiveram alta do hospital e 40 pacientes (22,9%) morreram. A idade média foi de 58 anos (variando de 18 a 91 anos). Havia 112 (33,2%) pacientes diagnosticados com hipertensão no momento da internação (idade média, 65,0 anos [variação, 38-91 anos]; sendo 67 homens [59,8%, IC95%: 50,6%-69,0%], $p=0,0209$). Pacientes com hipertensão apresentaram uma porção significativamente maior de casos graves (69 [61,6%, IC95%: 52,5%-70,8%] vs. 117 [52,0%, IC95%: 45,4%-58,6%] em pacientes graves e 23 [19,3%, IC95%: 12,9%-28,1%] vs. 27 [12,0%, IC95%: 7,7%-16,3%] em pacientes críticos, $p=0,0014$) e maiores taxas de mortalidade (20 [17,9%, IC95%: 10,7%-25,1%] vs. 20 [8,9%, IC95%: 5,1%-12,6%, $p=0,0202$). Além disso, pacientes hipertensos apresentaram níveis anormais de vários indicadores, como linfopenia e inflamação, e nas funções cardíacas, hepáticas, renais e pulmonares no momento da internação. O grupo de pacientes com hipertensão também demonstrou níveis maiores de TNT e creatinina próximo da alta.

Conclusão: A hipertensão está altamente associada à gravidade ou mortalidade da COVID-19. Um tratamento agressivo deve ser considerado para pacientes hipertensos com COVID-19, principalmente com relação a lesões cardíacas e dos rins.

Palavras-chave: COVID-19/complicações; Betacoronavírus; Síndrome Respiratória Aguda Grave; Hipertensão; Comorbidades; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has spread worldwide.

Objective: To investigate the association between hypertension and severity/mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China.

Methods: A total of 337 patients diagnosed with COVID-19 at the Seventh Hospital of Wuhan City, from January 20 to February 25, 2020, were enrolled and analyzed in a retrospective, single-center case study. The significance level adopted in the statistical analysis was 0.05.

Correspondência: Xue-dong Fu e Hai-rong Xiong •

Xue-dong Fu, MD, Department of Pediatrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, 169 Donghu Road, Wuhan 430071, China

E-mail: wb001865@whu.edu.cn, hrxiong@whu.edu.cn

Artigo recebido em 02/07/2020, revisado em 28/10/2020, aceito em 11/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200733>

Artigo Original

Results: Of the 337 patients with confirmed diagnosis of COVID-19, 297 (87.8%) were discharged from the hospital and 40 patients (22.9%) died. The median age was 58 years (range, 18-91 years). There were 112 (33.2%) patients diagnosed with hypertension at admission (median age, 65.0 years [range, 38-91 years]; 67 [59.8%, 95%CI: 50.6%-69.0%] men, $p=0.0209$). Patients with hypertension presented a significantly higher portion of severe cases (69 [61.6%, 95%CI: 52.5%-70.8%] vs. 117 [52.0%, 95%CI: 45.4%-58.6%] in severe patients and 23 [19.3%, 95%CI: 12.9%-28.1%] vs. 27 [12.0%, 95%CI: 7.7%-16.3%] in critical patients, $p=0.0014$) and higher mortality rates (20 [17.9%, 95%CI: 10.7%-25.1%] vs. 20 [8.9%, 95%CI: 5.1%-12.6%, $p=0.0202$). Moreover, hypertensive patients presented abnormal levels of multiple indicators, such as lymphopenia, inflammation, heart, liver, kidney, and lung function at admission. The hypertension group still displayed higher levels of TnT and creatinine at approaching discharge.

Conclusion: Hypertension is strongly associated with severity or mortality of COVID-19. Aggressive treatment may be considered for COVID-19 patients with hypertension, especially regarding cardiac and kidney injury.

Keywords: COVID-19/complications; Betacoronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome; Hypertension; Comorbidities; Risk Factors

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

Introdução

A nova doença Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pela síndrome respiratória aguda grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), surgiu em Wuhan em dezembro de 2019 e se espalhou pelo mundo, gerando grande preocupação para a economia e a saúde pública global.¹ A SARS-CoV-2 foi identificada como o patógeno da COVID-19 em janeiro de 2020, e pertence a um clado do subgênero Sarbecovirus, da subfamília Orthocoronavirinae.² Este novo coronavírus é um vírus envelopado constituído por RNA de cadeia simples e senso positivo, e reconhece a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) como o receptor funcional de entrada da célula. A ECA2 é membro da família da enzima conversora da angiotensina (ECA) e tem papel importante nas funções fisiológicas do ser humano, especialmente na regulação da pressão arterial.^{3,4} Dados recentes reportaram os aspectos clínicos gerais e as características epidemiológicas de pacientes com COVID-19, e muitos relatos demonstraram que a lesão cardíaca está associada ao maior risco de mortalidade em pacientes com COVID-19.⁵⁻⁷

Há alta prevalência de hipertensão pelo mundo, principalmente na China. No geral, a hipertensão esteve presente em 23,2% da população chinesa adulta de 2012 a 2015.⁸ A hipertensão é um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, a principal causa de morte na China.^{9,10} Com a urbanização, o aumento da renda e a população mais velha, a carga de hipertensão de doenças cardiovasculares está crescendo na China.^{11,12} Evidências sugerem que a hipertensão pode estar relacionada a um crescente fator de mortalidade hospitalar devido à COVID-19.^{13,14} Assim, iniciamos este estudo retrospectivo para analisar dados de um centro em Wuhan, China, e examinar a associação entre hipertensão e COVID-19. Também monitoramos as mudanças dinâmicas de importantes biomarcadores entre os pacientes hospitalizados, o que pode trazer recomendações para o manejo clínico de pacientes hipertensos com COVID-19.

Métodos

Inclusão dos pacientes

O Comitê de Ética Institucional do Hospital Zhongnan, da Universidade de Wuhan, aprovou este projeto (n.2020056K).

O Sétimo Hospital de Wuhan foi um dos primeiros hospitais designados para a COVID-19, e foi consignado ao Hospital de Zhongnan, da Universidade de Wuhan, desde janeiro de 2020. Um total de 337 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 hospitalizados em quatro enfermarias do Sétimo Hospital de Wuhan foram incluídos no estudo, realizado de 20 de janeiro a 25 de fevereiro de 2020. Todos os pacientes foram diagnosticados com COVID-19 e classificados em tipos clínicos diferentes, de acordo com as diretrizes diagnósticas e de tratamento da COVID-19 da Comissão Nacional de Saúde Chinesa (versão 3-7).¹⁵ Como os pacientes com mais complicações foram enviados a hospitais móveis de campanha devido à hierarquia do sistema médico durante o início da pandemia, todos os pacientes envolvidos neste estudo tinham casos moderados (101), graves (186) e críticos (50) da COVID-19. Os casos críticos foram transferidos para a UTI. As amostras de swab da garganta foram coletadas e enviadas para a detecção no laboratório.

Coleta de dados

Os registros médicos, incluindo informações básicas (idade, gênero, comorbidades etc.), tratamento e resultados de cada paciente com resultados positivos para SARS-CoV-2 foram coletados. A data do início da doença foi especificada como o dia em que os sintomas foram observados. Os resultados clínicos foram avaliados e registrados no momento da alta ou transferência para a unidade de terapia intensiva. A confirmação laboratorial de SARS-CoV-2 foi majoritariamente realizada no laboratório clínico do Hospital Zhongnan, da Universidade de Wuhan, e parcialmente no laboratório clínico do Sétimo Hospital de Wuhan após o sistema de detecção ter sido localmente estabelecido desde o fim de fevereiro. A SARS-CoV-2 foi verificada em tempo real utilizando o teste RT-PCR, com o protocolo já descrito previamente.¹⁶ A detecção dos ácidos nucleicos virais com a amostra de swab da garganta foi realizada durante o processo terapêutico. Além disso, as amostras de pacientes também mostraram outras infecções, como o vírus influenza, parainfluenza, Cocksackie, adenovírus, ecovírus, vírus sincicial respiratório, citomegalovírus etc. Todos os pacientes realizaram tomografia computadorizada ou raio-x. Um exame radiológico de acompanhamento e o teste negativo para SARS-CoV-2 foram considerados como critérios para cura e alta hospitalar.

As manifestações clínicas foram resumidas, incluindo febre, tosse, expectoração, mialgia, fadiga, dor de cabeça, palpitações cardíacas, diarreia, dispneia etc. Os exames laboratoriais foram realizados na internação e conforme a progressão da doença, como exames de sangue de rotina, bioquímica sanguínea, concentração de gases no sangue, eletrólitos do sangue, coagulação, procalcitonina (PCT), proteína C reativa (PCR), soro amiloide A (SAA), creatina quinase e enzima do miocárdio. Os tratamentos médicos foram registrados, já que a maioria dos pacientes recebeu o tratamento antiviral ou uma medicação patenteada da China. Os pacientes também receberam corticosteroides, gama-globulina, probióticos ou assistência respiratória quando necessário.

Análise estatística

Dados categóricos foram apresentados como frequência e porcentagem, e dados contínuos foram descritos usando mediana e intervalo interquartil (IIQ). As variáveis contínuas foram testadas pela distribuição gaussiana utilizando o teste de normalidade D'Agostino-Pearson; depois, foram analisados com o teste de Mann-Whitney, quando apropriado. As frequências das variáveis categóricas foram comparadas com o teste Qui-quadrado, com o teste exato de Fisher e o teste de Kruskal-Wallis, quando apropriado. As curvas de sobrevivência foram geradas pelo método de Kaplan-Meier, com comparação entre grupos realizada com a análise de sobrevivência, SPSS, versão 19.0. Outras análises estatísticas e gráficos foram gerados com o software GraphPad Prism, versão 6.00 (GraphPad Software Inc). O valor de p menor que 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo.

Resultados

Características demográficas e clínicas

O estudo incluiu um total de 337 pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19, incluindo 112 (33,2%) pacientes diagnosticados com hipertensão no momento da internação. A idade média de todos os pacientes foi 58 anos (18-91), e 171 (50,7%) dos pacientes eram homens. As comorbidades subjacentes mais comuns eram diabetes (49, 14,5%), doença cardiovascular (43, 12,8%) e doença no fígado (24, 7,1%). Dos 337 pacientes, 101 (30,0%) foram categorizados como moderados; 186 (55,2%), como graves; e 50 (14,8%) como críticos. Desses 337 pacientes, 297 (87,8%) receberam alta hospitalar e 40 (11,9%) morreram.

Em comparação com pacientes normotensos, os hipertensos eram mais velhos e, na sua maioria, homens. Além disso, os pacientes com hipertensão apresentaram taxas significativamente mais altas de comorbidades, incluindo diabetes, doença cardiovascular, doenças do fígado, doença renal e doença cerebrovascular. Pacientes hipertensos apresentaram a maior porção de casos graves, sendo 69 [61,6%] vs. 117 [52,0%] em pacientes graves e 23 [19,3%] vs. 27 (12,0%) em pacientes críticos. As taxas de mortalidade foram significativamente mais altas dentre os pacientes hipertensos (20 [17,9%] vs. 20 [8,9%]). (Tabela 1).

Resultados laboratoriais na internação

Como demonstrado na Tabela 2, no estudo geral da população de 337 pacientes, o nível médio de PCR e SAA foi alto, e a contagem de linfócitos, proteínas e albumina decresceu. Porém, os outros indicadores laboratoriais estavam normais, incluindo outras contagens sanguíneas, lipídios e eletrólitos, biomarcadores cardíacos, análise de gases sanguíneos e outros marcadores da função hepática e renal.

Em comparação a pacientes normotensos, os hipertensos apresentaram contagem significativamente maior de leucócitos e neutrófilos, e contagem menor de linfócitos. A contagem de monócitos e plaquetas desses dois grupos não apresentou diferenças.

Os níveis de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade pequena e densa (sdLDL) não apresentaram diferenças entre o grupo de pacientes hipertensos e normotensos, mas pacientes com hipertensão apresentaram níveis mais altos de triglicérides e lipoproteína de baixa densidade (LDL). Os biomarcadores inflamatórios, incluindo PCR de alta sensibilidade, procalcitonina e globulina foram significativamente maiores em pacientes hipertensos.

Vale a pena observar que pacientes hipertensos apresentaram níveis anormais de vários indicadores relacionados à função do coração, fígado, rins e pulmão. Os pacientes hipertensos apresentaram níveis significativamente maiores de biomarcadores de lesão cardíaca, incluindo troponina T, creatinina quinase-banda miocárdica, mioglobina e pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP). Além disso, pacientes hipertensos apresentaram disfunções respiratórias mais graves, com pressão parcial de oxigênio (PaO₂) mais baixa, e fração inspirada de oxigênio (FiO₂). Pacientes hipertensos também apresentaram níveis mais altos de creatinina e nitrogênio ureico. Pacientes hipertensos apresentaram níveis mais altos de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubina total, bilirrubina direta e níveis mais baixos de albumina.

Tratamento, complicações e resultado clínico

O tempo médio desde o início dos sintomas foi de dez dias (IIQ, 7-15) em pacientes hipertensos, assim como pacientes normotensos (Tabela 1). Não houve diferença significativa no tempo de hospitalização entre ambos os grupos. Durante a hospitalização, pacientes hipertensos desenvolveram complicações mais frequentes relacionadas à síndrome de aflição respiratória aguda e lesão renal aguda em comparação a pacientes normotensos (Tabela 1). Mas não houve diferenças significativas em relação à incidência de insuficiência cardíaca aguda e insuficiência hepática aguda entre os dois grupos.

Um total de 268 pacientes (79,5%) precisou de assistência respiratória, e o uso de cânulas nasais, ventilação não-invasiva e ventilação mecânica invasiva foi necessário para 226 (67,1%), 26 (7,7%), e 16 pacientes (4,7%), respectivamente. A maioria dos pacientes recebeu terapia antiviral (276 [81,9%]) e terapia antibacteriana (302 [89,6%]) durante a internação. A proporção do tratamento com medicamentos chineses, glicocorticoides e imunoglobulina foi de 186 (55,2%), 150 (44,5%) e 56 (16,6%), respectivamente. Além disso, as taxas desses tratamentos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de pacientes com COVID-19

Característica	No. (%)			Valor de p
	Total (n=337)	Normotensos (n=225)	Hipertensos (n=112)	
Idade média (variação)	58(18-91)	54(18-88)	65(38-91)	<0,0001 ^a
Sexo				,0209 ^b
Feminino	166(49,3)	121(53,8)	45(40,2)	
Masculino	171(50,7)	104(46,2)	67(59,8)	
Fumante	26(7,7)	18(8,0)	8(7,1)	1,00 ^b
Início dos sintomas até internação, mediana (IIQ), d	10 (6-13)	9(6-12)	10(7-15)	,1596 ^a
Hospitalização, mediana (IIQ), d	15(11-23)	15,5(11-24)	15(11-22)	,9117 ^a
Comorbidade—N. (%)				
Doença cardiovascular	43(12,8)	11(4,8)	32(28,6)	<0,0001 ^b
Doença cerebrovascular	6(1,7)	0	6(5,4)	0,0012 ^b
Diabetes	49(14,5)	15(6,7)	34(30,4)	<0,0001 ^b
Bronquite crônica	8(2,4)	4(2,2)	4(3,6)	,4480 ^b
Asma	1(0,3)	1(0,8)	0(0)	1 ^b
Malignidade	18(5,3)	9(4,0)	9(8,0)	,2924 ^b
Doença hepática	24(7,1)	9(4,0)	15(13,4)	,0028 ^b
Doença renal	17(5,0)	5(2,2)	12(10,7)	,0022 ^b
Alergias	13(3,9)	11(4,9)	2(1,8)	,2332 ^b
Complicação				
Infecção bacteriana	36(10,7)	23(10,2)	13(11,6)	,7106 ^b
Acidose metabólica	14(4,2)	6(2,7)	8(7,1)	,0784 ^b
Insuficiência cardíaca	20(5,7)	10(4,4)	10(8,9)	,1398 ^b
ARDS	42(12,5)	18(8,0)	24(21,4)	,0007 ^b
Lesão hepática aguda	17(5,0)	11(4,9)	6(5,3)	1 ^b
Lesão renal aguda	19(5,6)	8(3,6)	11(9,8)	,0244 ^b
DIC	4(1,2)	1(0,4)	3(2,7)	,1089 ^b
Tratamentos				
Tratamento antiviral	276(81,9)	193(85,8)	83(74,1)	0,0107 ^b
Antibióticos	302(89,6)	200(88,9)	102(91,1)	0,5763 ^b
Medicamento chinês	186(55,2)	122(54,2)	64(57,1)	0,6430 ^b
Glicocorticoide	150(44,5)	90(40,0)	60(53,6)	0,0202 ^b
Imunoglobulina	56(16,6)	36(15,6)	21(18,4)	0,3445 ^b
Apoio respiratório				0,0041 ^b
Cânula nasal	226(67,1)	158(70,2)	68(60,7)	
Ventilação não-invasiva	26(7,7)	10(4,4)	16(14,3)	
Ventilação invasiva	16(4,7)	9(4,0)	7(6,3)	
Gravidade da doença				0,0014 ^b
Moderada	101(30,0)	81(36,0)	20(17,9)	
Grave	186(55,2)	117(52,0)	69(61,6)	
Crítica	50(14,8)	27(12,0)	23(20,5)	
Resultados clínicos				,0202 ^b
Alta	297(87,8)	205(90,7)	92(82,1)	
Morte	40(11,9)	20(8,9)	20(17,9)	

ARDS: síndrome de aflição respiratória aguda; CID: coagulação intravascular disseminada; IIQ: intervalo interquartil. a: a diferença estatística (variável numérica) entre grupos de pacientes normotensos e hipertensos foi avaliada com o teste U de Mann-Whitney. b: a diferença estatística (variável categórica) entre grupos de pacientes normotensos e hipertensos foi avaliada com o teste de Chi-quadrado.

Tabela 2 – Resultados laboratoriais entre os diferentes grupos

	Mediana (IIQ)			
Característica	Total (n=337)	Normotensos (n=225)	Hipertensos (n=112)	Valor de p ^a
Contagem das células sanguíneas				
Contagem de leucócitos, ×10 ⁹ /L (variação normal 3,5-9,5)	4,81(3.81-6.57)	4,65(3,63-5,97)	5,61(4,08-7,82)	,0005
Contagem de neutrófilos, ×10 ⁹ /L (variação normal 1,6-6,3)	3,24(2.25-5.02)	2,96(2,13-4,25)	3,91(2,89-6,78)	<0,0001
Contagem de linfócitos, ×10 ⁹ /L (variação normal 1,1-3,2)	0,89(0.63-1.25)	0,97(0,66-1,33)	0,76(0,58-1,10)	0,0011
Contagem de monócitos, ×10 ⁹ /L (variação normal 0,1-0,6)	0,37(0.26-0.50)	0,36(0,26-0,49)	0,41(0,26-0,54)	0,1051
Contagem de plaquetas, ×10 ⁹ /L (variação normal 125-350)	181(132-232)	181,5(132,8-227,3)	180(130-238)	0,8235
Lipídios do sangue e eletrólitos				
Colesterol total, mmol/L, (variação normal 2,8-5,2)	3,53(3.01-4.17)	3,43(2,99-4,13)	3,70(3,06-4,17)	0,1034
Triglicérides, mmol/L, (variação normal 0,56-1,7)	0,93(0.69-1.35)	0,88(0,64-1,31)	1,01(0,77-1,58)	0,0127
HDL, mmol/L, (variação normal 0,9-2,1)	1,1(0.92-1.31)	1,11(0,93-1,31)	1,09(0,90-1,30)	0,6562
LDL, mmol/L, (variação normal 1-3,35)	2,02(1.64-2.48)	1,92(1,63-2,44)	2,1(1,67-2,61)	0,0463
sdLDL, mmol/L, (variação normal 95-538)	121(86-184)	115,0(81-174)	131(93-194)	0,0976
Soro				
Potássio, mmol/L (variação normal 3,5-5,3)	3,71(3.38-4.07)	3,72(3,43-4,05)	3,71(3,29-4,17)	0,7970
Cálcio, mmol/L (variação normal 2,11-2,52)	2,16(2.07-2.26)	2,17(2,09-2,27)	2,14(2,05-2,24)	0,0612
Biomarcadores inflamatórios				
PCRas, mg/L (variação normal 0-3)	31,70(9.08-65,52)	27,2(6,6-61,3)	44,2(14,55-76,05)	,015
Procalcitonina, ng/mL (variação normal 0-0,1)	0,065(0.04-0,14)	0,0525(0,04-0,12)	0,09 (0,05-0,21)	<0,0001
SAA, mg/L (variação normal 0-10)	93,61(32.24-196,1)	104,7(27,57-223,3)	86,16(38,77-159,6)	,5855
Biomarcadores cardíacos				
TnT, ng/mL (variação normal 0-0,014)	0,009(0.006-0,014)	0,008(0,005-0,013)	0,012(0,008-0,0215)	<0,0001
Creatinina-quinase-MB, ng/mL (variação normal 0-6,22)	1,12(0.68-2.31)	1,00 (0,66-1,93)	1,53(0,93-3,05)	0,0005
Mioglobina, ng/mL (variação normal 7,4-105,7)	47,20(27.80-86,00)	40,9(25,90-67,45)	67,20(30,65-131,7)	0,0004
NT-proBNP, pg/mL (variação normal 0-222)	198,4(55.38-488,7)	124,8(47,75-386,6)	243,8(107,1-809,3)	0,0021
Análise de gases do sangue				
PaO2, mm Hg (variação normal 70-107)	85,0(62.3-118.0)	93(74-121,5)	77(56,0-110,0)	0,0095
PaO2/FiO2, mm Hg	376,2(229.3-469,0)	390,5(274,5-504,8)	293,1(168.3-419,1)	0,0003
PaCO2, mm Hg (variação normal 35-45)	38(33-44)	39(34-44)	36(32-44)	0,0829
PH (variação normal 7,35-7,45)	7,42(7.40-7.46)	7,42(7,40-7,45)	7,43(7,40-7,46)	0,4852

Artigo Original

Continuação

BE, mmol/L, (variação normal -3-3)	1,3(-0,7-3,0)	1,4(0-3,1)	0,6(-1,9-2,8)	0,0646
Função hepática e renal				
Alanina Aminotransferase, IU/L (variação normal 9-50)	25,0(16,0-38,0)	23(15,75-34)	27,0(16,0-47,0)	0,0252
Aspartato Aminotransferase, IU/L (variação normal 15-40)	28,0(19,0-40,0)	26(18,0-37,0)	29(20,0-45,0)	0,0382
Proteína total, g/L (variação normal 65-85)	63,7(60,2-67,3)	64,10(60,3-67,3)	63,5(59,5-67,2)	0,5332
Albumina, g/L (variação normal 40-55)	36,5(33,0-39,3)	37,4(34,1-40,1)	33,7(31,3-38,0)	<0,0001
Globulina, g/L, (variação normal 20-40)	27,0 (25,1-30,4)	26,5(24,5-29,0)	28,6(26,2-32,4)	<0,0001
Bilirrubina total, µmol/L (variação normal 2-23)	7,8(5,6-11,0)	7,2(5,3-9,8)	9,6(6,6-12,5)	0,0001
Bilirrubina direta, µmol/L (variação normal 0-8)	3,0(2,2-4,4)	2,9(2,1-4,0)	3,3(2,4-4,9)	0,0138
Creatinina, µmol/L (variação normal 57-97)	64,0(53,0-75,0)	62(52,3-73,0)	68(54,5-85,8)	0,0144
Nitrogênio ureico, µmol/L (variação normal 3,1-8)	4,24(3,36-5,80)	4,13(3,34-5,37)	4,88(3,51-6,26)	0,0113

IIQ: interval interquartil; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; sdLDL: lipoproteína de baixa densidade pequena e densa; PCRas: proteína C reativa de alta sensibilidade; TnT: troponina T; NT-proBNP: pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal. a: a diferença estatística (variável numérica) entre os grupos de pacientes normotensos e hipertensos foi avaliada com o Teste U de Mann-Whitney.

com e sem hipertensão. Porém, vale observar que pacientes hipertensos receberam tratamento com glicocorticoide.

De acordo com os critérios diagnósticos, havia 73 (65,1%) pacientes com hipertensão estágio I; 24 (21,4%) com hipertensão estágio II; e 15 (13,4%) com hipertensão estágio III, respectivamente. Todos os pacientes do estágio III apresentaram os tipos graves ou críticos de COVID-19. Mais da metade dos pacientes do estágio III faleceram (Tabela 3).

Oitenta e quatro (75%) pacientes hipertensos receberam tratamento anti-hipertensivo durante a internação. Entre eles, 20 pacientes (17,8%) usaram inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)/ bloqueadores de receptores da angiotensina (BRAs), e 64 (57,1%) receberam outros medicamentos anti-hipertensivos. A gravidade da doença e os resultados clínicos entre os grupos IECA/BRA e o não-IECA/BRA não apresentaram diferenças significativas (Tabela 4).

Mudanças dinâmicas nos níveis durante a internação

Já que os pacientes com hipertensão apresentaram níveis mais altos de PCR, TnT, creatinina e ALT, em comparação a pacientes normotensos, analisamos a mudança dinâmica desses quatro marcadores laboratoriais durante a internação entre os pacientes sobreviventes (Figura 1). Como demonstrado na Figura 1A, o nível de TnT em pacientes hipertensos aumentou significativamente durante o progresso da internação em comparação a pacientes normotensos (mediana [IIQ], 0,011 [0,008-0,021] vs. 0,008 [0,005-0,014], $p=0,0027$ na internação e 0,012 [0,008-0,165] vs. 0,006 [0,005-0,012], $p=0,0077$ próximo à alta). Não foi observada a ascensão dinâmica nos níveis de TnT em pacientes

normotensos. Da mesma forma, o nível de creatinina em pacientes hipertensos aumentou significativamente durante a internação em comparação aos normotensos (mediana [IIQ], 69,0 [59,5-85,5] vs. 63,0 [51,3-75,8], $p=0,0227$ na internação e 70,0 [59,0-84,0] vs. 64,0 [51,0-75], $p=0,0220$) próximo à alta (Figura 1B).

Ambos os grupos de pacientes tinham níveis altos de PCR durante a internação. A PCR de pacientes normotensos foi controlada a níveis normais (mediana [IIQ], 2,75[1,0-8,075]), sem diferenças significativas em relação ao grupo dos hipertensos (mediana [IIQ], 3,8[2,2-10,00]) próximo à alta (Figura 1C). Da mesma forma, não havia diferenças significativas no nível de ALT entre esses dois grupos no momento próximo à alta (Figura 1D).

A hipertensão aumenta a taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19

A relação entre hipertensão e morte foi um dos focos do nosso estudo. Verificamos que as taxas de mortalidade em grupos com hipertensão eram maiores do que grupos sem hipertensão. Enquanto isso, a hipertensão esteve associada a quase 2,2 mais chances de morrer devido à COVID-19 (OR: 2,093 [IC95%: 1,094-4,006], $p=0,024$), de acordo com o teste de Qui-quadrado.

Realizamos uma análise de curva de sobrevivência utilizando o método de Kaplan-Meier. Pacientes hipertensos e normotensos apresentaram curvas de sobrevivência diferentes desde a internação até o acompanhamento (média=31.664, SED=1.424; média=34,79, SED=0,882; $p=0,0155$), como demonstrado na Figura 2A. Considerando a duração da doença no momento da internação, também observamos que

Tabela 3 – A associação entre o estágio de hipertensão e a gravidade da doença em pacientes hipertensos com COVID-19

	Estágio da hipertensão				Valor de p
	Total (n=112)	I (n=73)	II (n=24)	III (n=15)	
Gravidade da doença					0,0003 ^a
Moderado	20(17,8)	12(16,4)	8(33,3)	0(0)	
Grave	69(61,6)	50(68,5)	13(54,2)	6(40)	
Crítico	23(19,3)	11(15,1)	3(12,5)	9(60)	
Resultados clínicos					0,0006 ^b
Alta	92(82,1)	64(87,7)	21(87,5)	7(46,7)	
Morte	20(17,9)	9(12,3)	3(12,5)	8(53,3)	

a: Teste de Kruskal-Wallis foi usado para analisar a relação entre a gravidade da doença e os estágios da hipertensão. b: R X C O teste de Qui-quadrado foi usado para analisar a relação entre resultados clínicos e estágios de hipertensão.

Tabela 4 – Associação entre o uso de IECA/BRA e a gravidade da doença em pacientes hipertensos com hipertensão

	Tratamento anti-hipertensivo				Valor de p
	Total (n=112)	Tratamento com IECA/ BRA (n=20)	Outros medicamentos hipotensivos (n=64)	Nenhum tratamento hipotensivo (n=28)	
Gravidade da doença					0,3487 ^a
Moderada	20(17,8)	3(15)	11(17,2)	6(21,4)	
Grave	69(61,6)	13(65)	36(56,3)	20(71,4)	
Crítica	23(19,3)	4(20)	17(26,6)	2(7,1)	
Resultado clínico					1,0000 ^a
Alta	92(82,1)	16(80)	49(76,6)	27(96,4)	
Morte	20(17,9)	4(20)	15(23,4)	1(3,6)	

IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina. a: R X C o teste de Qui-quadrado foi usado para analisar a diferença entre os grupos.

a curva de sobrevivência dos pacientes com e sem hipertensão não apresentou diferenças significativas durante o tempo entre o início dos sintomas e o acompanhamento (média=51.984, SE=2.703; média=55.625, SE=2.139; $p>0,05$, Figura 2B).

Discussão

O mundo atualmente está sofrendo com uma doença infecciosa – COVID-19, que tinha 30.949.804 casos confirmados e 959.116 mortes até 21 de setembro de 2020.¹⁷ Vários estudos demonstraram que a hipertensão foi a comorbidade mais relacionada a pacientes com COVID-19.^{1,5} Na amostra deste estudo, detalhamos as características clínicas e os fatores de risco associados aos resultados clínicos da COVID-19 em pacientes hipertensos e normotensos. A taxa geral de mortalidade na China foi de 5,5% (4.642 mortes dos 84.393 casos confirmados até 3 de maio de 2020).¹⁷ Em nosso estudo, a prevalência de hipertensão em pacientes com COVID-19 foi de 33,2%, o que está de acordo com estudos anteriores que reportaram a proporção de pacientes com COVID-19 com hipertensão variando entre 19,4 e 32,6%.^{5,13,18} A mortalidade hospitalar em pacientes com hipertensão é

muito maior do que em pacientes normotensos (17,9% vs. 8,9%, $p=0,0202$), similar a estudos anteriores.

Como se sabe, a ECA2, como uma enzima do sistema renina-angiotensina (SRA), é receptora para o SARS-CoV-2, e essencial para a entrada viral.¹⁹ A ECA2 não só se expressa na célula epitelial alveolar tipo 2 nos pulmões, mas também no túbulo renal, nos rins; cardiomiócitos, no coração; epitélio do intestino delgado, no trato intestinal; células epiteliais dos ductos biliares e células Leydig, nos testículos.²⁰ Assim, pacientes com COVID-19 apresentaram múltiplas manifestações extrapulmonares e possíveis complicações. Na nossa amostra, pacientes hipertensos com COVID-19 tinham mais comorbidades, como diabetes, doença cardiovascular, doenças no fígado, doença renal e doença cerebrovascular. Assim, pacientes hipertensos com COVID-19 apresentaram níveis anormais de vários indicadores relacionados à função cardíaca, hepática, renal e pulmonar no momento da internação. Além disso, pacientes com COVID-19 com hipertensão tinham níveis mais altos de triglicérides e bilirrubina direta. Também resumimos outros parâmetros laboratoriais que podem estar associados à piora da COVID-19 em pacientes hipertensos. Vale lembrar que

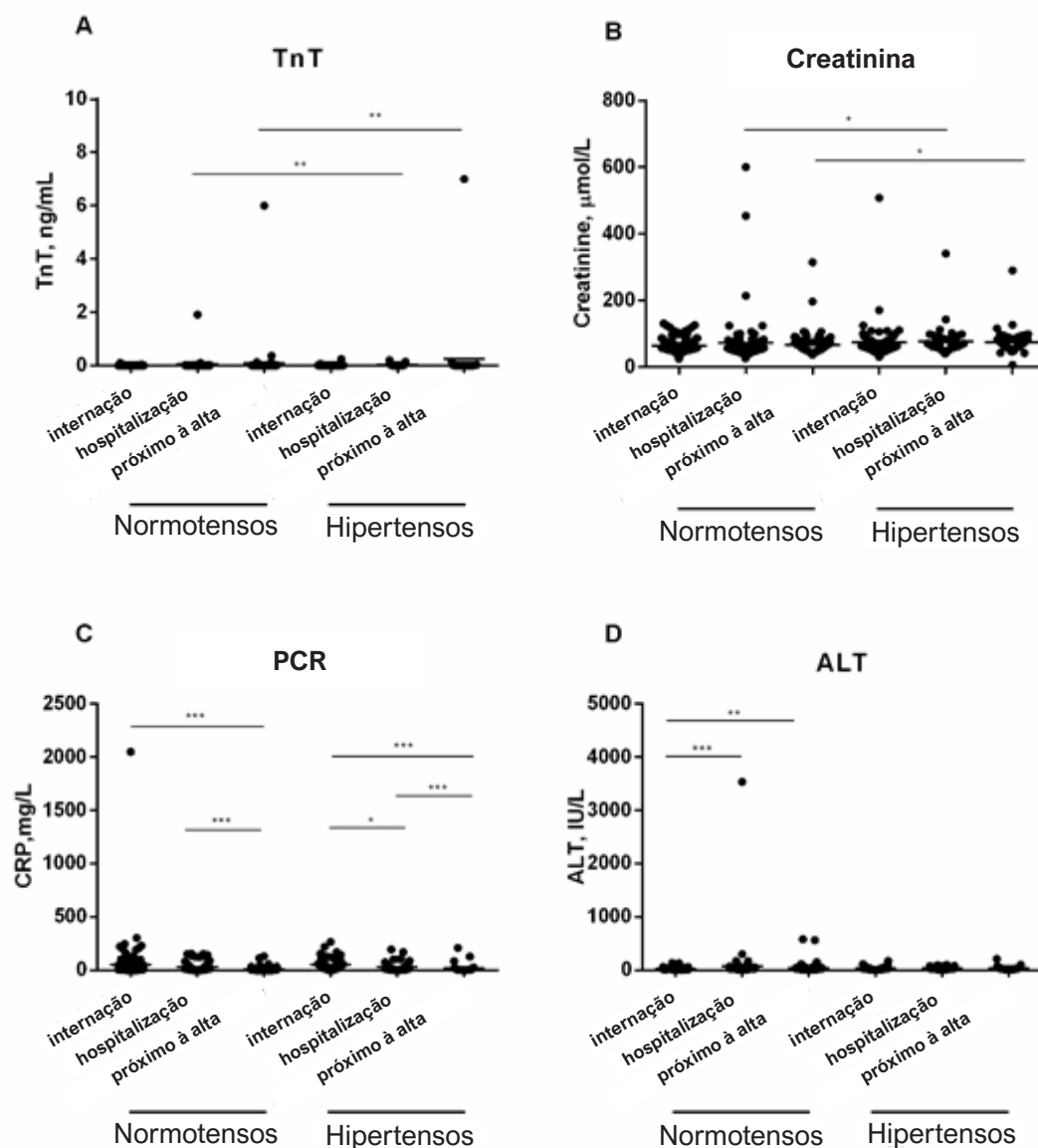


Figura 1 – Mudança dinâmica nos níveis de TnT, Creatinina, PCR e ALT durante a hospitalização. A.TnT; B. Creatinina; C.PCR; D.ALT. Os dados foram demonstrados pela mediana e IIQ. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$).

pacientes hipertensos apresentaram contagem de leucócitos e neutrófilos significativamente mais alta, e contagem de linfócitos mais baixa, o que indica que o nível de linfopenia é maior em pacientes hipertensos com COVID-19, que possuem contagem mais baixa de linfócitos e contagem mais alta de leucócitos e relação de neutrófilos/linfócitos (RNL),²¹ com número extremamente menor de subpopulações de linfócitos e maior nível de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-2, IL-6 e IL-10.²² É importante determinar se pacientes com COVID-19 com hipertensão também apresentaram desregulação grave da resposta imunológica em comparação a pacientes normotensos, mas a vigilância da linfopenia pode ajudar no tratamento de pacientes hipertensos com COVID-19.

Também analisamos as mudanças dinâmicas em quatro biomarcadores durante a internação, e verificamos que ALT (lesão no fígado) e PCR (biomarcadores inflamatórios) não mudaram significativamente entre os grupos com e sem hipertensão. Embora o grupo com hipertensão tenha mostrado uma relação um pouco maior de infecções bacterianas, sem significância estatística, descobrimos que a infecção bacteriana levou a mais chances de mortalidade (OR: 5.867, IC95%: 2.537-13.568, $p < 0,001$). Porém, a hipertensão ainda era um fator de risco independentemente relacionado à mortalidade após o ajuste do efeito da infecção bacteriana (OR: 2.029, IC95%: 1.035-3.976, $p < 0,05$), e o médico deve prestar atenção à infecção bacteriana secundária no grupo com hipertensão em relação aos níveis mais altos de

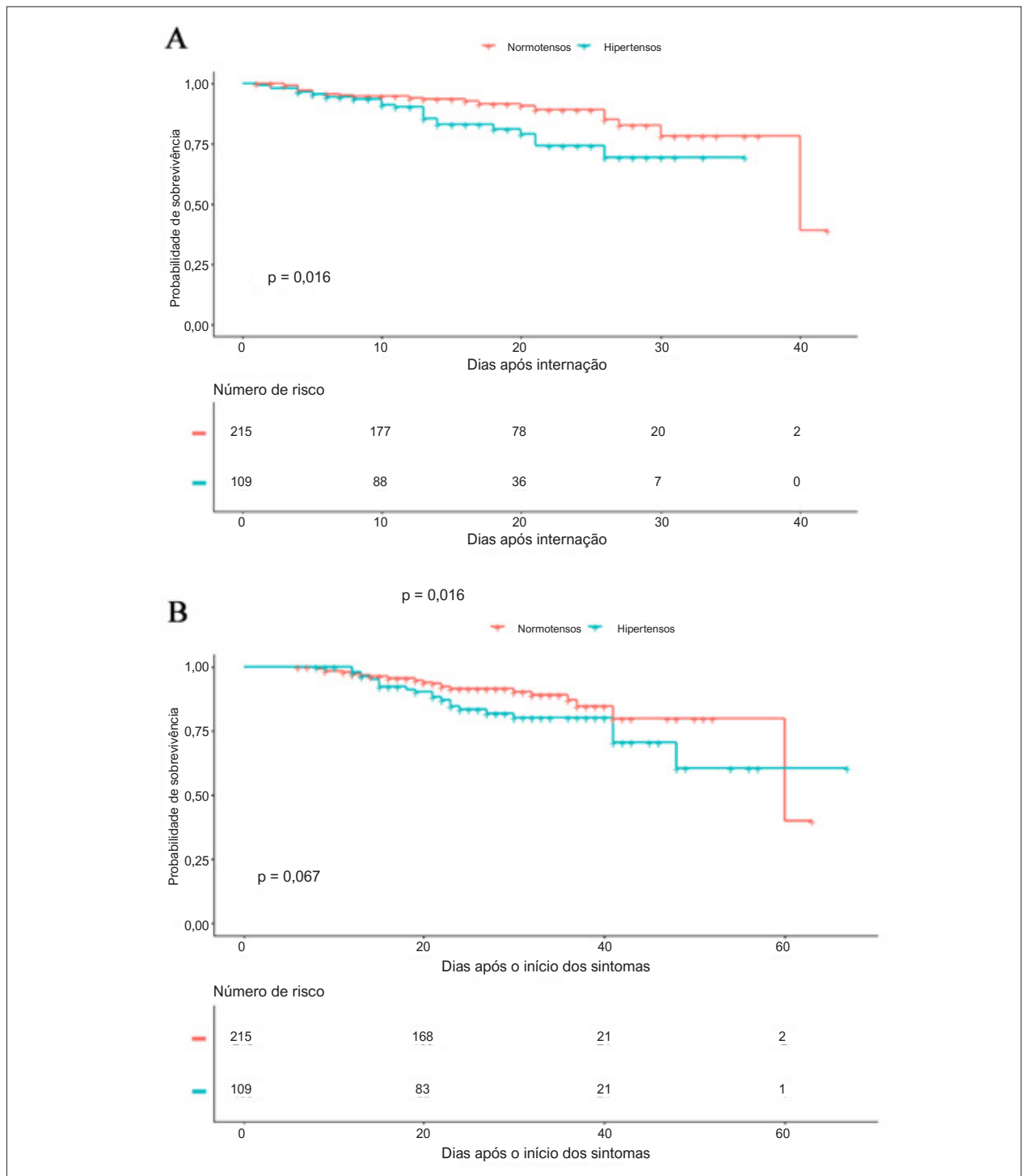


Figura 2 – Teste de Kaplan–Meier para calcular a probabilidade de sobrevivência em pacientes hospitalizados com COVID-19. A. Curvas de sobrevivência de Kaplan–Meier para mortalidade durante o período após internação. B. Curvas de sobrevivência de Kaplan–Meier para mortalidade durante o período após o início dos sintomas.

PCR. Porém, os níveis de TnT e creatinina no grupo com hipertensão estavam significativamente mais altos do que no grupo sem hipertensão durante a internação e próximo à alta, o que implica que um manejo clínico mais agressivo em relação à lesão cardíaca e renal pode ser necessário para pacientes hipertensos com COVID-19. Observou-se que os componentes do SRA podem ter papel patogênico na COVID-19, já que a ECA2 age diretamente na hipertensão e na transmissão da SARS-CoV-2.⁴ O equilíbrio da via SRA pode estabelecer a ocorrência de lesão tecidual, principalmente no coração e nos rins.²⁰ Nossos dados reforçaram a influência da hipertensão na gravidade da COVID-19, principalmente na lesão cardíaca e renal.

Não é surpreendente que pacientes hipertensos com COVID-19 estejam vivenciando a maior frequência, formas graves e mais complicações da COVID-19. Nossas análises demonstraram que o estágio da hipertensão esteve associado à gravidade da doença e ao resultado clínico em pacientes hipertensos com COVID-19. Porém, os mecanismos que baseiam a relação entre a hipertensão e a COVID-19 não são bem compreendidos. Como a ECA2 age como receptora para que a SARS-CoV-2 entre nas células, há preocupações crescentes sobre o uso clínico do IECA/BRA, ou seja, se esses medicamentos podem ou não aumentar a suscetibilidade a uma infecção de SARS-CoV-2.²³ Nossos dados demonstraram que o IECA/BRA não aumentaria a gravidade da doença ou risco de mortalidade em pacientes hipertensos com COVID-19. Recentemente, um estudo multicêntrico incluindo 1.128 pacientes hipertensos com COVID-19 mostrou que o uso hospitalar do IECA/BRA esteve associado a taxas mais baixas de mortalidade em comparação aos pacientes que não utilizaram IECA/BRA.¹⁴ Combinados com nossos resultados, esses achados sugerem que o uso contínuo de IECA/BRA durante a internação deve ser mantido para controlar a pressão arterial para o benefício do paciente, já que pacientes com COVID-19 usando IECA/BRA não apresentaram riscos maiores para resultados adversos.

Porém, este estudo tem algumas limitações. Primeiro, os pacientes sem grandes complicações foram destinados a centros temporários de tratamento (hospitais móveis de campanha), devido aos recursos médicos limitados, e todos os pacientes do estudo tinham casos relativamente graves de COVID-19. Em segundo lugar, os dados do acompanhamento médico estavam incompletos, já que casos críticos foram transferidos para a UTI ou para um hospital superior. Essas medidas foram conduzidas de acordo com estratégias nacionais para prevenção e controle da epidemia,

considerando a emergência do surto da COVID-19, que tem grande importância para mitigar a disseminação do vírus. Em terceiro lugar, somente 20 pacientes receberam tratamento com IECA/BRA, o que pode ter limitado a determinação do uso potencial do IECA/BRA no tratamento da COVID-19. Mais investigações clínicas são necessárias.

Conclusão

Este estudo sugeriu que a hipertensão tem associação significativa com a gravidade e a mortalidade da COVID-19. Pacientes hipertensos com COVID-19 apresentaram severas manifestações e complicações em outros órgãos, principalmente lesões no miocárdio e nos rins, o que implica que tratamentos agressivos devam ser considerados para pacientes hipertensos diagnosticados com COVID-19. A observação de longo prazo e um estudo prospectivo sobre a efetividade dos tratamentos específicos para a COVID-19 em pacientes hipertensos são necessários.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a equipe médica do Sétimo Hospital e do Hospital Zhongnan, da Universidade de Wuhan, por seu esforço em cuidar dos pacientes com COVID-19.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hai-rong X, Xue-dong F; Obtenção de dados: You-ping D, Xie W, Liu T, Shou-yi W, Yu-xing Z, Xiao-bo M; Análise e interpretação dos dados: Xie W, Mei-rong W; Análise estatística: Yu-qing D; Redação do manuscrito: You-ping D, Hai-rong X.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li XM, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
3. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084-90.
4. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-48.
5. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8.

6. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2070-9.
7. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10.
8. Wang Z, Chen Z, Zhang L, Wang X, Hao G, Zhang Z, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015. *Circulation*. 2018;137(22):2344-56.
9. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
10. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210.
11. Yang G, Wang Y, Zeng Y, Gao GF, Liang X, Zhou M, et al. Rapid health transition in China, 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;381(9882):1987-2015.
12. Wang H, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1084-150.
13. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):825-30.
14. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-81.
15. National Health Commission. National Health Commission of the People's Republic of China [Internet]. China: NHC; 2020 [citado maio 2020]. Disponível em: http://www.nhc.gov.cn/zygj/ggwsylglc/new_list.shtml.
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
17. World Healthy Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado maio 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
18. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43.
19. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):269-70.
20. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110195.
21. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-8.
22. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763.
23. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):305-7.



A Elevada Pressão do Combate a Pandemia da COVID-19

The High Pressure of Fighting the COVID-19 Pandemic

Isabela Bispo Santos da Silva Costa^{1,2}  e Hugo Bizetto Zampa³

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Sírio Libanês,² São Paulo, SP - Brasil

Hospital Vila Nova Star - Rede D'Or,³ São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação da Hipertensão com a Gravidade e a Mortalidade de Pacientes Hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China: Estudo Unicêntrico e Retrospectivo

Apesar de já estarmos há quase dois anos no enfrentamento dos desafios impostos pelo novo coronavírus, ainda nos resta um longo caminho a ser percorrido. A rápida e fácil propagação do vírus não só preocupa a população e a sociedade científica como um todo, como também escancarou a fragilidade do sistema público de saúde brasileiro, tido como universal. Os números falam por si - as taxas exorbitantes de infectados e, consequentemente, de números de óbitos nos fizeram e fazem questionar a condução desta crise sanitária.

Neste cenário, indivíduos idosos e com comorbidades, tais como hipertensão arterial, diabetes, obesidade e doença arterial coronariana, foram os que mais sofreram com a COVID-19.¹ O vírus no organismo leva a extensa disfunção endotelial,² intermediada por citocinas inflamatórias e fatores trombogênicos, lesões microvasculares disseminadas e graves complicações, tais como: embolia pulmonar e sistêmica, injúria miocárdica e disfunção renal.³ Essas manifestações mostraram-se potencialmente fatais, em especial neste grupo aqui elencado, pela concomitante presença de doenças cardiovasculares (DCV).

Dentre as DCV, a hipertensão arterial (HA) destaca-se por sua elevada prevalência; no Brasil e na China, por exemplo, mais de 20% da população total é hipertensa, valor que chega a 71,7% em indivíduos acima de 70 anos.^{4,5} A HA se mostra como grave problema de saúde pública, sendo a si atribuídos 14% das internações gerais e a responsabilidade por elevado e em ascensão número de óbitos. Em 2015, no Brasil, foram registradas 47.288 mortes por HA, número este que aumentou para 53.022 em 2019.⁶

Deng et al.,⁵ nesta publicação desta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, de modo muito objetivo, avaliaram a associação entre HA e a gravidade/mortalidade em pacientes hospitalizados pela COVID-19 na China.

Palavras-chave

COVID-19; Betacoronavírus; Pandemia; Doenças Cardiovasculares; Hipertensão; Idosos; Hospitalização; Comorbidades.

Correspondência: Isabela Bispo Santos da Silva Costa •

Av. Dr. Arnaldo, 251, 2º andar. CEP 01246-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: isabela.bispo@hc.fm.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210811>

Em uma coorte retrospectiva de 337 pacientes, elencam-se as características clínicas e laboratoriais dos 112 pacientes hipertensos, comparados a um grupo de normotensos. No grupo dos hipertensos, observou-se que eles eram mais idosos, com mais comorbidades associadas (como, doença renal e doença cerebrovascular) e desenvolveram mais complicações no curso da infecção, com maior necessidade de suplementação de oxigênio e evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo grave.⁵

De modo consistente, os dados apresentados por estes autores mostram que as provas inflamatórias, como proteína C reativa e procalcitonina estão mais elevadas nestes pacientes, bem como ocorre maiores níveis séricos de marcadores de lesão cardíaca (troponina T, creatina quinase MB e NT-proBNP). O grau de hipertensão arterial também esteve associado a maior gravidade da COVID-19, uma vez que 60% dos pacientes com HA estágio III com COVID-19 desenvolveram quadros críticos da doença.⁵ O estudo também mostrou que HA esteve associada a quase 2,2 mais chances de morrer por COVID-19 (OR: 2,093 [IC95%: 1,094-4,006], p=0,024).⁵

Outros pesquisadores corroboram os achados apresentados por estes autores e também sugerem que a HA é a comorbidade mais comumente relacionada ao aumento de mortalidade em pacientes com COVID-19.⁷ O que explicaria a gravidade associada entre este binômio ainda não foi completamente elucidado. Aventa-se a hipótese de uma possível interface entre o vírus e HA com o sistema renina angiotensina aldosterona,⁸ além da disfunção endotelial que é inerente às duas doenças. A invasão celular pelo vírus seria facilitada pela enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2), que é amplamente encontrada nas células cardíacas e pulmonares. Assim, esse passaporte seria o pontapé inicial para, posteriormente, o vírus desencadear uma exuberante cascata inflamatória e explicando, em parte, o grave acometimento cardiopulmonar imposto pela COVID-19.⁹

De fato, é certo que o combate à pandemia da COVID-19 envolve medidas de isolamento social e vacinação em massa. Contudo, ações que promovam assistência de saúde adequada à população devem ser igualmente priorizadas e mantidas de forma perene no enfrentamento de qualquer contexto adverso, ainda mais evidente neste momento que vivemos. Dessa forma, oportunizar o correto tratamento de doenças tão prevalentes, como a HA, pode contribuir de forma significativa para a redução da mortalidade da COVID-19.

Referências

1. Costa I, 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.
2. Nagele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020 Dec;314:58-62.
3. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovascular research.* 2020;116(14):2177-84.
4. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandao AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658.
5. Deng Y, Xie, W, Liu T, Wang S, Wang M, Zan Y, et al. Association of Hypertension with Severity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(5):911-921.
6. Brasil.Ministério da Saúde. Datasus: Hipertensão Arterial. Brasília;2019.
7. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. *J Infection.* 2020;81(1):e84-e6.
8. Zemlin AE, Wiese OJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the renin-angiotensin system: A closer look at angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *Ann Clin Biochemist.* 2020;57(5):339-50.
9. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.



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

Desempenho do Eletrocardiograma no Diagnóstico da Hipertrofia Ventricular Esquerda em Hipertensos Idosos e Muito Idosos

Performance of the Electrocardiogram in the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Older and Very Older Hypertensive Patients

Fernando Focaccia Povoá,¹ Bráulio Luna Filho,² Henrique Tria Bianco,¹ Celso Amodeo,² Rui Povoá,² Maria Teresa Nogueira Bombig,² Roberto Dischinger Miranda,¹ Simone Matheus Fischer,² Maria Cristina Oliveira Izar,² Francisco A. H. Fonseca¹

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

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

Resumo

Fundamento: A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um importante fator de risco cardiovascular, independente da hipertensão arterial. Apesar da evolução dos exames de imagem, o eletrocardiograma (ECG) ainda é o mais utilizado na avaliação inicial, porém, com baixa sensibilidade.

Objetivo: Avaliar o desempenho dos principais critérios eletrocardiográficos para HVE em indivíduos hipertensos idosos e muito idosos.

Métodos: Em coorte de hipertensos foram realizados ECGs e EcoDopplercardiogramas (ECO), e separados em três grupos etários: <60 anos, Grupo I; 60-79 anos Grupo II; e ≥80 anos, Grupo III. Os critérios eletrocardiográficos mais utilizados foram aplicados para o diagnóstico da HVE: Perúgia; Peguero-Lo Presti; Gubner-Ungerleider; Narita; (Rm+Sm) x duração; Cornell voltagem; Cornell voltagem duração; Sokolow-Lyon voltagem; R de aVL ≥11 mm; RaVL duração. Na avaliação do desempenho desses critérios, além da sensibilidade (Sen) e especificidade (Esp), foram analisadas as “Odds Ratios diagnóstico” (DOR). Consideramos p-valor <0,05 para as análises, com testes bi-caudais.

Resultados: Em 2.458 pacientes, a HVE estava presente pelo ECO em 781 (31,7%). Nos Grupos I e II, os melhores desempenhos foram para os critérios de Narita, Perúgia, (Rm+Sm) x duração, sem diferenças estatísticas entre eles. No Grupo III (muito idosos) os critérios de Perúgia e (Rm+Sm) x duração tiveram os melhores desempenhos: Perúgia [44,7/89,3; (Sen/Esp)] e (Rm+Sm) duração [39,4%/91,3%; (Sen/Esp), p<0,05], com os melhores resultados de DOR:6,8. Isto sugere que nessa população de muito idosos esses critérios têm maior poder discriminatório para separar pacientes com HVE.

Conclusão: Nos hipertensos muito idosos os critérios eletrocardiográficos de Perúgia e (Rm+Sm) x duração apresentaram os melhores desempenhos diagnósticos para HVE.

Palavras-chave: Eletrocardiografia/métodos; Idoso; Hipertrofia Ventrículo Esquerdo; Hipertensão; Insuficiência Cardíaca; Acidente Vascular Cerebral; Infarto do Miocárdio.

Abstract

Background: Left ventricular hypertrophy (LVH) is an important cardiovascular risk factor, regardless of arterial hypertension. Despite the evolution of imaging tests, the electrocardiogram (ECG) is still the most used in the initial evaluation, however, with low sensitivity.

Objective: To evaluate the performance of the main electrocardiographic criteria for LVH in elderly and very elderly hypertensive individuals.

Methods: In a cohort of hypertensive patients, ECGs and doppler echocardiographies (ECHO) were performed and separated into three age groups: <60 years, Group I; 60-79 years Group II; and ≥80 years, Group III. The most used electrocardiographic criteria were applied for the diagnosis of LVH: Perúgia; Peguero-Lo Presti; Gubner-Ungerleider; Narita; (Rm+Sm) x duration; Cornell voltage; Cornell voltage duration; Sokolow-Lyon voltage; R of aVL ≥11 mm; RaVL duration. In evaluating the performance of these criteria, in addition to sensitivity (Sen) and specificity (Esp), the “Diagnostic Odds Ratios” (DOR) were analyzed. We considered p-value <0.05 for the analyses, with two-tailed tests.

Correspondência: Henrique Tria Bianco •

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

E-mail: henriquetria@uol.com.br

Artigo recebido em 03/06/2020, revisado em 08/10/2020, aceito em 25/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200600>

Results: In 2,458 patients, LVH was present by ECHO in 781 (31.7%). In Groups I and II, the best performances were for the criteria of Narita, Perugia, $(Rm+Sm) \times duration$, with no statistical differences between them. In Group III (very elderly) the Perugia criteria and $(Rm+Sm) \times duration$ had the best performances: Perugia [44,7/89.3; (Sen/Esp)] and $(Rm+Sm) \times duration$ [39.4%/91.3%; (Sen/Esp), $p < 0.05$], with the best PAIN results: 6.8. This suggests that in this very elderly population, these criteria have greater discriminatory power to separate patients with LVH.

Conclusion: In very elderly hypertensive patients, the Perugia electrocardiographic criteria and $(Rm+Sm) \times duration$ showed the best diagnostic performance for LVH.

Keywords: Electrocardiography/methods; Aged; Hypertrophy, Left Ventricular; Hypertension; Heart Failure; Stroke; Myocardial Infarction.

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

Introdução

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um importante preditor de eventos cardiovasculares. Quando diagnosticada pelo eletrocardiograma (ECG), associa-se com aumento do risco de eventos como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, morte súbita e insuficiência vascular periférica. Tais desfechos independem, inclusive, da presença ou ausência de hipertensão arterial sistêmica (HAS).¹⁻³ Nesse cenário, o ECG é uma ferramenta de baixo custo econômico amplamente utilizada, apesar da baixa sensibilidade (Sen) diagnóstica para HVE.⁴ Diversos critérios eletrocardiográficos para HVE já foram publicados, com diferentes Sens e especificidades (Esp). Todavia, poucos são utilizados na prática clínica. Isso decorre, em geral, da baixa precisão diagnóstica desses critérios quando aplicados em população com diferentes manifestações cardiovasculares e características epidemiológicas próprias, tais como idade, raça, antecedentes patológicos, etc.⁵ Esses critérios apresentam boa Esp, mas baixa Sen. Além disso, a Sen apresenta amplas variações, dependendo da população e das doenças que desencadearam a hipertrofia ventricular.⁶

Com o envelhecimento da população, cresce em importância o conhecimento sobre as doenças cardiovasculares, e a HAS desponta com maior prevalência. Nesse sentido, o ECG tem papel fundamental não apenas no diagnóstico, mas também na estratificação de risco de indivíduos idosos, propiciando identificar situações que ainda não tiveram expressão clínica.⁷ Em pacientes idosos (≥ 60 e < 80 anos) e muito idosos (≥ 80 anos), são escassos os estudos em hipertensos em que o ECG foi testado em precisão diagnóstica para HVE.⁸

Por conseguinte, o objetivo deste estudo é avaliar o desempenho dos principais critérios eletrocardiográficos no diagnóstico da HVE em amostra ambulatorial de pacientes hipertensos idosos e muito idosos.

Métodos

Foram analisados 2458 ECGs e ecocardiogramas (ECOs) de pacientes hipertensos em tratamento e acompanhamento no Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo, no período entre 2006 a 2019. Todos os pacientes faziam uso regular de medicações anti-hipertensivas. Foram excluídos indivíduos com doença orovalvar, doença arterial coronariana aguda ou crônica, distúrbios de ritmo cardíaco, bloqueios de ramo do feixe de His, síndrome de pré-excitação, distúrbios eletrolíticos ou alteração eletrocardiográfica que pudessem interferir na análise, conforme fluxograma (Figura 1). Os pacientes foram classificados em três faixas etárias: Grupo

I, idade < 60 anos; Grupo II, idoso (60-79 anos) e Grupo III, muito idoso (≥ 80 anos).⁹

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina (CAAE: 29732020.6.0000.5505).

ECG

O ECG de 12 derivações em repouso foi realizado com o paciente em posição supina, na velocidade padrão de 25 mm/s e calibração padronizada para 1,0 mV/cm (aparelho Dixtal EP3® e Cardiocare 2000 Bionet®). O traçado foi analisado com paquímetro devidamente calibrado e lupa de alta precisão, permitindo aumento de aproximadamente cinco vezes, para maior precisão da análise. Essas análises foram realizadas por um observador, cardiologista experiente, que desconhecia as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes. Foram aferidas as seguintes variáveis: o eixo e duração dos complexos QRS, a distância entre as ondas R (intervalo R-R), intervalo QT, amplitudes da onda R em D_1 , aVL, V_5 e V_6 , as amplitudes da onda S em V_1 , V_2 , V_3 e V_4 , padrão *strain* em V_5 e V_6 , além da maior amplitude das ondas R e S nas derivações do plano horizontal. Esses dados foram alocados em uma planilha de Excel®, dedicada para a respectiva análise.

A análise de reprodutibilidade das medidas e da aplicação dos critérios eletrocardiográficos foi realizada por dois cardiologistas do Setor de Cardiopatia Hipertensiva, que interpretaram de forma independente 100 traçados de ECG retirados aleatoriamente da amostra. Esses traçados foram selecionados por meio de lista gerada por software dedicado, em que os quatro primeiros dígitos eram associados ao registro dos pacientes no banco de dados.

Descritores de HVE avaliados:

1. $(R_{\max} + S_{\max}) \times duração$ do complexo QRS: somatória da maior amplitude da onda S com a maior amplitude da onda R no plano horizontal (em mm), multiplicando-se o total pela duração do complexo QRS (em segundos). Estabelece-se o diagnóstico de HVE se o resultado for $\geq 2,8$ mm.s.¹⁰

2. Critério de Sokolow-Lyon voltagem: $SV_1 + RV_5$ ou $V_6 \geq 30$ mm e ≥ 35 mm.¹¹

3. Critério de Cornell voltagem: $RaVL + SV_3 \geq 20$ mm para mulheres e ≥ 28 mm para homens.¹²

4. Critério de Cornell duração: $(RaVL + SV_3) \cdot duração$ do QRS. Para mulheres adicionar 8 mm ≥ 2440 mm.ms.¹³

5. Escore de pontos de Romhilt-Estes: amplitude de R ou

Pacientes hipertensos em tratamento ambulatorial e elegíveis clinicamente

Incluídos (n = 2458), 90,2%

Idade < 60 anos (n = 1270)

Idade 69-79 anos (n = 1103)

Idade ≥ 80 anos (n = 85)

Excluídos (n = 266), 9,8%

Motivos:

Presença de zona inativa (2,5%)
Presença de marca-passo (0,4%)
Fibrilação atrial (1,7%)
Flutter atrial (0,25%)
Bloqueio de ramo esquerdo (1,7%)
Bloqueio de ramo direito (1,1%)
Má qualidade técnica do ECG (0,9%)
Outros (0,8%)

Figura 1 – Fluxograma da coorte estudada. ECG: eletrocardiograma.

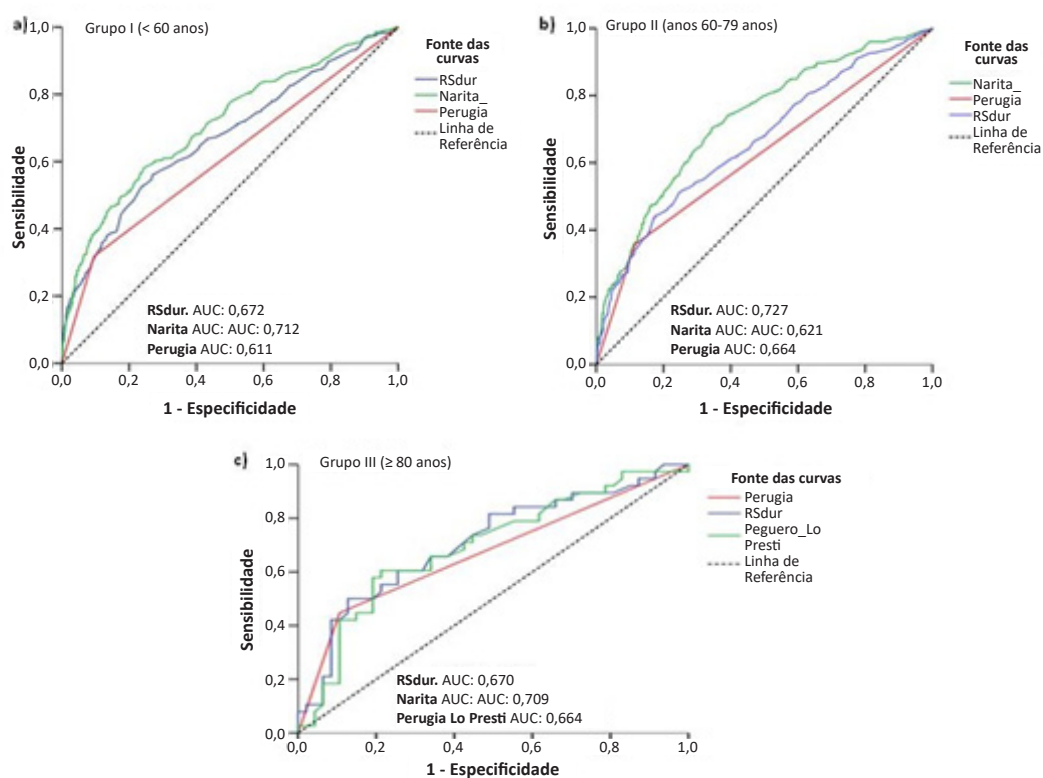


Figura 2 – Curvas ROC dos grupos estudados. Grupo I (idade <60 anos); b) Grupo II (idade 60 a 79 anos); c) Grupo III (idade ≥80 anos). ROC: Receiver Operating Characteristic Curves; AUC: área sob a curva.

$S \geq 30$ mm no plano horizontal ou ≥ 20 mm no plano frontal, padrão *strain* em V_5 ou V_6 (se em uso de digital vale apenas um ponto) e crescimento do átrio esquerdo pelo índice de Morris – esses dados individualmente somam três pontos; eixo elétrico de ÂQRS acima de menos 30 graus soma dois pontos; duração de QRS ≥ 90 ms em V_5 ou V_6 ou tempo de ativação ventricular ≥ 50 ms em V_5 ou V_6 somam um ponto. Por esse escore, a HVE é diagnosticada quando a soma dos pontos é ≥ 5 .¹⁴

6. Onda R de aVL ≥ 11 mm.¹⁵

7. Escore de Perúgia: HVE é diagnosticada pela presença de um ou mais dos seguintes achados: critério de Cornell, considerando o limite para mulheres ≥ 20 mm e para homens ≥ 24 mm, escore de Romhilt-Estes e padrão *strain*.¹⁶

8. Critério de Peguero-Lo Presti: maior S em qualquer derivação + SV_4 . Se o resultado for $\geq 2,8$ mV em homens e $\geq 2,3$ mV em mulheres, estabelece-se o diagnóstico de HVE.¹⁷

9. Critério de Narita: onda R de D_1 + onda S de V_4 , se ≥ 1.6 mV em homem e ≥ 1.4 mV em mulheres.¹⁸

10. Escore de Gubner-Ungerleider: $RD_1 + SV_3 > 25$ mm.¹⁹

11. RaVL produto: RaVL x duração QRS ≥ 1030 mm.ms.²⁰

12. Relação $V_6/V_5 > 1$.²¹

Ecodopplercardiograma transtorácico

Todos os exames foram realizados no Setor de Ecodopplercardiografia do Hospital São Paulo/Unifesp com aparelhos ATL® 1500, USA, de acordo com protocolos e diretrizes especializadas, sendo executados por profissionais qualificados e com mais de 15 anos de experiência. O paciente era posicionado em decúbito lateral esquerdo, com imagens obtidas a partir das janelas estudadas (paraesternal longitudinal eixo longo, paraesternal longitudinal eixo curto, quatro câmeras, duas câmeras e modo M) simultaneamente ao registro do ECG. As seguintes medidas foram estudadas, de acordo com as recomendações da Convenção de Penn: tamanho do ventrículo esquerdo (VE) em sístole e diástole, espessura do septo interventricular e da parede posterior do VE no final da diástole, volumes diastólico e sistólico finais.²² A massa do VE foi indexada para a superfície corpórea para ajuste das diferenças do tamanho do coração, a depender de cada paciente.

A massa do VE para a avaliação da presença de HVE foi calculada pelo Eco-Dopplercardiograma, conforme as recomendações da *American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography*, de 2015, considerando HVE quando o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) for ≥ 96 g/m² para a população feminina e ≥ 116 g/m² para a população masculina.²³

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média (DP). Variáveis categóricas apresentadas em percentagens. Para análise do desempenho dos critérios eletrocardiográficos na HVE, foram utilizadas as medidas de Sen e Esp com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), além da razão de chance diagnóstica (*diagnostic odds ratio*, DOR), que expressa a eficácia global de uma medida sem

sofrer influência da prevalência, como ocorre com o valor preditivo positivo e negativo. Construímos também as curvas *receiver operating characteristic* (ROC) para os três grupos (GI, GII, GIII), considerando os critérios eletrocardiográficos que tiveram os melhores desempenhos. A DOR também é uma medida de precisão, usada para estimar o poder discriminativo e comparar a precisão entre os testes.²⁴

A reprodutibilidade interobservador foi avaliada pelo método de Kappa.²⁵ Nesse teste, admite-se que valores acima de 0,75 sejam considerados excelentes; entre 0,40 e 0,75; como boa concordância; e abaixo de 0,40, como de pobre concordância. Para a verificação de significância estatística, foi aplicado o teste de McNemar.²⁶ Este teste foi aplicado para avaliar as diferenças estatística entre os resultados dos critérios eletrocardiográficos para a HVE em relação às Sens e Esp. Considerou-se estatisticamente significante quando o p obtido era $<0,05$. Todas as análises foram executadas em programa SPSS® (versão 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Dos 2.458 participantes, 753 eram homens (30,6%) e 1.705 mulheres (69,4%). Desse total, 1.270 pacientes (51,6%) constituíram o Grupo I (<60 anos); 1103 (44,8%) o Grupo II (faixa etária entre 60 a 79 anos); e 85 (3,5%) o Grupo III (idade igual ou superior a 80 anos). A presença de HVE no ECO ocorreu em 345 (27,1%) no Grupo I; 398 (36,0%) no Grupo II (idosos) e em 38 (44,7%) no Grupo III (muito idosos), como mostrado na Tabela 1.

Na Tabela 2 encontram-se descritas a Sen e a Esp dos critérios eletrocardiográficos para HVE e os respectivos IC95%. As DORs dos critérios avaliados estão descritos na Tabela 3. Observou-se nos pacientes do Grupo I e II desempenhos similares para os critérios de Narita, Perúgia e $(Rmáx + Smáx) \times duração$, que despontaram com os melhores resultados. Já o Grupo III, com pacientes muito idosos, tiveram melhor desempenho apenas os critérios de Perúgia (Sen 44,7% e Esp de 89,3%) e $(Rmáx + Smáx) \times duração$ (Sen 39,4% e Esp 91,3%). As DORs desses critérios eletrocardiográficos também apresentaram maior resultado (DOR = 6,8), demonstrando melhor eficácia para detectar ou excluir a HVE (Tabela 3).

Na avaliação da reprodutibilidade na análise eletrocardiográfica, o nível de concordância entre os dois observadores foi de 0,82 e 0,94 (índice de kappa), considerados excelentes. O primeiro valor corresponde à duração do complexo QRS e o último à concordância dos critérios eletrocardiográficos. Foram construídas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), para os três grupos estudados (Figura 2).

Discussão

A HVE é um importante fator de risco cardiovascular independente de outras manifestações ou comorbidades.²⁵ Consequentemente, sua detecção por métodos diagnósticos de baixo custo e fácil acesso é extremamente relevante. Em pacientes hipertensos, a HVE é uma das manifestações pré-clínicas mais frequentes de lesão de órgão alvo cuja identificação leva à mudança na estratificação do risco e maior

Artigo Original

Tabela 1 – Características da população estudada conforme faixa etária, gênero, idade e presença ou ausência de HVE pelo ecocardiograma

Faixa etária	<60 anos	60-79 anos	≥80 anos
N total: (2458)	1270	1103	85
Sexo, n (%)			
Feminino	908 (71,5%)	738 (66,9%)	59 (69,4%)
Masculino	362 (28,5%)	365 (33,1%)	26 (30,5%)
Idade (anos), média (DP)	50,1 (7,4)	67 (5,2)	84 (3,9)
Peso (kg), média (DP)	74,4 (16,1)	70,5 (12,9)	64,8 (12,8)
Altura (m), média (DP)	1,61 (0,09)	1,60 (0,07)	1,59 (0,09)
IMC, média (DP)	28,58 (5,61)	27,53 (4,63)	25,65 (4,51)
SC (m ²), média (DP)	1,75 (0,21)	1,70 (0,18)	1,63 (0,18)
Cavidades do VE (cm), média (DP)			
Septo IV	0,98 (0,17)	1,00 (0,17)	1,02 (0,15)
Parede posterior	0,95 (0,16)	0,96 (0,15)	0,96 (0,13)
Diâmetro diastólico	4,78 (0,52)	4,79 (0,57)	4,80 (0,65)
Sem HVE no ECO	924	705	47
HVE no ECO, n (%)	345 (27,1%)	398 (36,0%)	38 (44,7%)
IMVE (g/m ²), média (DP)	93,03 (28,79)	98,33 (27,65)	102,70 (32,74)

IMC: índice de massa corpórea; SC: superfície corpórea; VE: ventrículo esquerdo; Septo IV: septo interventricular; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; ECO: Ecocardiograma; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo. Nota: os dados são expressos como média (DP).

agressividade no tratamento.²⁷ Por sua vez, o ECG é um exame de baixo custo que, embora apresente baixa Sen, tem alta Esp e reprodutibilidade, e por isso é amplamente utilizado. Sofre, entretanto, influência de diversos fatores, como obesidade, tabagismo, gênero e, principalmente, idade.²⁸

A melhor avaliação da massa ventricular é feita pela ressonância nuclear magnética; porém, o custo econômico torna impraticável o emprego rotineiro na avaliação de pacientes hipertensos.²⁹ Nesse sentido, o ECO é utilizado como padrão ouro na avaliação da massa ventricular esquerda com alto grau de correlação e excelente reprodutibilidade intra e inter observador. No presente estudo, a referência para o diagnóstico de HVE foi o ECO-transtorácico. Foi aplicada a fórmula de Devereux-modificada para o cálculo da massa do VE, que apresenta boa correlação com a massa real do coração ($r = 0,90$; $p < 0,001$).³⁰

A população de idosos e muito idosos cresce cada vez mais no mundo. Já foi reconhecido que o controle dos fatores de risco, altamente prevalente nessa faixa etária, aumenta a expectativa de vida dessa população.³¹ Por outro lado, sabe-se que a idade é um dos fatores que interfere na Sen do ECG na detecção da HVE.³² Com o objetivo de identificar os melhores critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico a presença de HVE em indivíduos idosos, cenário cada vez mais frequente nos consultórios e ambulatorios, avaliamos os principais índices eletrocardiográficos descritos na literatura e que foram utilizados em estudos epidemiológicos.

Em nossa coorte, o critério de Perúgia foi o que teve a maior Sen (44,7 %) nos pacientes muito idosos e idosos (35,6%), sem perda significativa da Esp. Esse critério foi descrito por Schillaci

et al.,¹⁶ em 1994 e faz o diagnóstico de HVE em pacientes hipertensos que apresentam no ECG pelo menos um entre os três parâmetros seguintes: padrão *strain*; critério de Cornell voltagem modificado: $SV_3 + RaVL > 2,4mV$ no homem e $2,0mV$ na mulher; ou escore de Romhilt-Estes ≥ 5 . Os autores relataram Sen de 34% e Esp de 93%, havendo uma melhora razoável na Sen individual dos três critérios e sem redução da Esp. Embora abordem o desempenho do critério proposto em relação ao gênero e grau da massa do VE, não fazem alusão à influência da idade. Em nosso estudo, os pacientes com menos de 60 anos (Grupo I) apresentaram Sen e 32,2% e Esp de 91,7%, percentuais semelhantes aos relatados por Schillaci et al.,¹⁶ e houve um aumento progressivo da Se nos idosos (Grupo II) e muito idosos (Grupo III).

O critério que considerou a somatória da maior amplitude da onda R com a maior onda S multiplicada pela duração do QRS [$(R_{\text{máx}} + S_{\text{máx}}) \times \text{duração}$] também apresentou boa Sen na população de muito idosos (39,4%) com Esp de 91,3%. Na publicação original, não houve distinção de idade, e a Sen e a Esp foram de 35,2% e 88,7%, respectivamente.¹⁰ Este critério, apesar de simples, teve resultado equivalente ao critério de Perúgia, pois não houve diferença estatística significativa entre eles.

Recentemente um novo critério eletrocardiográfico para HVE foi proposto. Denominado como critério de Peguero-Lo Presti apresentava Sen de 62% e Esp de 90%.¹⁷ Em nosso estudo, com pacientes muito idosos, (Grupo III) encontramos Sen de 34,2% e Esp de 89,3%. Já nos pacientes idosos (Grupo II), a Sen e Esp foram de 17,8% e 96,7%, respectivamente. Por fim, em 1270 pacientes com menos de 60 anos (Grupo

Tabela 2 – Característica da população estudada conforme a faixa etária, gênero, idade e presença ou ausência de HVE pelo ecocardiograma

Critérios de HVE	GI (< 60 anos)		GII (60-79 anos)		GIII (≥ 80 anos)	
	Sensibilidade	Especificidade	Sensibilidade	Especificidade	Sensibilidade	Especificidade
	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)
Perúgia	32,2	91,7	35,6	88,5	44,7	89,3
	(27,3-37,1)	(89,8-93,3)	(31,1-40,5)	(85,9-90,6)	(30,1-60,2)	(77,4-95,3)
(R_{máx} + S_{máx}) x duração	33,8	88,9	32,4	88,9	39,4	91,3
	(29,0-38,9)	(86,7-90,8)	(28,0-37,1)	(86,4-91,0)	(25,6-55,2)	(79,6-96,5)
Peguro-Lo Presti	20,2	96,6	17,8	96,7	34,2	89,3
	(16,3-24,7)	(95,2-97,6)	(14,3-21,9)	(95,1-97,8)	(21,2-50,1)	(77,4-95,3)
Narita	39,6	89,3	38,1	87,5	26,3	91,4
	(34,5-44,8)	(87,2-91,2)	(33,5-43,0)	(84,8-89,7)	(14,9-42,0)	(80,0-96,6)
Romhilt-Estes	16,1	96,4	14,5	95	21	93,6
	(12,6-20,4)	(95,0-97,4)	(11,4-18,3)	(93,1-96,4)	(11,0-36,3)	(82,8-97,8)
Cornell voltagem: [≥ 28 mm (h); ≥ 20mm (m)]	18,2	97,1	17,3	90,6	21	91,4
	(14,5-22,6)	(95,9-98,0)	(13,9-21,3)	(88,3-92,5)	(11,0-36,3)	(80,0-96,6)
Sokolow-Lyon voltagem (≥ 30 mm)	23,7	92,1	20,8	92,6	21	93,6
	(19,5-28,4)	(90,1-93,6)	(17,1-25,1)	(90,4-94,3)	(11,0-36,3)	(82,8-97,8)
Sokolow-Lyon voltagem (≥ 35 mm)	14,7	97,1	12	97,1	15,7	97,8
	(11,3-18,8)	(95,9-98,0)	(9,2-15,6)	(95,6-98,1)	(7,4-30,4)	(88,8-99,6)
Cornell Voltagem duração (≥ 2440 mm.ms)	20,5	96,1	20,1	95,3	21	91,4
	(16,6-25,0)	(94,6-97,1)	(16,4-24,3)	(93,5-96,6)	(11,0-36,3)	(80,0-96,6)
Gubner-Ungerleider (≥ 25 mV)	18,5	97,2	16	97	15,7	93,6
	(14,7-22,9)	(96,0-98,1)	(12,8-20,0)	(95,4-98,0)	(7,4-30,4)	(82,8-97,8)
RaVL (≥ 11 mm)	11,8	96,6	12,3	95,8	15,7	93,6
	(8,8-15,6)	(95,2-97,6)	(9,4-15,9)	(94,1-97,1)	(7,4-30,4)	(82,8-97,8)
V₆/V₅ (>1)	15,3	88,1	14	90	13,1	87,2
	(11,9-19,4)	(86,9-90,1)	(11,0-17,8)	(87,6-92,0)	(5,7-27,3)	(74,8-94,0)
RaVL x duração	8,9	98,2	11,8	97,5	7,8	97,8
	(6,3-12,4)	(97,2-98,9)	(9,0-15,3)	(96,1-98,4)	(2,7-20,8)	(88,8-99,6)

HVE: hipertrofia ventricular esquerda. Nota: Os valores de sensibilidade e especificidade são expressos com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), com a utilização do método estatístico de McNemar.

I) a Sen foi de 20,2% e a Esp de 96,6%, resultados distintos dos relatados. Consideramos que as duas casuísticas são diferentes; os pacientes da amostra de Peguro- Lo Presti eram formados com paciente mais graves e alta prevalência de HVE (60%). Evidentemente que, em uma população com indivíduos mais graves, os testes diagnósticos tendem a ter maior Sen.

Na nossa casuística, a porcentagem de HVE nos grupos muito idoso, idoso e jovem foram respectivamente 44,7%, 36,0% e 27,1%. O critério de Narita, que considera a somatória da R em D₁ com a amplitude da onda S em V_{4r}, apresentou boa Sen nos jovens e idosos (39,6% e 38,1%), respectivamente; entretanto, nos muito idosos a Sen foi de apenas 26,3%. Os critérios de Romhilt-Estes, Cornell voltagem e duração e Sokolow-Lyon ≥ 35 mm, apresentaram Sen muito semelhante

nas três faixas de idade estudadas, com valores relativamente baixos que variaram entre 16,1 e 21%. Embora recomendados por diversas diretrizes de hipertensão arterial, esses critérios tiveram desempenho inferior.^{26,33} Os demais critérios avaliados em nossa coorte não apresentaram resultados satisfatórios em relação à Sen, que variou de 8,9 a 18,5%.

Os índices eletrocardiográficos que tiveram melhor desempenho levaram em conta a amplitude da onda S em V₃ ou V₄ ou maior onda S. Provavelmente isso ocorre pelo fato de a HVE gerar maior projeção vetorial do complexo QRS no plano horizontal de orientação posterior. Na HVE a cavidade cresce posteriormente e para a esquerda, mudando a direção e a magnitude do vetor principal da despolarização. Desta forma nas precordiais V₃ e V₄ haverá um incremento da amplitude da onda S.

Tabela 3 – DOR dos critérios eletrocardiográficos descritores de HVE conforme a faixa etária

Crítérios de HVE	GI (<60 anos)	GII (60-79 anos)	GIII (≥ 80 anos)
Perúgia	5,2 (3,8-7,2)	4,2 (3,1-5,8)	6,8 (2,2-20,9)
(Rmáx + Smáx) produto ≥ 2,8 mm.s	4,1 (3,0-5,5)	3,8 (2,8-5,2)	6,8 (2,0-23,0)
Peguero-Lo Presti	7,3 (4,6-11,3)	6,4 (3,9-10,4)	4,3 (1,3-13,7)
Narita	5,5 (4,0-7,4)	4,3 (3,2-5,8)	3,8 (1,09-13,4)
Romhilt-Estes	5,2 (3,3-8,1)	3,2 (2,1-5,0)	3,9 (0,9-15,9)
Cornell Voltagem: ≥ 28 mm (h); ≥ 20 mm (m)	7,6 (4,7-12,3)	2,0 (1,4-2,8)	2,8 (0,7-10,3)
Sokolow-Lyon voltagem ≥ 30 mm	3,6 (2,5-5,1)	3,3 (2,2-4,7)	3,9 (0,95-15,9)
Sokolow-Lyon voltagem ≥ 35 mm	5,9 (3,6-9,7)	4,6 (2,7-8,0)	8,6 (0,99-75,12)
Cornell Voltagem duração ≥ 2440 mm.ms	6,3 (4,1-9,7)	5,1 (3,3-7,8)	2,8 (0,7-10,3)
Gubner-Ungerleider ≥ 25 mV	8,1 (5,0-13,2)	6,2 (3,7-10,3)	2,7 (0,6-11,8)
RaVL ≥ 11 mm	3,8 (2,3-6,2)	3,2 (2,0-5,2)	1,9 (0,3-12,1)
V ₆ /V ₅ > 1	1,3 (0,9-1,9)	1,4 (1,0-2,1)	1,03 (0,29-3,6)
RaVL.dur QRS > 103 mm.ms	5,5 (3,0-10,3)	5,4 (3,0-9,5)	3,9 (0,39-39,5)

Nota: Dados expressos como a DOR e respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). HVE: hipertrofia ventricular esquerda; DOR: razão de chance diagnóstica (diagnostic odds ratio).

Constatamos que a maioria dos critérios eletrocardiográficos utilizados no diagnóstico da HVE perde Se com o aumento da idade da amostra. Isso, todavia, não ocorreu em relação ao critério de Perúgia e (Rmáx + Smáx) x duração, principalmente no Grupo III. Quando analisamos a DOR, que avalia a eficácia de uma mensuração independente da influência da prevalência e permite estimar a eficácia global do parâmetro, observamos que o critério de Perúgia e (Rmáx + Smáx) x duração apresentaram os maiores valores: DOR = 6,8. Dessa forma, nos Grupos I e II, a melhor Sen (39,6 e 38,1%) foi observada para o critério de Narita, que também apresentou alta Esp (89,3% e 87,5%). Todavia, para os pacientes muito idosos (Grupo III), os melhores desempenhos para o diagnóstico da HVE ocorreram com os critérios de Perúgia, e (Rmáx + Smáx) x duração, com Sen de 44,7% e 39,4%; e Esp de 89,3% e 91,3%, respectivamente. O critério de Sokolow-Lyon, amplamente utilizado em diversos estudos, e talvez o mais conhecido pelo médico devido à simplicidade de análise, mostrou baixa Se em todas as faixas etárias.

Nosso estudo mostrou que na idade avançada existe perda de desempenho de vários critérios para diagnóstico de HVE, justamente para esta população de alto risco cardiovascular. Assim, a principal contribuição de nossas observações foi o de detectar dois critérios eletrocardiográficos que se revelaram superiores na detecção da HVE em hipertensos muito idosos. Ainda, em muitas regiões e locais de atendimento não há a pronta disponibilidade para a realização de métodos diagnósticos por imagem, como o ECO. Dessa forma, o ECG no diagnóstico da HVE, utilizando-se dos critérios com melhor desempenho, pode ser ferramenta útil, de fácil acesso, não oneroso, de prática interpretação, e aplicável, sobretudo nas faixas etárias dos mais idosos.

Limitações do estudo

A exclusão de doença arterial coronária neste estudo foi realizada pela história, por exames de imagem específicos, ou

pela presença de ondas q patológicas no eletrocardiograma. Menor número de pacientes no grupo muito idosos em comparação com os jovens.

Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que, em hipertensos muito idosos, os critérios eletrocardiográficos de Perúgia e [(Rmáx + Smáx) x duração] apresentaram os melhores desempenhos diagnósticos para a presença de HVE.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Povoa FF, Povoa R, Miranda RD, Fonseca FAH; Obtenção de dados: Povoa FF, Povoa R, Fonseca FAH; Análise e interpretação dos dados: Povoa FF, Bianco HT, Amodeo C, Povoa R, Bombig MTN, Fonseca FAH; Análise estatística: Luna Filho B, Bianco HT; Redação do manuscrito: Povoa FF, Bianco HT, Povoa R, Fischer SM, Izar MCO, Fonseca FAH; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Povoa FF, Luna Filho B, Bianco HT, Amodeo C, Povoa R, Bombig MTN, Izar MCO, 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

Este artigo é parte de tese de doutorado de Fernando Focaccia Povoa pela Universidade Federal de São Paulo.

Referências

- Xie L, Wang Z. Correlation between echocardiographic left ventricular mass index and electrocardiographic variables used in left ventricular hypertrophy criteria in Chinese hypertensive patients. *Hellenic J Cardiol*. 2010; 51: 391-401.
- Iribarren C, Round AD, Lu M, et al. Cohort study of ECG left ventricular hypertrophy trajectories: ethnic disparities, associations with cardiovascular outcomes, and clinical utility. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(10): e004954.
- Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004; 292: 2343-9.
- Levy D, Lalib SB, Anderson KM. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. Framingham Heart Study. *Circulation*. 1990; 81: 815-20.
- Rautaharju PM, Zhou SH, Calhoun HP. Ethnic differences in ECG amplitudes in North American white, black, and Hispanic men and women. Effect of obesity and age. *J Electrocardiol*. 1994; 27 Suppl:20-31.
- Casale PN, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(3):572-80.
- Antikainen RL, Peters R, Beckett NS, et al. Left ventricular hypertrophy is a predictor of cardiovascular events in elderly hypertensive patients: hypertension in the very elderly trial. *J Hypertens*. 2016;34(11):2280-6.
- Chen R, Bai K, Lu F, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and mortality in an oldest-old hypertensive Chinese population. *Clin Interv Aging*. 2019 Sep 17;14:1657-62.
- Knappe MFL, Espírito Santo ACG, Leal MCC, Marques APO. Envelhecimento bem-sucedido em idosos longevos: uma revisão integrativa. *Geriatr Gerontol Aging*. 2015, 9(2):66-70.
- Mazzaro CL, Costa FA, Bombig MTN et al. Massa ventricular e critérios eletrocardiográficos de hipertrofia: avaliação de um novo escore. *Arq Bras Cardiol*. 2008 ;90(4):227-3.
- Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J*. 1949; 37(2):161-86.
- Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation*. 1987;75(3):565-72.
- Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):417-23.
- Romhilt DW, Estes EH. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 1968;75(6):752-58.
- Surawicz B, Knilans TK. (editors). Chou's electrocardiography in clinical practice: adult and pediatric. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001.
- Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1994;74(7):714-9.
- Peguero JC, Lo Presti S, Perez J. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1694-70.
- Narita M, Yamada M, Tsuchida M. Novel Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in the Japanese General Population. *Int Heart J* 2019; 60(3):679-87.
- Gubner R, Ungerleider HE. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy: factors determining the evolution of the electrocardiographic patterns in hypertrophy and bundle branch block. *Arch Intern Med*. 1943;72(2):196-209.
- Molloy T, Okin P, Devereux R, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1180-6.
- Koito H, Spodick DH. Accuracy of the RV6: RV5 voltage ratio for increased left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 1988;62(13):985-7.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;27(8):727-54.
- Glas AS, Lijmer JG, Prins MH. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56:1129-35.
- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Edu Psych Meas*. 1960;20:37.
- Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2148-55.
- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(Supl.3):1-83.
- Conrady AO, Rudomanov OG, Zaharov DV. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy and remodeling patterns in hypertensive patients: the St. Petersburg study. *Blood Press*. 2004;13(2):101-9.
- Nordin S, Dancy L, Moon JC, Sado DM. Clinical applications of multiparametric CMR in left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34(4):577-85.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57(6):450-8.
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-37.
- Rautaharju PM, Zhou SH, Calhoun HP. Ethnic differences in electrocardiographic amplitudes in North American White, Black and Hispanic men and women: The effect of obesity and age. *J Electrocardiol* 1994, 27(Suppl 1):20-31.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(19):e127-e248.



Diagnóstico Eletrocardiográfico da Hipertrofia Ventricular Esquerda

Electrocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy

Claudio Leinig Pereira da Cunha¹ 

Universidade Federal do Paraná - Cardiologia,¹ Curitiba, PR – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Desempenho do Eletrocardiograma no Diagnóstico da Hipertrofia Ventricular Esquerda em Hipertensos Idosos e Muito Idosos

A Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) é definida como um aumento da massa do ventrículo esquerdo (VE), que pode ser secundária a um aumento da espessura das paredes (HVE concêntrica), aumento do tamanho da cavidade (HVE excêntrica) ou ambos. A apresentação do VE hipertrofiado depende principalmente da doença subjacente, sendo a HVE concêntrica resultante na maioria dos casos da sobrecarga de pressão no VE (hipertensão arterial ou estenose aórtica), enquanto a HVE excêntrica depende principalmente das sobrecargas de volume no VE (insuficiências mitral e aórtica) e cardiomiopatias dilatadas. Outras causas de HVE incluem os defeitos do septo ventricular, cardiomiopatia hipertrófica e alterações fisiológicas associadas ao treinamento atlético.¹

A presença de HVE é clinicamente importante por estar associada com aumento da incidência de insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares, insuficiência vascular periférica, dilatação da aorta, eventos cerebrovasculares e morte súbita ou após infarto do miocárdio.²

A HVE pode ser diagnosticada pelo eletrocardiograma (ECG) ou pelo ecocardiograma, sendo este o procedimento de escolha por ter sensibilidade muito maior que o ECG.³ O ECG é uma ferramenta útil, mas imperfeita na detecção da HVE; sua utilidade se deve principalmente ao baixo custo e sua disponibilidade universal, sendo realizado rotineiramente nas avaliações cardiológicas. O ecocardiograma tem um custo maior, mas não exagerado, e também tem estado amplamente disponível. Ainda, para avaliação da massa ventricular são empregadas as técnicas mais acessíveis do método. Em poucas situações a ressonância magnética cardíaca pode ser necessária, só quando as condições técnicas inviabilizem a avaliação ecocardiográfica.⁴

O cálculo da massa ventricular esquerda pela ecocardiografia pode ser feito por diferentes técnicas – unidimensional, bidimensional ou tridimensional, mas sempre com o objetivo de quantificar o miocárdio daquela câmara, baseado em fundamentos comuns e, portanto, com resultados semelhantes. Os padrões de normalidade são preconizados pelas associações internacionais de

ecocardiografia (ASE, EACI)⁵ e endossados pela maioria dos autores.⁶ Desta forma se observa na ecocardiografia uma uniformidade dos resultados da HVE, baseados em poucos parâmetros estudados.^{5,6}

Na eletrocardiografia a situação é oposta. Já em 1969, Romhilt et al.⁷ descreviam 33 critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico de HVE, e todos se mostravam com baixa sensibilidade.⁷ No correr dos anos, alguns critérios se solidificaram como os mais empregados na prática clínica para o diagnóstico da HVE no ECG, mas ainda não há consenso nesta seleção. Em artigo recente, Wang et al.,⁸ estudaram o desempenho de sete critérios do ECG em pacientes chineses com HVE no ecocardiograma. Encontraram uma sensibilidade de 15%-31,9% e especificidade de 91,6%-99,2% na amostra global, com melhor sensibilidade na HVE concêntrica. Os melhores descritores de HVE nesta pesquisa⁸ foram os critérios de Sokolow-Lyon voltagem, Cornell voltagem, Cornell produto e R aVL voltagem.

Povoa et al.,⁹ em publicação nesta revista, estudaram 13 critérios eletrocardiográficos de HVE em 2458 pacientes hipertensos submetidos a ecocardiograma, classificados pela faixa etária e submetidos a rigorosa análise estatística. Entre os pacientes com idade ≥ 80 anos tiveram melhor desempenho os critérios de Perugia (sensibilidade 44,7%, especificidade 89,3% e DOR - *diagnostic odds ratio*: 6,8) e (Rmax + Smax) x duração (sensibilidade 39,4%, especificidade 91,3%, DOR 6,8). Nos pacientes com idade < 80 anos, além destes índices citados, o critério de Narita, descrito em 2019,¹⁰ também teve um bom desempenho. Nesta pesquisa, tradicionais índices tiveram sensibilidade diagnóstica inferior: Sokolow-Lyon voltagem > 35 mm com 12%-15,7% nas diferentes faixas etárias e Cornell voltagem com 17,3%-21% de sensibilidade.⁹

Entendemos, em conclusão, que o eletrocardiograma continua sendo importante ferramenta na prática cardiológica diária, bastante valioso quando indica HVE, mas com sensibilidade diagnóstica ainda modesta, apesar das novas pesquisas nesta área.

Palavras-chave

Hipertrofia Ventricular Esquerda; Diagnóstico por Imagem; Eletrocardiografia/métodos; Ecocardiografia/métodos; Cardiomiopatia Hipertrófica; Disfunção do Ventrículo Esquerdo.

Correspondência: Claudio Leinig Pereira da Cunha •

Rua Olavo Bilac, 181. CEP 80440-040, Curitiba, PR – Brasil
E-mail: cpcunha@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210868>

Referências

1. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1989;110(2):101-7.
2. Eskerud I, Gerds E, Larsen TH, Lonnebakken MT. Left ventricular hypertrophy contributes to myocardial ischemia in non-obstructive coronary artery disease (the MicroCAD study). *Int J Cardiol.* 2019;286:1-6.
3. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(7):1829-35.
4. Devereux RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation.* 1990;81(3):144-6.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(1):1-39.
6. Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL, et al. Posicionamento sobre indicações da ecocardiografia em adultos – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):135-81.
7. Romhilt DW, Bove KE, Norris RJ, Conyers E, Conradi S, Rowlands DT, et al. A critical appraisal of the electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1969; 40(2):185-95.
8. Wang D, XU JZ, Zhang W, Chen Y, Li J, An Y, et al. Performance of electrocardiographic criteria for echocardiographically diagnosed left ventricular hypertrophy in Chinese hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2020; 33(9):831-6.
9. Póvoa FF, Luna-Filho B, Bianco HT, Amodeo C, Póvoa R, Bombig MTN. Desempenho do Eletrocardiograma no diagnóstico da hipertrofia ventricular esquerda em hipertensos idosos e muito idosos. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(5):924-931.
10. Narita M, Yamada M, Tsuchima M, Kudo N, Kato T, Yokono Y. Novel electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in the Japanese general population. *Int Heart J.* 2019; 60(3):679-87.



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

Determinantes da Capacidade Funcional em Pacientes com Doença de Chagas

Determinants of Functional Capacity in Patients with Chagas Disease

Whesley Tanor Silva,¹ Henrique Silveira Costa,¹ Pedro Henrique Scheidt Figueiredo,¹ Márcia Maria Oliveira Lima,¹ Vanessa Pereira Lima,¹ Fábio Silva Martins da Costa,² Matheus Ribeiro Ávila,¹ Vanessa Amaral Mendonça,¹ Ana Cristina Rodrigues Lacerda,¹ Maria Carmo Pereira Nunes,² Manoel Otávio Costa Rocha²

Laboratório de Reabilitação Cardiovascular, Escola de Fisioterapia, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM),¹ Diamantina, MG - Brasil

Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),² Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamento: A doença de Chagas leva à redução da capacidade funcional. Entretanto, o estágio em que o comprometimento funcional é detectável permanece obscuro.

Objetivos: O presente estudo teve como objetivo comparar a capacidade funcional de pacientes em diferentes estágios da doença de Chagas e de indivíduos saudáveis e verificar os determinantes do consumo de oxigênio de pico (VO₂pico).

Métodos: Em um estudo transversal, foram selecionados 160 indivíduos, 35 saudáveis e 125 com doença de Chagas. No grupo chagásico, 61 (49%) estavam na forma indeterminada da doença, 45 (36%) com cardiomiopatia chagásica (CC) e função cardíaca preservada e 19 (15%) com disfunção cardíaca e CC dilatada. Os dados foram analisados por meio de análise de regressão univariada e multivariada. A significância estatística foi fixada em 5%.

Resultados: Pacientes na forma indeterminada da doença apresentaram capacidade funcional semelhante a indivíduos saudáveis ($p > 0,05$). Pacientes com ChC e função cardíaca preservada apresentaram VO₂pico menor que os pacientes na forma indeterminada ($p < 0,05$), mas apresentaram valores de VO₂pico semelhantes ao ChC dilatado ($p = 0,46$). A idade, sexo masculino, classe funcional da NYHA, pressão arterial diastólica, razão entre a velocidade do fluxo transmitral diastólico precoce e a velocidade anular mitral diastólica precoce, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo foram associados à capacidade funcional. Porém, apenas idade, sexo masculino, FEVE e classe funcional da NYHA permaneceram associados ao VO₂pico no modelo final (R^2 ajustado = 0,60).

Conclusão: Pacientes com CC apresentam menor capacidade funcional do que pacientes na forma indeterminada. FEVE, idade, sexo masculino e classe funcional da NYHA foram determinantes do VO₂pico em pacientes com doença de Chagas.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Teste de Esforço; Insuficiência Cardíaca/complicações; Tromboembolia; Trypanosoma Cruzi.

Abstract

Background: Chagas disease leads to reduced functional capacity. However, the stage at which functional impairment is detectable remains unclear.

Objectives: The present study was addressed to compare the functional capacity of patients at different stages of Chagas disease and healthy individuals and to verify the predictors of peak oxygen uptake (VO₂peak).

Methods: In a cross-sectional study, 160 individuals were selected, 35 healthy and 125 with Chagas disease. In the Chagasic group, 61 (49%) were in the indeterminate form of the disease, 45 (36%) with Chagas cardiomyopathy (ChC) and preserved cardiac function and 19 (15%) with cardiac dysfunction and dilated ChC. The data were analyzed using univariate and multivariate regression analysis. Statistical significance was set at 5%.

Correspondência: Whesley Tanor Silva •

Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000. CEP 39100-000, Alto da Jacuba. Diamantina, MG - Brasil
E-mail: whesleytanor@gmail.com

Artigo recebido em 12/05/2020, revisado em 24/09/2020, aceito em 02/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200462>

Results: Patients in the indeterminate form of disease showed similar functional capacity to healthy individuals ($p > 0.05$). Patients with ChC and preserved cardiac function had lower VO_{2peak} than patients in the indeterminate form ($p < 0.05$), but showed similar VO_{2peak} values than dilated ChC ($p = 0.46$). The age, male sex, NYHA functional class, diastolic blood pressure, ratio of the early diastolic transmitral flow velocity to early diastolic mitral annular velocity, left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic diameter were associated with functional capacity. However, only age, male sex, LVEF and NYHA functional class, remained associated with VO_{2peak} in the final model (adjusted $R^2 = 0.60$).

Conclusion: Patients with ChC had lower functional capacity than patients in the indeterminate form. LVEF, age, male sex and NYHA functional class were determinants with VO_{2peak} in patients with Chagas disease.

Keywords: Chagas Disease; Chagas Cardiomyopathy; Exercise Test/methods/métodos; Heart Failure/complications; Thromboembolism; *Trypanosoma Cruzi*.

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

Introdução

A doença de Chagas, uma infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, continua sendo um problema sério de saúde pública mais de 100 anos após ter sido descoberta.¹ A doença afeta cerca de 6 a 7 milhões de pessoas na América Latina,² com um aumento drástico em áreas não endêmicas, tais como os Estados Unidos e a Europa.^{3,4}

Na fase crônica, a maioria das pessoas mantém-se assintomáticas, embora infectadas, na forma indeterminada da doença. Na forma indeterminada, os indivíduos infectados têm prognóstico semelhante ao de sujeitos saudáveis.⁵ Portanto, os pacientes geralmente são chamados de pacientes assintomáticos ou chagásicos sem cardiopatia aparente.⁶ Achados clínicos na forma indeterminada da doença incluem pequenas alterações eletrocardiográficas tais como incompetência cronotrópica, arritmias ventriculares induzidas por esforço, e alterações segmentares no ecocardiograma, sem alterações na função sistólica do ventrículo esquerdo e sem alterações eletrocardiográficas significativas.⁷ Cerca de 30 a 40% desses pacientes desenvolvem a forma cardíaca.⁵

A forma cardíaca, também chamada de cardiomiopatia chagásica (CCH) é a manifestação clínica mais grave e mais comum, com alterações eletrocardiográficas importantes, piora progressiva da função sistólica com dilatação ventricular. A CCH dilatada, o estágio final da doença cardíaca, pode evoluir com insuficiência cardíaca, tromboembolismo e arritmias malignas.^{8,9}

Fadiga e dispneia são achados clínicos comuns de envolvimento cardíaco⁵ e, consequentemente, é esperada a redução da capacidade funcional e da tolerância ao exercício. Entretanto, não está claro em que estágio o comprometimento funcional pode ser detectado. Alguns autores relataram que a capacidade funcional reduzida somente pode ser detectada em CCH dilatada devido a insuficiência cardíaca. Outros demonstraram que o comprometimento funcional pode ocorrer nos estágios iniciais da cardiopatia,¹⁰ até mesmo antecedendo a disfunção sistólica.

A identificação do estágio é desejável para a estratificação do risco e para a adoção de medidas preventivas eficientes. Portanto, o presente estudo foi conduzido para avaliar a capacidade funcional em vários estágios da doença de Chagas, para comparar a capacidade funcional, bem como as variáveis clínicas, demográficas e ecocardiográficas, em vários estágios da doença e em comparação com sujeitos saudáveis, e para verificar os fatores associados ao VO_{2pico} em pacientes com doença de Chagas.

Métodos

Este estudo transversal foi realizado no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas e em um Laboratório de Reabilitação Cardiovascular no Brasil, entre junho de 2013 e junho de 2018. Todos os pacientes deram o consentimento informado por escrito voluntariamente antes de participar do estudo. A pesquisa foi realizada de acordo com a Declaração de Helsinki¹¹ e foi aprovada pelo comitê de ética institucional.

Desenho do estudo

A amostra incluiu sujeitos saudáveis e pacientes com um amplo espectro de doença de Chagas. Os cálculos de tamanho da amostra post hoc foram realizados utilizando-se o software GPower, versão 3.1. Considerando que 125 sujeitos com doença de Chagas foram avaliados para conveniência, um erro alfa de 5% e 4 preditores, obteve-se um poder estatístico de 95%. Os critérios de inclusão no grupo de doença de Chagas foram a presença de dois ou mais testes sorológicos com resultado positivo para *Trypanosoma cruzi*. A amostra saudável foi composta de sujeitos sem alterações clínicas significativas ou doenças sistêmicas.

O grupo chagásico foi estratificado de acordo com a apresentação clínica (forma indeterminada, CCH com função cardíaca preservada ou CCH dilatada). Pacientes com a forma indeterminada devem apresentar uma ausência de sintomas clínicos significativos que sugerissem o comprometimento funcional devido à doença de Chagas, e um raio X do tórax com uma silhueta cardíaca normal e ECG convencional dentro dos limites de normalidade.¹²

Os critérios de inclusão no grupo de CCH foram achados clínicos, eletrocardiográficos ou ecocardiográficos compatíveis com CCH⁹ e condição clínica estável. Pacientes foram incluídos no grupo de CCH dilatada, quando demonstraram fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) abaixo de 52% (para homens) ou 54% (para mulheres)¹³ e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) acima de 55mm. Os critérios de exclusão de todos os pacientes foram a presença de doença cardíaca ou sistêmica por qualquer outra causa, comorbidades associadas, e a incapacidade de realizar o teste ergométrico.

A população geral do estudo foi submetida a avaliação clínica, ecocardiografia e teste ergométrico máximo. O ecocardiograma foi realizado de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (Sociedade

Artigo Original

Americana de Ecocardiografia).¹³ A FEVE foi obtida pela regra de Simpson modificada. A razão entre a velocidade da onda E do fluxo mitral e da velocidade diastólica e' do anel mitral (Relação E/e') foi calculada. Todos os sujeitos realizaram um teste ergométrico limitado por sintomas em uma esteira (Digistress Pulsar, Micromed, Brasília, Brasil) utilizando o protocolo padrão de Bruce. O pico de consumo de oxigênio (VO₂pico), que foi estimado por uma fórmula específica [VO₂pico (mL/kg/min) = 2,33 (tempo em minutos) + 9,48],¹⁴ foi considerada para a avaliação funcional.

Análise estatística

A distribuição normal dos dados foi analisada utilizando-se o teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão (distribuição normal) ou mediana e faixa interquartil (distribuição não normal), e as variáveis categóricas foram apresentadas como número absoluto e porcentagem.

Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado. Foram verificadas diferenças entre grupos pelo ANOVA de uma via com correções de Bonferroni, ou teste de Kruskal-Wallis com teste de comparações múltiplas de Dunn para análises post hoc, conforme apropriado. Os determinantes do VO₂pico foram verificados por regressão linear univariada e multivariada reversa. As variáveis associadas ao VO₂pico na análise univariada (p<0,1) foram incluídas no modelo multivariado. Na análise de regressão linear, quatro premissas foram adotadas: linearidade, distribuição de resíduos,

homocedasticidade, e a ausência de multicolinearidade. A linearidade das variáveis independentes e resíduos foi verificada por gráficos de dispersão, e a distribuição de resíduos foi analisada pelo histograma. A homocedasticidade foi verificada pelo gráfico de dispersão e caracterizada pela distribuição equânime de resíduos na linha de regressão. A ausência de multicolinearidade foi definida como valores de fator de inflação de variância (VIF) abaixo de 10,0. Além disso, a autocorrelação das variáveis foi verificada pelo teste de Durbin-Watson, e valores entre 1,5 e 2,5 demonstram que não existe autocorrelação nos dados. A significância estatística foi definida em 5%. Os dados foram analisados com o software SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

Um total de 160 indivíduos foram selecionados e avaliados: 35 (22%) indivíduos saudáveis, 61 (38%) pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada, 45 (28%) com CCH e função cardíaca preservada, e 19 (12%) com CCH dilatada. Características demográficas, clínicas, ecocardiográficas e funcionais da amostra são apresentadas na Tabela 1, estratificadas por apresentação clínica.

Diferenças entre sujeitos saudáveis e pacientes com formas clínicas diferentes da doença de Chagas

Na comparação entre indivíduos saudáveis e pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada, não

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas, ecocardiográficas e funcionais da amostra avaliada, estratificadas por apresentação clínica (n=160)

Variáveis	Indivíduos saudáveis (n=35)	Pacientes com doença de Chagas			p-valor*
		Forma indeterminada (n=61)	CCH e função cardíaca preservada (n=45)	CCH dilatada (n=19)	
Idade (anos)	47,0 (36,7-52,0)	43,5 (38,0-51,0)	52,0 (43,7-61,5) ^{a,b}	52,5 (45,7-58,2) ^{a,b}	<0,001
Sexo masculino (%)	21 (60)	28 (46)	16 (35) ^a	12 (63) ^c	0,083
IMC (kg/m ²)	25,9 (23,8-29,4)	25,9 (23,6-29,3)	26,8 (23,5-29,4)	25,6 (22,2-30,9)	0,875
Classe funcional NYHA					0,035
I	35 (100)	61 (100)	32 (71)	5 (26)	
II	0	0	13 (29)	6 (32)	
III	0	0	0	8 (42)	
PAS (mmHg)	127,3±14,7	120,0±12,7	118,7±19,8 ^a	102,3±17,0 ^{a,b,c}	<0,001
PAD (mmHg)	86,3±8,5	84,1±7,5	74,2±9,8 ^{a,b}	66,5±7,9 ^{a,b,c}	<0,001
FC (bpm)	69,4±7,7	72,2±11,3	71,6±18,9	64,8±11,3	0,255
Relação E/e'	5,1 (4,3 – 6,4)	5,7 (4,4 – 7,2)	8,5 (6,7 – 11,4) ^{a,b}	9,7 (6,8 – 12,3) ^{a,b}	<0,001
FEVE (%)	70,0±5,4	68,1±5,1	64,9±7,1 ^a	38,8±7,9 ^{a,b,c}	<0,001
DDFVE (mm)	47,2±5,5	48,6±4,2	48,7±4,9	62,9±10,6 ^{a,b,c}	<0,001

Dados apresentados como média e desvio padrão (distribuição normal), mediana e faixa interquartil (distribuição não normal), ou número absoluto e porcentagem (variáveis categóricas). IMC: índice de massa corporal; NYHA: classe funcional da New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; Relação E/e': razão entre a velocidade da onda E do fluxo mitral e da velocidade diastólica e' do anel mitral. *p-valor da comparação entre os quatro grupos por ANOVA de uma via. a, b, c representam um p-valor <0,05 verificado por análises post hoc de Bonferroni em comparação a: a: sujeitos saudáveis; b: pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada; c: cardiomiopatia chagásica com função cardíaca preservada.

houve diferença significativa em nenhuma das variáveis. Em contraste, pacientes com CCH e função cardíaca preservada eram predominantemente do sexo feminino ($p=0,025$), mais velhos, com classe funcional NYHA pior, valores mais baixos de pressão arterial diastólica e sistólica, capacidade funcional mais baixa, relação E/e' mais alta, e FEVE mais baixa ($p<0,001$ para todos), em comparação a indivíduos saudáveis.

Pacientes com CCH dilatada eram mais velhos, com classe funcional NYHA pior, valores mais baixos de pressão arterial diastólica e sistólica, capacidade funcional mais baixa, relação E/e' mais alta, FEVE mais baixa, e DDFVE mais alto ($p<0,001$ para todos), em comparação a indivíduos saudáveis.

Diferenças demográficas, clínicas, ecocardiográficas e funcionais entre as formas clínicas da doença de Chagas

Pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada eram mais jovens, apresentaram classe funcional NYHA melhor, pressão arterial diastólica mais alta, e relação E/e' mais alta ($p<0,001$ para todos) quando comparado a CCH e função cardíaca preservada. Além disso, pacientes na forma indeterminada eram mais jovens, apresentaram classe funcional NYHA melhor, pressão arterial diastólica mais alta, relação E/e' mais alta, FEVE mais alta e DDFVE mais baixo ($p<0,001$ para todos) quando comparado a pacientes com CCH dilatada.

Por último, pacientes com CCH e função cardíaca preservada são predominantemente do sexo feminino ($p=0,040$) quando comparado a CCH dilatada, bem como com classe funcional da NYHA, valores mais altos de pressão arterial diastólica e sistólica, FEVE mais alta e DDFVE mais baixo ($p<0,001$ para todos).

Diferenças entre sujeitos saudáveis e pacientes com doença de Chagas, e entre as formas clínicas da doença de Chagas

Os resultados da avaliação de capacidade funcional são apresentados na Figura 1. Na população geral do estudo, houve diferenças significativas entre os grupos ($p<0,001$). Pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas tinham VO₂pico semelhante aos dos sujeitos saudáveis. Pacientes com CCH e função cardíaca preservada apresentaram uma redução significativa da capacidade funcional em relação aos participantes saudáveis e os pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada ($p<0,001$ para ambos), com médias de diferenças de 15,7 mL.kg.min (IC 95% 10,5 – 20,8) e 16,1 mL.kg.min (IC 95% 11,6 – 20,6), respectivamente. Por último, pacientes com CCH dilatada tiveram VO₂pico mais baixo em comparação a sujeitos saudáveis e pacientes na forma indeterminada ($p<0,001$ para ambos), com médias de diferenças de 20,0 mL.kg.min (IC 95% 13,3 – 26,6) e 20,3 mL.kg.min (IC 95% 14,2 – 26,5), respectivamente. Não houve diferenças de VO₂pico entre pacientes com CCH dilatada e com CCH e função cardíaca preservada ($p=0,467$).

Determinantes do VO₂pico em pacientes com doença de Chagas

Na análise univariada, idade, sexo masculino, classe funcional da NYHA, pressão arterial diastólica, relação E/e', FEVE e DDFVE foram associados ao VO₂pico. Entretanto, no modelo multivariado final, apenas idade, sexo masculino, classe funcional da NYHA e FEVE se mantiveram como determinantes do VO₂pico, com R² padronizado de 0,60 (Tabela 2).

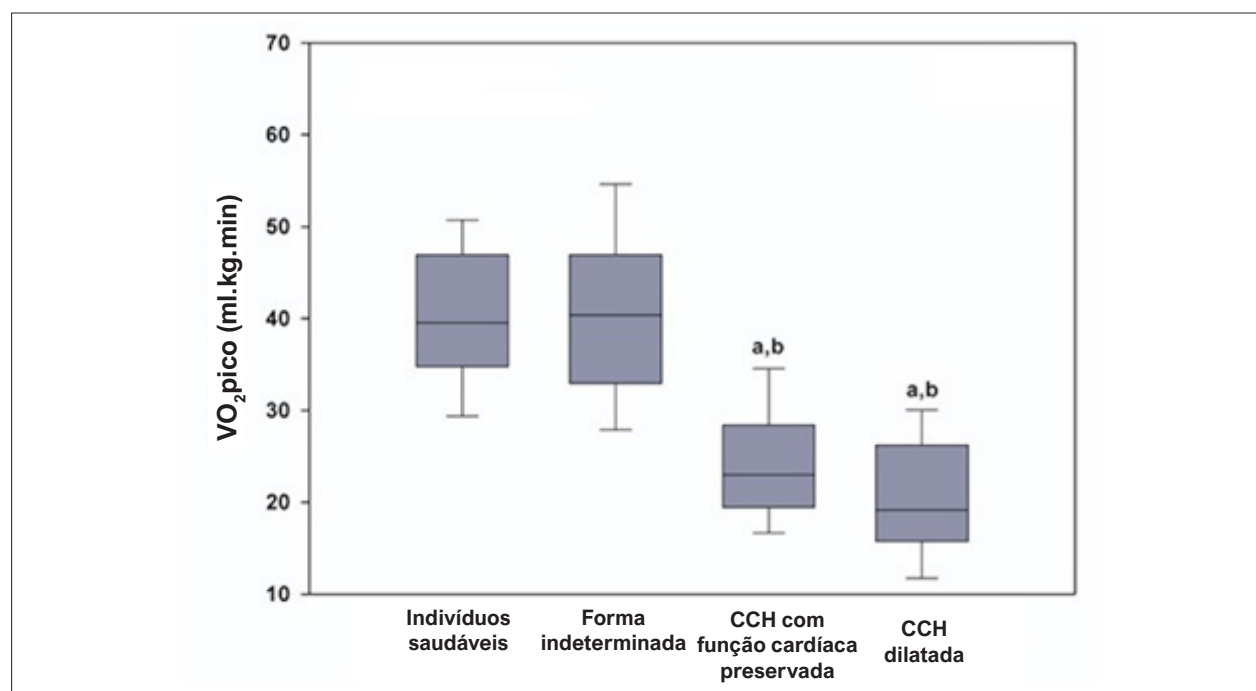


Figura 1 – Pico de consumo de oxigênio (VO₂pico) em indivíduos saudáveis e em pacientes com doença de Chagas com formas clínicas diferentes. *: $p<0,001$ comparado a indivíduos saudáveis; *: $p<0,001$ comparado a indivíduos com a forma indeterminada de doença de Chagas.

Artigo Original

Na análise visual das premissas de regressão linear, a linearidade das variáveis independentes, a distribuição normal e a homocedasticidade dos resíduos foram verificados. O teste de Durbin-Watson demonstrou a ausência da autocorrelação nos dados ($d = 1,6$). Além disso, os valores de VIF destacam a ausência de multicolinearidade (Tabela 2).

Discussão

Pacientes com doença de Chagas geralmente evoluem com fadiga progressiva e dispneia, e a intolerância ao exercício é um achado clínico comum nessa população.¹⁵ Entretanto, o estágio da doença em que o comprometimento funcional é detectável ainda não está claro. Os principais achados do presente estudo foram: (1) Pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada tinham capacidade funcional semelhante à dos sujeitos saudáveis; (2) o VO₂pico em pacientes com CCH era significativamente mais baixo do que em pacientes com a forma indeterminada, e (3) o FEVE, juntamente com idade, sexo masculino e classe funcional da NYHA, explicam 60% das variações da capacidade funcional. O presente estudo sugere que, mesmo sem danos miocárdicos significativos, pacientes com CCH e função cardíaca preservada têm comprometimento funcional. Esses achados são úteis para o entendimento do impacto da doença na capacidade funcional e estratificação de risco do paciente, e demonstram a importância da avaliação funcional periódica nessa população, como também ajudam na identificação de pacientes que precisam de treinamento de esforço supervisionado.

Pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas são reconhecidamente assintomáticos e têm um bom prognóstico de médio prazo. Entretanto, estudos demonstram

que exames mais precisos, tais como testes de esforço, são capazes de detectar alterações nessa população, em comparação a sujeitos saudáveis.¹⁶ Costa et al.¹⁷ relataram a prevalência mais alta de arritmias ventriculares induzidas por esforço e disfunção vagal por arritmias sinusais respiratórias em pacientes indeterminados em comparação a sujeitos saudáveis. Entretanto, os autores não identificaram diferenças na capacidade funcional ($p > 0,05$). Durante os testes ergométricos, Rocha et al.¹⁸ demonstraram um aumento na prevalência de arritmias ventriculares induzidas por exercício e incompetência cronotrópica em pacientes com doença de Chagas sem doença cardíaca em comparação a sujeitos saudáveis, sem diferença na capacidade funcional ($p > 0,05$). Da mesma forma, o presente estudo não identificou diferenças na capacidade funcional entre os dois grupos. Acredita-se que alterações subclínicas possam estar presentes em pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas, porém, sem alterações na capacidade ergométrica.

Por outro lado, pacientes com a forma cardíaca da doença, tanto com função cardíaca preservada quanto com disfunção ventricular, apresentaram redução da função sistólica, função diastólica, e capacidade funcional em relação a pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas e a indivíduos saudáveis. Vários estudos não conseguiram determinar o estágio da doença em que o comprometimento funcional é detectável. Um estudo anterior demonstrou que a redução da capacidade funcional ocorre nos estágios iniciais da doença cardíaca.¹⁰ Outros estudos demonstraram que o comprometimento funcional é detectável em pacientes com doença de Chagas apenas na presença de cardiomiopatia avançada.¹⁹ Recentemente, uma revisão sistemática com meta-análise¹⁵ relatou que o comprometimento funcional

Tabela 2 – Fatores associados ao VO₂pico nas análises univariada e multivariada da população Chagásica (n=125)

Variáveis	Análise univariada				Análise multivariada*			Estatísticas de colinearidade (valores VIF)
	Coefficiente B	IC 95%	r	p-valor	Coefficiente B	IC 95%	p-valor	
Constante	-	-	-	-	29,5	13,5 a 46,4	<0,001	
Idade (anos)	-0,6	-0,8 a -0,5	0,5	<0,001	-0,2	-0,5 a -0,2	0,038	1,13
Sexo masculino	10,9	7,5 a 14,3	0,5	<0,001	9,6	6,3 a 13,4	<0,001	1,18
IMC (kg/m ²)	-0,3	-0,7 a -0,1	0,1	0,209	-	-	-	
Classe NYHA	-11,8	-14,9 a -8,6	0,5	<0,001	-4,2	-8,3 a -0,1	0,041	1,92
PAS (mmHg)	0,1	-0,1 a 0,1	0,1	0,352	-	-	-	
PAD (mmHg)	0,4	0,2 a 0,5	0,3	<0,001	-	-	-	
FC (bpm)	-0,1	-0,1 a 0,1	0,1	0,982	-	-	-	
Relação E/e'	-0,5	-1,5 a 0,7	0,3	<0,001	-	-	-	
FEVE (%)	0,5	0,3 a 0,6	0,5	<0,001	0,3	0,2 a 0,5	<0,001	1,99
DDFVE (mm)	-0,4	-0,6 a -0,1	0,2	0,003				

r: coeficiente de correlação; VE: ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corporal; NYHA: classe funcional da New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; Relação E/e': relação entre velocidade diastólica precoce de fluxo de transmissão e velocidade diastólica precoce do anel mitral; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; VIF: fator de inflação de variância. *O valor R² para o modelo multivariado final foi de 0,60.

ocorre na CCH, mesmo em pacientes com função ventricular preservada. Entretanto, essa análise incluiu poucos estudos e os resultados devem ser interpretados com cautela. Poucos estudos incluíram as principais formas de doença de Chagas em um único manuscrito. Nossos resultados são consistentes com os da análise sistemática, demonstrando que pacientes com CCH e função cardíaca preservada tinham valores de VO2pico e FEVE mais baixos do que os apresentados por indivíduos saudáveis e pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada, até mesmo com valores dentro de limites normais. A CCH dilatada apresentou VO2pico mais baixo que indivíduos saudáveis e todas as outras formas de doença de Chagas.

Além disso, os resultados deste estudo apresentaram uma redução na função diastólica em pacientes com CCH e função cardíaca preservada, em comparação com os grupos de forma indeterminada e com indivíduos saudáveis, o que poderia levar a uma redução do VO2pico. Na verdade, a relação E/e' foi associada ao VO2pico em análise univariada. Entretanto, ela não foi mantida no modelo multivariado final. Portanto, parece que a função diastólica, embora reduzida no grupo com CCH e função cardíaca preservada, não é um determinante de capacidade funcional em pacientes com doença de Chagas.

O presente estudo também demonstrou os fatores associados à capacidade funcional em pacientes com doença de Chagas. A FEVE é um determinante de capacidade funcional, e, juntamente com idade, sexo masculino e classe funcional da NYHA, explica 60% das variações de VO2pico. Idade e sexo são preditores bem estabelecidos de capacidade funcional na população geral. Há uma relação inversamente proporcional entre idade e capacidade ergométrica, assim como as mulheres tendem a ter um VO2pico mais baixo do que os homens.²⁰⁻²² Na verdade, a massa muscular e a força podem ser reduzidas em 30% a 50% entre os 30 e os 80 anos, pela perda de fibra muscular e atrofia da fibra muscular tipo II.^{23,24} Em relação ao sexo, as mulheres têm câmaras ventriculares esquerdas menores e volumes sistólicos mais baixos,²⁵ enchimento diastólico mais baixo,²⁶ maior prevalência de obesidade²⁵ e menor massa magra do que os homens,²⁷ o que poderia explicar a menor capacidade ergométrica.

Vários estudos não conseguiram demonstrar uma relação entre FEVE e capacidade funcional,^{28,29} relatando que outros fatores, tais como função ventricular direita e átrio esquerdo, são mais relacionados a exercício que à FEVE. Entretanto, outro estudo encontrou diferenças significativas em pacientes com CCH e FEVE preservada e disfunção ventricular,³⁰ já que tanto o VO2pico quanto a FEVE tendem a diminuir com o avanço da doença. Acredita-se que a redução da FEVE leva à má perfusão da musculatura esquelética durante o exercício,³¹ causando fadiga e dispneia, e contribuindo para a intolerância ao exercício. Entretanto, são necessários estudos mais detalhados para confirmar a hipótese.

O presente estudo tem limitações e pontos fortes. Uma limitação do estudo foi a realização do teste de esforço utilizando-se os testes ergométricos máximos, sem gasometria. Estabeleceu-se que a avaliação indireta do VO2pico está correlacionado à medição direta,³² enquanto outros autores relataram uma discrepância considerável entre os valores

de VO2pico estimados e avaliados.³³ Apesar dos resultados conflitantes, deve-se destacar que áreas endêmicas da doença de Chagas geralmente têm poucos recursos tecnológicos e, de acordo com uma revisão sistemática recente, 77% dos estudos com objetivo de verificar a capacidade funcional na população utilizaram a medição indireta do VO2pico sem gasometria. Portanto, acredita-se que o uso do VO2pico estimado para a avaliação funcional é uma limitação, mas não invalida os resultados, especialmente considerando-se o contexto da doença de Chagas. Além disso, a amostra foi composta por pacientes monitorados em um ambulatório de referência no tratamento de doenças parasitárias, que são avaliados regularmente e estão em tratamento otimizado. Apesar da importância dos achados dessa população negligenciada, os resultados podem não refletir a capacidade funcional de todos os pacientes com doença de Chagas, especialmente os que estão em área endêmica. Além disso, a análise intra e interobservador na avaliação da capacidade funcional não foi verificada. Entretanto, todos os testes foram realizados por apenas dois cardiologistas experientes, certificados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, o que possivelmente reduziu o viés e pode não ter alterado os resultados da avaliação funcional. Por último, o presente estudo incluiu apenas um parâmetro de função diastólica (relação E/e'), e é necessário verificar se outras variáveis de função diastólica estão associadas à capacidade funcional dessa população. Como ponto forte, o presente estudo foi o primeiro a demonstrar a FEVE como um determinante de capacidade funcional. Além disso, a redução significativa de VO2pico em pacientes com CCH, comparada com a de pacientes com a forma indeterminada da doença, sugere que pacientes com CCH, independentemente da função cardíaca, devem passar por treinamento ergométrico supervisionado para evitar o comprometimento funcional grave.

Conclusão

Pacientes com CCH, mesmo com função ventricular preservada, tinham menor capacidade funcional que pacientes com a forma indeterminada. Em pacientes com doença de Chagas, FEVE, idade, sexo masculino e classe funcional da NYHA são determinantes da capacidade funcional.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Costa HS, Figueiredo PHS, Lima MMO, Mendonça VA, Rocha MOC; Obtenção de dados: Silva WT, Costa HS, Ávila MR, Lacerda ACR; Análise e interpretação dos dados: Figueiredo PHS, Lima MMO, Lima VP, Nunes MCP; Análise estatística: Costa FSM, Lacerda ACR, Nunes MCP, Rocha MOC; Redação do manuscrito: Ávila MR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva WT, Costa HS, Lima VP, Mendonça VA, Nunes MCP, Rocha MOC.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) sob o número de protocolo CAAE

Artigo Original

16379719.5.0000.5108. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Potencial conflito de 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. Chagas C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1909;1:159-218.
2. World Health Organization (WHO). [Cited in 2020 Jul12] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/> tle Geneva2017 [Available in: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>
3. Requena-Mendez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DA, et al. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(2):e0003540.
4. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):22-7.
5. Botoni FA, Ribeiro AL, Marinho CC, Lima MM, Nunes Mdo C, Rocha MO. Treatment of Chagas cardiomyopathy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:849504.
6. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(10):576-89.
7. Ianni Barbara Maria, Arteaga Edmundo, Frimm Clovis de Carvalho, Barretto Antonio Carlos Pereira, Mady Charles. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq. Bras. Cardiol*. 2001; 77 (1): 59-62.
8. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(4):727-43.
9. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverria LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209.
10. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VM, de Carvalho Frimm C. Maximal functional capacity in patients with Chagas' cardiomyopathy without congestive heart failure. *J Card Fail*. 2000;6(3):220-4.
11. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14.
12. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):434-42.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
14. ACSM. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Exercise Prescription. 7 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006.
15. Costa HS, Lima MMO, Costa F, Chaves AT, Nunes MCP, Figueiredo PHS, et al. Reduced functional capacity in patients with Chagas disease: a systematic review with meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(4):421-6.
16. Ribeiro ALP, Rocha MOdC. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998;31:301-14.
17. Costa HS, Nunes MC, Souza AC, Lima MM, Carneiro RB, Sousa GR, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and vagal dysfunction in Chagas disease patients with no apparent cardiac involvement. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(2):175-80.
18. Rocha AL, Lombardi F, da Costa Rocha MO, Barros MV, Val Barros Vda C, Reis AM, et al. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11(1):3-11.
19. Oliveira FPD, Pedrosa RC, Giannella-Neto A. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2000;75:490-8.
20. Astrand I. Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1960;49(169):1-92.
21. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1973;85(4):546-62.
22. Palau P, Dominguez E, Nunez J. Sex differences on peak oxygen uptake in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019.
23. Daley MJ, Spinks WL. Exercise, mobility and aging. *Sports Med*. 2000;29(1):1-12.
24. Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci*. 1988;84(2-3):275-94.
25. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(2):198-205.
26. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005;112(15):2254-62.
27. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ*. 2012;3(1):13.
28. Lima MM, Nunes MC, Rocha MO, Beloti FR, Alencar MC, Ribeiro AL. Left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with Chagas cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2010;27(5):519-24.
29. Nunes Mdo C, Beloti FR, Lima MM, Barbosa MM, Pinto Filho MM, de Barros MV, et al. Functional capacity and right ventricular function in patients with Chagas heart disease. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(7):590-5.
30. Costa HS, Lima MM, de Sousa GR, de Souza AC, Alencar MC, Nunes MC, et al. Functional capacity and risk stratification by the Six-minute Walk Test in Chagas heart disease: comparison with Cardiopulmonary Exercise Testing. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):661-3.
31. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(5):366-84.

-
32. Swain DP, Parrott JA, Bennett AR, Branch JD, Dowling EA. Validation of a new method for estimating VO₂max based on VO₂ reserve. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(8):1421-6.
33. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 95(5 Suppl 1): 1-26.



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

Importância Diagnóstica e Prognóstica da Capacidade Funcional nas Diversas Formas Evolutivas da Doença De Chagas

Diagnostic and Prognostic Importance of Functional Capacity in the Different Evolutionary Forms of Chagas Disease

João Marcos Barbosa-Ferreira,^{1,2} Charles Mady,¹ Fábio Fernandes¹ 

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

Universidade do Estado do Amazonas,², Manaus, AM – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Determinantes da Capacidade Funcional em Pacientes com Doença de Chagas

O estudo publicado por Silva et al.,¹ nesta edição nos traz uma reflexão importante sobre a evolução das diversas formas da doença de Chagas (DC), ao demonstrar que os pacientes com a forma indeterminada (FI) possuem capacidade funcional, medida através do consumo de oxigênio de pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), semelhante a indivíduos saudáveis sem DC. Por outro lado, pacientes com cardiopatia chagásica sem disfunção ventricular apresentaram capacidade funcional semelhante aos pacientes com disfunção ventricular.¹

A FI da DC vem sendo estudada sob diversos aspectos há vários anos. Alguns estudos em pacientes assintomáticos e que se incluem na definição da FI por não apresentarem alterações eletrocardiográficas e na radiografia de tórax, demonstraram alterações incipientes em exames complementares que podem sugerir a possibilidade de evolução para as formas mais graves de DC ao longo dos anos. Avaliações feitas através da ecocardiografia apresentaram alterações em variáveis como Doppler tecidual e estudo da deformidade miocárdica através do *strain* bidimensional.^{2,3} Já houve demonstração também de alterações do sistema nervoso autônomo, principalmente no ramo parassimpático, que podem ser potenciais vias de piora no estágio clínico da doença no decorrer dos anos.^{4,5} Estudos feitos com ressonância magnética demonstraram presença de fibrose miocárdica em 12% de pacientes com a FI da doença.⁶ No entanto, apesar dessas pequenas alterações, a evolução a longo prazo desses pacientes tem se mostrado favorável e semelhante à de indivíduos saudáveis sem DC. Ianni et al.,⁷ estudaram pacientes com a FI com base nos achados do eletrocardiograma (ECG) por 8 anos e concluíram que a FI da DC representa uma condição benigna com prognóstico favorável em longo prazo.⁷ No entanto, em um pequeno grupo de pacientes pode haver evolução para cardiopatia chagásica crônica (CCC) ou doença do aparelho digestivo em cerca de 10 a 20 anos após a infecção aguda. Sabino

et al.,⁸ em um estudo de coorte retrospectivo de 10 anos, sugeriram uma taxa de progressão para cardiomiopatia de 1,85% ao ano em pacientes com a FI da doença.⁸ Portanto, são necessários estudos que identifiquem marcadores que possam prever a possibilidade desta evolução e a avaliação da capacidade funcional destes pacientes é importante neste aspecto.

A presença de alterações eletrocardiográficas sugestivas de comprometimento cardíaco, características da DC, em um indivíduo sintomático ou assintomático, caracteriza a forma cardíaca crônica da DC. Este grupo de pacientes pode se apresentar apenas com o ECG alterado, porém sem sintomas ou presença de disfunção ventricular ou apresentar-se com sintomas de insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda de grau até importante. Estudos com ressonância magnética demonstraram presença de até 94% de fibrose miocárdica em pacientes com ECG alterado, mesmo sem disfunção ventricular.⁶ Estes achados sugerem que este grupo de pacientes, deve ter um acompanhamento clínico rigoroso e a avaliação da capacidade funcional também se enquadra neste espectro.

Por outro lado, pacientes com CCC e grave disfunção ventricular representam um grupo de pacientes que têm um prognóstico pior do que outras etiologias de miocardiopatias. Mady et al.,⁹ demonstraram que a capacidade funcional, assim como a fração de ejeção, é um importante preditor de sobrevida neste grupo de pacientes.⁹ Além disto, o treinamento físico e a reabilitação cardíaca são importantes componentes de melhora clínica destes pacientes e o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ é também importante nesta monitorização.¹⁰

Todos estes aspectos sugerem que o estudo da DC necessita abordar cada vez mais temas que busquem preditores de sua evolução tão variável de indivíduo para indivíduo e o estudo da capacidade funcional é importante neste contexto.

Palavras-chave

Doença de Chagas, Exercício, Cardiopatia Chagásica, Teste de Esforço/métodos, Insuficiência Cardíaca/complicações, Tromboembolia, Trypanosoma Cruzi

Correspondência: Fábio Fernandes •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210808>

Referências

1. Silva WT, Costa HS, Figueiredo PH, Oliveira MM, Lima VP, Costa FS, Ávila MR et al. Determinantes da Capacidade Funcional em Pacientes com Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(5):934-941.
2. Cianciulli TF, Saccheri MC, Papantoniou A, Méndez RJ, Gagliardi JA, Prado NG et al. Use of tissue doppler imaging for the early detection of myocardial dysfunction in patients with the indeterminate form of Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20190457.
3. Cianciulli TF, Albarracín GA, Napoli Llobera M, Prado NG, Saccheri MC, et al. Speckle tracking echocardiography in the indeterminate form of Chagas disease. *Echocardiography.* 2021;38(1):39-46.
4. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EI, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J.* 2001;141(2):260-5.
5. Molina RBG, Matsubara BB, Hueb JC, Zanati SG, Meira DA, Cassolato JL, et al. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2006; 113:188-193.
6. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015; 17:97.
7. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Barretto ACO, Mady C. Chagas' heart disease: Evolutive evaluation of eletrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(1): 59-62.
8. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten years incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic Trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. *Circulation.* 2013;127(10):1105-45.
9. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Belloti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90(6):3098-102.
10. Improtá-Caria AC, Aras-Junior R. Treinamento com Exercício Físico e Doença de Chagas: Função Potencial dos MicroRNAs. *Arq Bras Cardiol.* 117(1):132-41.



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

Mortalidade por Insuficiência Cardíaca e Desenvolvimento Socioeconômico no Brasil, 1980 a 2018

Mortality Due to Heart Failure and Socioeconomic Development in Brazil between 1980 and 2018

Sonia Carvalho Santos,¹ Paolo Blanco Villela,¹ Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹

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

Resumo

Fundamento: Estudos sobre mortalidade por Insuficiência Cardíaca (IC) no Brasil e Regiões Geográficas (RG) são escassos.

Objetivo: Analisar a evolução temporal das taxas de mortalidade por IC por sexo e faixa etária no Brasil, RG e Unidades da Federação (UF), de 1980 a 2018, e associações com o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM).

Métodos: Estudo de séries temporais dos óbitos por IC, por sexo e faixas etárias, no Brasil, RG e UF, de 1980 a 2018. Os óbitos e a população foram retirados do DATASUS para estimar taxas de mortalidade por 100.000 habitantes, brutas e padronizadas (método direto, população brasileira do ano 2000). Foram calculadas médias móveis de três anos das taxas padronizadas. Os IDHM das UF de 1991 e 2010 foram obtidos do Atlas Brasil. Empregou-se o coeficiente de correlação de Pearson, com 5% de significância.

Resultados: A mortalidade por IC diminuiu no Brasil a partir de 2008, atingindo ao final de 2018 patamar semelhante nas RG e UF, sendo maior nos homens durante quase todos os períodos e faixas etárias, exceto naqueles acima de 60 anos, a partir de 1995, na região Sul. Observou-se relação inversa entre o IDHM e a redução das taxas de mortalidade (0,73).

Conclusão: Houve redução das taxas de mortalidade por IC no Brasil progressivamente de 2008 até 2018, com patamares semelhantes em 2018 nas RG e UF, com maiores taxas no sexo masculino. Essas reduções parecem relacionadas com o IDHM em 2010, mais do que o aumento percentual ao longo do tempo.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Indicadores de Desenvolvimento; Registros de Mortalidade.

Abstract

Background: Studies on mortality from heart failure (HF) in Brazil and in the country's Geographic Regions (GRs) are scarce.

Objective: To analyze the temporal progression of HF mortality rates by sex and age group in Brazil and its GRs and Federative Units (FUs) from 1980 to 2018, and the associations between mortality rates at each FU and the Municipal Human Development Index (MHDI).

Methods: Time series analysis of deaths due to HF categorized by sex and age groups in Brazil and Brazilian GRs and FUs from 1980 to 2018. Death and population data were obtained from the DATASUS for estimation of crude and standardized mortality rates per 100,000 inhabitants (direct method, Brazilian population in the year 2000). We calculated the 3-year moving averages of the standardized rates. The MHDI of the FUs in 1991 and 2010 were obtained from Atlas Brasil and were correlated with mortality rates using Pearson's correlation at a 5% significance level.

Results: Mortality due to HF decreased in Brazil after 2008, reaching a similar level at the end of 2018 in the GRs and FUs, and was higher in men during almost all periods and age groups, except for those over the age of 60 years after 1995 in the South region. There was an inverse relationship between MHDI and reduction in mortality rates (0.73).

Conclusion: There was a progressive reduction in mortality rates due to HF in Brazil from 2008 to 2018, with similar levels in 2018 in the GRs and FUs and higher rates in men. These reductions appear to be related more to the 2010 MHDI than the percentage increase over time.

Keywords: Heart Failure; Development Indicators; Mortality Registries.

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

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – 8º. Andar – Sala 6, UFRJ. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil

E-mail: glauciam@cardiol.br, glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 13/08/2020, revisado em 03/11/2020, aceito em 02/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200902>

Introdução

A mortalidade anual por Doenças Cardiovasculares (DCV) é maior do que por qualquer outra causa, fazendo desta a primeira causa de óbitos no mundo. Estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram de DCV em 2016, representando 31% de todas as mortes globais e mais de três quartos das mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda.¹ Dentre as DCV a insuficiência cardíaca (IC) destaca-se pela elevada e crescente morbidade e mortalidade.²

Dados do *Global Burden of Disease* (GBD) não disponibilizam estimativas de mortalidade por IC por considerá-la a via final comum de várias doenças, caracterizando-a como *garbage code* (i.e, um código inespecífico, incompleto e que não identifica claramente a causa básica do óbito),³ e redistribuindo as mortes pelas condições que foram responsáveis por sua ocorrência. No Brasil, segundo o GBD, a prevalência e a taxa padronizada por IC, por 100 mil habitantes, em 1990 e 2017, foi de 670.194,8 ($II_{95}=589952,6; 753.672,6$) e 818,1 ($II_{95}=718,1; 922,8$), 1.686.320,1 ($II_{95}=1.478.563,8; 1.890.537,3$) e 777,2 ($II_{95}=680,0; 874,80$), respectivamente, com redução percentual de -5% ($II_{95}=-7,1; -3$) na taxa de prevalência padronizada ao longo de 27 anos.³

Os estudos sobre mortalidade por IC no Brasil, com dados do Sistema de Informação de Mortalidade em Regiões Geográficas (RG) e Unidades da Federação (UF) com diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico são escassos. Estudo realizado entre os anos de 2004 e 2011, considerando-se as causas básicas de morte, observou que a mortalidade proporcional por IC aumentou com a idade, e as maiores porcentagens foram notadas entre as mulheres idosas, no Brasil e RG.⁴ Os autores fizeram associação com a doença isquêmica do coração como causa mais frequente para a ocorrência e desenvolvimento de IC, e discutiram as diferenças regionais como consequência, entre outras, das condições socioeconômicas e estruturas de atenção à saúde.⁵ Recente estudo realizado no estado da Paraíba, estado com menor desenvolvimento socioeconômico, entre 2008 e 2015, reportou que a mortalidade por IC em números absolutos apresentou um declínio não significativo de 2008 a 2015 ($R = -0,513$), o mesmo acontecendo no Brasil ($R = -0,412$), sem diferença estatisticamente significativa quanto ao gênero e faixas etárias.⁶ No entanto, as relações da IC com os indicadores sociais e econômicos no Brasil foram pouco exploradas na literatura até o momento.

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), que pretende representar saúde, educação e renda, na tentativa de medir vida longa e saudável, acesso ao conhecimento e padrão de vida, parece ser um bom indicador socioeconômico para avaliação dessas relações complexas entre os determinantes sociais e DCV. Desde 2009, é composto pela expectativa de vida ao nascer, por anos médios de estudo da população adulta e anos esperados de estudo para as crianças (taxa de matrícula escolar), e pela renda *per capita*.⁷

Esse estudo pretende analisar a evolução temporal das taxas de mortalidade por IC de acordo com sexo e faixa etária no Brasil, nas RG e nas UF ao longo dos últimos 39 anos, e as associações com o IDH, índice escolhido para comparar o desenvolvimento socioeconômico entre as UF.

Materiais e Métodos

Trata-se de estudo ecológico e descritivo de séries históricas de registro de óbitos por Insuficiência Cardíaca (IC) ocorridos no Brasil, entre 1980 e 2018, em todas as faixas etárias e em ambos os sexos.

As informações sobre a causa básica de óbito foram retiradas do *site* do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde.⁸ Após o *download* da base dados, os arquivos originais em formato CSV foram convertidos em formato XLS através do programa Microsoft Excel,⁹ o mesmo utilizado para análise de dados e construção de gráficos e tabelas. Para identificar os óbitos cuja causa básica foram IC, utilizou-se as categorias 428 da CID-9¹⁰ para os óbitos ocorridos entre 1980 e 1995, e I50 da CID-10¹¹ para os óbitos ocorridos a partir de 1996.

As informações sobre a população residente foram também retiradas do *site* do DATASUS,⁸ que por sua vez considerou os dados censitários do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 1980, 1991, 2000 e 2010, projeções intercensitárias até 2012, e projeções populacionais de 2013 em diante.

Foram estimadas as taxas de mortalidade anuais, nas UF, por 100.000 habitantes, brutas e padronizadas pelo método direto,¹² utilizando-se como padrão a estrutura etária da população brasileira do ano 2000. Para cada UF foram calculadas as médias móveis das taxas padronizadas a cada três anos, desconsiderando-se os dois anos iniciais da série (1980 e 1981 para todas as UF; 1989 e 1990 para Tocantins), até 2018. As UF foram agrupadas nas cinco RG do país (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste). Ressalta-se que a partir de 1989, a região Norte passou a computar os dados de Tocantins, UF criada em 1988.

Foram estimadas as taxas brutas de mortalidade por região geográfica, em três faixas etárias (até 29 anos, 30-59 anos, 60 anos ou mais), em sete períodos de cinco anos e em um período de quatro anos (2015 a 2018), com posterior cálculo da razão das taxas para os sexos masculino/feminino.

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de cada UF correspondente aos anos de 1991 e 2010 foram obtidos do *site* Atlas Brasil.¹³ As informações são resultado da adaptação do cálculo do IDH global do país para os níveis municipal e estadual, realizados pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD - Brasil), pelo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e pela Fundação João Pinheiro, criando assim o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), cuja interpretação é a mesma do IDH global, porém em níveis municipal e estadual. A seguir, calculou-se a variação percentual do IDHM de cada UF entre 1991 e 2010, e a sua correlação com a variação percentual das taxas de mortalidade padronizadas nas respectivas UF entre 1990 e 2018 empregando-se o coeficiente de correlação de Pearson, para o qual foi adotado nível de significância inferior a 0,05. Ressalta-se que, neste caso, foi escolhido o ano de 1990 para início da série temporal para que todas as UF pudessem ser avaliadas com o mesmo intervalo de tempo, considerando a criação de Tocantins em 1988. Procedeu-se também a realização da correlação do IDHM de 2010 com

a variação percentual das taxas de mortalidade padronizadas nas respectivas UF entre 1990 e 2018, dado disponibilizado com a atual metodologia de cálculo.

Resultados

Entre 1980 e 2018 foram encontrados 1.185.120 óbitos, sendo 49,3% (584.155) no sexo masculino. Quanto a distribuição por RG, 48.533 ocorreram na Região Norte, 245.898 na Região Nordeste, 602.105 na Região Sudeste, 218.496 na Região Sul e 70.088 na Região Centro-Oeste. Os dados completos empregados para o estudo estão disponibilizados nos anexos 1, 2, 3 e 4.

A Figura 1 apresenta as médias móveis de três anos das taxas de mortalidade padronizadas por idade, por 100.000 habitantes, em cada UF agrupadas nas cinco regiões geográficas (Figuras 1A a 1E) e o total nacional (Figura 1F), no período entre 1982 e 2018. Na região Norte, à exceção de Rondônia e Acre, que apresentaram aumento das médias na primeira e segunda décadas de observação, respectivamente, todas as demais UF apresentaram declínio progressivo e, a partir de 2008, as médias foram semelhantes em todas as UF com pequenas oscilações até 2018 (Figura 1A). Tocantins, por ter sido criado em 1988, apresentou dados a partir de 1989 e neste caso, o início do cálculo das médias móveis ocorreu a partir de 1991 (Figura 1A). Na região Nordeste (Figura 1B), Alagoas apresentou as maiores médias no início do período e, apesar da tendência de declínio, mostrou elevações entre 1998 e 2008, comportamento semelhante ao do Piauí. Seguindo a mesma tendência da Região Norte, a partir de 2008, as médias de todas as UF da Região Nordeste foram semelhantes entre si, apresentando a mesma tendência evolutiva nos último 10 anos de observação.

As UF da região Sudeste (Figura 1C), apesar de mostrarem médias elevadas no início do período, apresentaram queda progressiva ao longo dos anos, em especial no Espírito Santo, onde a partir de 2010 se destacou por apresentar as médias mais baixas da região, em caráter estável e sustentado. As UF da região Sul (Figura 1D), assim como observado na região Sudeste, apresentaram médias elevadas no início do período de observação e, à exceção do Paraná que apresentou elevação durante toda a década de 90, todas as UF apresentaram queda progressiva, atingindo valores semelhantes aos da região Sudeste no período final de observação. A Figura 1E mostra importantes oscilações nas UF da região Centro-Oeste ao longo das três primeiras décadas, assumindo tendência a linearidade apenas nos últimos 10 anos de observação. Assim como visto nas regiões em separado, a tendência nacional no período (Figura 1F) é de queda. Partindo-se de valores intermediários no início da série, ocorreram pequenas oscilações, sobretudo na década de 1990, com posterior tendência a linearidade a partir do início dos anos 2000.

A Tabela 1 apresenta a razão das taxas de mortalidade entre os sexos masculino e feminino nas cinco regiões geográficas, em períodos de cinco anos, em três faixas etárias. As taxas no sexo masculino foram maiores durante quase todos os períodos e faixas etárias observadas, atingindo as

maiores proporções na faixa etária entre 30-59 anos em todas as regiões geográficas. As taxas de mortalidade no sexo feminino foram superiores (razão <1) apenas na faixa etária até 29 anos em breves períodos nas regiões Norte e Nordeste, e na faixa etária acima de 60 anos, a partir de 1995, na região Sul (Tabela 1).

O coeficiente de correlação de Pearson entre a variação das taxas de mortalidade entre 1990 e 2018 e a variação do IDHM entre 1991 e 2010 de cada UF foi 0,73 (correlação forte) com $p=0,00001$, e a Figura 2A apresenta as UF em gráfico de dispersão, enquanto a Figura 2B demonstra a correção das taxas de mortalidade e o IDHM de 2010, com valor de 0,72. Como já observado na Figura 1 em relação as médias móveis em período mais prolongado, todas as UF apresentaram redução e, portanto, variação negativa nas taxas de mortalidade, quando comparados os anos de 1990 e 2018 (Figura 2A, eixo y). Por outro lado, todas as UF apresentaram aumento e, portanto, variação positiva nos IDHM entre 1991 e 2010 (Figura 2A, eixo x). Pode-se notar na Figura 2A, as UF que apresentaram as maiores reduções nas taxas de mortalidade foram as que apresentaram os menores aumentos no IDHM. Ao contrário, as UF que apresentaram as menores reduções nas taxas de mortalidade foram as que apresentaram os maiores aumentos no IDHM. A Figura 2B demonstra a relação inversa entre o IDHM 2010 e as variações percentuais das taxas de mortalidade. A Tabela 2 apresenta os IDHM de 2010, e as variações do IDHM entre 1991 e 2010 de cada UF.

Discussão

A IC afeta aproximadamente 26 milhões de pessoas em todo o mundo, esses dados tendem a aumentar com o envelhecimento populacional, com a alta prevalência de fatores de risco cardiovascular, com a sobrevivência dos pacientes a eventos coronarianos agudos e com melhorias terapêuticas da IC.¹⁴ Nos Estados Unidos da América, estima-se que até 2030, mais de 8 milhões de pessoas terão a doença, com números crescentes devido ao envelhecimento populacional.¹⁵

A mortalidade por IC diminuiu no Brasil ao longo dos 29 anos estudados, apresentando tendência de redução progressiva a partir de 2008, atingindo ao final de 2018 patamar semelhante nas RG e UF (Figura 1). Essa tendência foi semelhante a observada em estudo com 5.823 pacientes seguidos por um ano em diferentes regiões do mundo, e que apontou mortalidade proporcional de 9% na América do Sul. Os autores observaram mortalidade elevada na África (34%) e na Índia (23%), intermediária no Sudeste Asiático (15%), e menor na China e no Oriente Médio (7%), que persistiram apesar do ajuste por múltiplas variáveis clínicas, terapêutica medicamentosa, e fatores socioeconômicos. Os autores formularam a hipótese de que a qualidade, o acesso, e a infraestrutura dos serviços de saúde, bem como fatores genéticos e ambientais estariam envolvidos nesse complexo fenômeno.¹⁶

Outro aspecto importante é que a idade média dos pacientes com IC era uma década menor nos países de baixa-média renda quando comparado com os de alta renda,¹⁷ o que pode estar relacionado com o retardo no

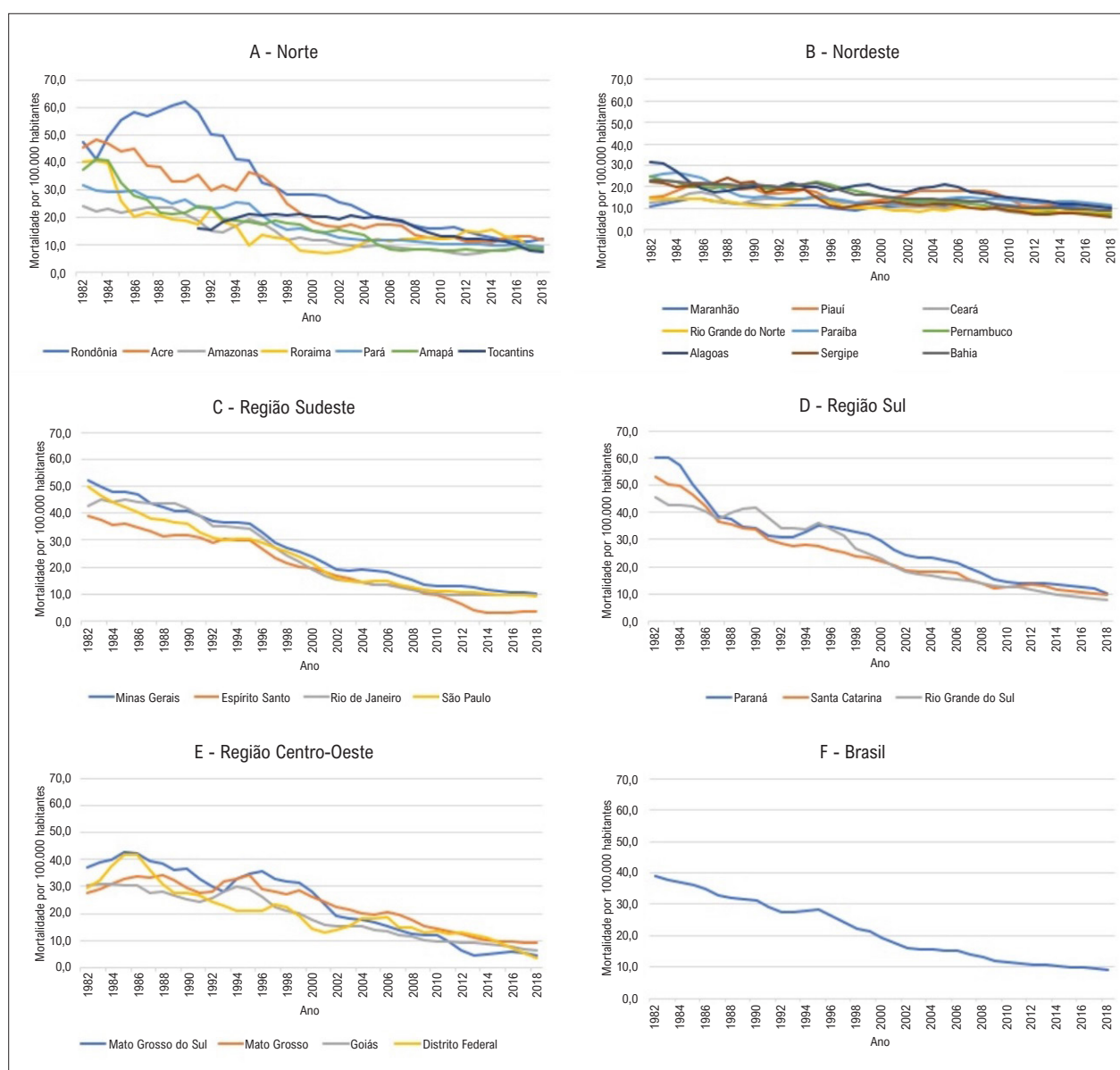
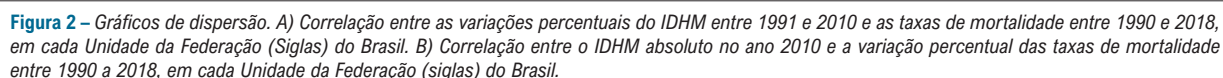


Figura 1 – Médias móveis de três anos das taxas de mortalidade padronizadas por idade, por 100.000 habitantes, em cada Unidade da Federação agrupadas nas cinco Regiões Geográficas (Figuras 1A- Norte, 1B- Nordeste, 1C- Sudeste, 1D Sul, 1E- Centro-Oeste) e o total nacional (1F).

diagnóstico e tratamento, que acarretaria pior prognóstico para os pacientes menos favorecidos e que se somaria a baixa expectativa de vida nesses países.^{14,18} Em coorte de 4 milhões de indivíduos representativa da população do Reino Unido, oriunda da *Clinical Practice Research Datalink (CPRD)*, observou-se que indivíduos desfavorecidos do ponto de vista socioeconômico foram mais propensos a desenvolver IC do que os indivíduos ricos (razão de taxa de incidência 1:61, IC_{95%} 1,58-1,64), e o fizeram mais cedo na vida (diferença ajustada -3,51 anos, IC_{95%} 3,77-3,25), com mais comorbidades, apesar de mais jovens. Também notaram que de 2002 a 2014, o gradiente socioeconômico da idade na primeira apresentação com IC aumentou.¹⁹

As taxas de mortalidade por IC no sexo masculino foram maiores durante quase todos os períodos e faixas etárias observadas, exceto na faixa etária acima de 60 anos, a partir de 1995, na região Sul (Tabela 1), provavelmente relacionada com a etiologia isquêmica da IC, exceto nas idades mais avançadas, o que pode estar associado com a maior longevidade das mulheres, conforme observado em metanálise que reuniu cerca de 240 mil pacientes com IC aguda e crônica.¹⁷ Outro estudo com 88.416 pacientes com a base de dados *Clinical Practice Research Datalink (CPRD)* do Reino Unido, observou que os riscos de desfechos adversos foram maiores nos mais velhos, nos homens, nos com privação socioeconômica e naqueles cujo diagnóstico de IC

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



Estudos prévios mostraram que em países onde o IDH é baixo, os pacientes apresentam IC em idade mais jovem

948 Arq Bras Cardiol. 2021; 117(5):944-951

Tabela 2 – Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) por Unidade da Federação e sua variação percentual entre 1991 e 2010

Unidade da Federação	IDHM 2010	Δ% 1991-2010
Rondônia	0,690	69,5
Acre	0,663	64,9
Amazonas	0,674	56,7
Roraima	0,707	54,0
Pará	0,646	56,4
Amapá	0,708	50,0
Tocantins	0,699	89,4
Maranhão	0,639	79,0
Piauí	0,646	78,5
Ceará	0,682	68,4
Rio Grande do Norte	0,684	59,8
Paraíba	0,658	72,3
Pernambuco	0,673	53,0
Alagoas	0,631	70,5
Sergipe	0,665	63,0
Bahia	0,660	71,0
Minas Gerais	0,731	52,9
Espírito Santo	0,740	46,5
Rio de Janeiro	0,761	32,8
São Paulo	0,783	35,5
Paraná	0,749	47,7
Santa Catarina	0,774	42,5
Rio Grande do Sul	0,746	37,6
Mato Grosso do Sul	0,729	49,4
Mato Grosso	0,725	61,5
Goiás	0,735	50,9
Distrito Federal	0,824	33,8

Δ% 1991-2010 = Variação percentual entre 1991 e 2010

Observou-se tendência inversa entre a variação da taxa de mortalidade das UF entre 1990 e 2018, e a variação do respectivo IDHM entre 1991 e 2010. Assim, embora as UF que apresentaram as maiores reduções nas taxas de mortalidade tenham apresentado os menores incrementos no IDHM (Figura 2A - RJ, DF, SP, RS, SC, ES), todas atingiram IDHM igual ou superior a 0,7 em 2010 (Tabela 2). Ao contrário, observou-se que nenhuma das UF com os maiores incrementos no IDHM (Figura 2A - TO, MA, PI, PB, AL, BA) apresentou IDHM maior que 0,7 em 2010 (Figura 2B). Este fato sugere que em relação a mortalidade por IC, mais importante que o grau de incremento do IDHM é o nível final que ele alcança. Estudo que avaliou 1802 pacientes

do Reino Unido com IC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, empregando um Índice Múltiplo de Privação Socioeconômica, observou que mortalidade por todas as causas e a mortalidade por causas não cardíacas, ajustada pela idade, foram associadas com alto risco de privação socioeconômica, mas não com a mortalidade por causas cardiovasculares. Esse excesso de risco foi atribuído ao excesso de mortalidade não cardíaca e hospitalizações e não pode ser associado com a falta de medicação para IC baseada em evidências. Os autores sugerem que intervenções socioeconômicas precisam ser implementadas para reduzir os riscos pessoais e a carga econômica da doença em pacientes com IC e baixo nível de *status* socioeconômico.²⁴

No presente estudo não foram avaliadas as causas múltiplas de óbito, somente as causas básicas selecionadas a partir das informações registradas nas declarações de óbito. Este fato torna-se uma limitação porque os códigos relacionados a IC, em geral, são descartados após a aplicação das regras de seleção de causa básica da Organização Mundial da Saúde,²⁵ o que pode levar ao subdimensionamento dos óbitos por IC. Entretanto, por serem regras de aplicabilidade mundial, acredita-se que não haja prejuízo quando realizada a comparação de mortes entre diferentes países e/ou regiões.

Outro ponto a ser destacado é que por tratar-se de um estudo que avalia diretamente a causa básica de óbito, a qualidade desta informação depende do adequado preenchimento da declaração de óbito. Erros no preenchimento e incompletude das declarações ocasionados por desconhecimento do declarante²⁶ representam potenciais problemas que podem interferir nas estatísticas oficiais. Entretanto, por ser de caráter sistêmico, possíveis erros afetariam toda as causas de óbito não influenciando apenas nos óbitos por IC.

O IDH por sua vez, apesar de incluir dados relacionados a renda, escolaridade e expectativa de vida, representa apenas uma visão parcial do *status* socioeconômico de determinado país ou região, não sendo possível a avaliação de fenômenos como desigualdade ou qualidade de vida e suas influências na mortalidade por IC. Entretanto, por sua disponibilidade mundial permite comparar, com adequada dimensão, diferentes populações.

A IC representa enorme ônus econômico para a sociedade, sendo a principal causa de hospitalização nos países ocidentais.²⁷ Nos países em desenvolvimento e com muitas desigualdades sociais, com prevalência crescente, especialmente nos mais jovens, e com gastos públicos ineficientes em assistência médica, os efeitos econômicos da IC a longo prazo precisarão ser considerados, principalmente em países continentais como o Brasil.

Poucos dados são conhecidos sobre a epidemiologia da IC, especialmente em países de média-renda como o Brasil, onde acredita-se que a prevalência está aumentando, e reporta-se associação com a doença isquêmica do coração, doença reumática, doença de Chagas e hipertensão, entre outras.²⁸ A redução da mortalidade por IC pode ser consequência dos avanços no tratamento da Doença Isquêmica do Coração (DIC), mas também deve estar relacionada com a evolução do tratamento da própria IC, principalmente após a introdução do bloqueio neuro-humoral.⁴

Esforços devem ser feitos no sentido de ampliar o acesso à assistência à saúde e o controle mais efetivo dos fatores de risco cardiovasculares, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, diabetes, bem como dos determinantes sociais, que contribuem tanto para a mortalidade por DIC quanto por IC. E é neste contexto que pode ter papel importante a ampliação da abrangência do Programa

de Saúde da Família, que além de converter o modelo de cuidado para a atenção básica, aumenta a cobertura do Sistema Nacional de Saúde, reduzindo a proporção de mortes não assistidas, melhorando a qualidade da informação vital no Brasil, e diminuindo as hospitalizações por doenças crônicas como a IC.²⁹ Estudos futuros precisarão ser realizados relacionando a capacidade instalada de recursos de saúde, e as causas múltiplas representadas pelos fatores de risco como contribuintes para o processo complexo da morte, a fim de que possamos direcionar as políticas de saúde pública voltadas para IC no Brasil.

Conclusão

Este estudo avaliou a mortalidade por IC no Brasil ao longo de 39 anos, em cada UF das RG e demonstrou que, apesar de oscilações, todas as UF apresentaram redução das taxas de mortalidade especialmente nos últimos 10 anos de observação. Observou-se que nas faixas etárias entre 30-59 anos houve predomínio dos óbitos no sexo masculino. Houve tendência a relação inversa entre os percentuais de aumento do IDHM e redução das taxas de mortalidade, podendo esta última estar relacionada ao nível absoluto de IDHM alcançado em 2010. Estes achados poderiam, ao menos em parte, se justificar por melhorias no acesso ao sistema de saúde, no tratamento da IC, e nas condições socioeconômicas da população ao longo de quase quatro décadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos SC, Villela PB, Oliveira GMM.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de Mestrado Sonia Carvalho Santos pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2021 Jul 18]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(3):308-439. doi: 10.36660/abc.20200812.
4. Gauri EN, Klein CH, Oliveira GM. Proportional Mortality due to Heart Failure and Ischemic Heart Diseases in the Brazilian Regions from 2004 to 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):230-38. doi: 10.5935/abc.20160119.
5. Gedela M, Khan M, Jonsson O. Heart Failure. *SD Med*. 2015;68(9):403-9.
6. Baena CP, Chowdhury R, Schio NA, Sabbag AE Jr, Guarita-Souza LC, Olandoski M, et al. Ischaemic Heart Disease Deaths in Brazil: Current Trends, Regional Disparities and Future Projections. *Heart*. 2013;99(18):1359-64. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303617.
7. Martínez-García M, Salinas-Ortega M, Estrada-Arriaga I, Hernández-Lemus E, García-Herrera R, Vallejo M. A Systematic Approach to Analyze the Social Determinants of Cardiovascular Disease. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190960. doi: 10.1371/journal.pone.0190960.
8. datasus.gov [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil; 2020 [cited 2021 Jun 18]. Available from: <http://www.datasus.gov.br>.
9. Microsoft Corporation Microsoft Excel. Version 16.39. Redmond: Washington; 2020.
10. Organização Mundial de Saúde. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: Classificação Internacional de Doenças (CID). 9nd ed. São Paulo: EDUSP; 1978.
11. Organização Mundial de Saúde. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: Classificação Internacional de Doenças (CID). 10nd ed. São Paulo: EDUSP; 1995.
12. Costa AJL, Kale PL, Vermelho LL. Indicadores de Saúde. In: Medronho RA et al., editors. *Epidemiologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009. p. 31-82.
13. atlasbrasil.org [Internet]. Brasília: Atlas of Human Development in Brazil; 2020 [cited 2021 Jun 18]. Available from <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/home/>.
14. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure: Lessons Learned from Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.
15. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
16. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A, et al. Global Mortality Variations in Patients With Heart Failure: Results From the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) Prospective Cohort Study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(7):e665-e672. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30196-1.
17. Callender T, Woodward M, Roth G, Farzadfar F, Lemarie JC, Gicquel S, et al. Heart Failure Care in Low- and Middle-income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(8):e1001699. doi: 10.1371/journal.pmed.1001699.
18. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, et al. Age-specific and Sex-specific Mortality in 187 Countries, 1970-2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2071-94. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61719-X.
19. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespiello AP, et al. Temporal Trends and Patterns in Heart Failure Incidence: A Population-based Study of 4 Million Individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
20. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, et al. 20-year Trends in Cause-specific Heart Failure Outcomes by Sex, Socioeconomic Status, and Place of Diagnosis: A Population-based Study. *Lancet Public Health*. 2019;4(8):e406-e420. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30108-2.
21. Hawkins NM, Scholes S, Bajekal M, Love H, O'Flaherty M, Raine R, et al. Community Care in England: Reducing Socioeconomic Inequalities in Heart Failure. *Circulation*. 2012;126(9):1050-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088047.
22. Ramsay SE, Whincup PH, Papacosta O, Morris RW, Lennon LT, Wannamethee SG. Inequalities in Heart Failure in Older Men: Prospective Associations between Socioeconomic Measures and Heart Failure Incidence in a 10-year Follow-up Study. *Eur Heart J*. 2014;35(7):442-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehu449.
23. Schjødt I, Johnsen SP, Strömberg A, Kristensen NR, Løgstrup BB. Socioeconomic Factors and Clinical Outcomes Among Patients With Heart Failure in a Universal Health Care System. *JACC Heart Fail*. 2019;7(9):746-755. doi: 10.1016/j.jchf.2019.06.003.
24. Witte KK, Patel PA, Walker AMN, Schechter CB, Drozd M, Sengupta A, et al. Socioeconomic Deprivation and Mode-specific Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure. *Heart*. 2018;104(12):993-98. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312539.
25. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2021 Jun 18] Available from: http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf.
26. Mendonça FM, Drumond E, Cardoso AM. Problemas no Preenchimento da Declaração de Óbito: Estudo Exploratório. *Ver Bras Est Popul*. 2010;27(2):285-95. doi: 10.1590/S0102-30982010000200004.
27. Dewan P, Rørth R, Jhund PS, Ferreira JP, Zannad F, Shen L, et al. Income Inequality and Outcomes in Heart Failure: A Global Between-Country Analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7(4):336-46. doi: 10.1016/j.jchf.2018.11.005.
28. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342-56. doi: 10.1002/ehfj.1858.
29. Cavalcante DFB, Brizon VSC, Probst LF, Meneghim MC, Pereira AC, Ambrosano GMB. Did the Family Health Strategy Have an Impact on Indicators of Hospitalizations for Stroke and Heart Failure? Longitudinal Study in Brazil: 1998-2013. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198428. doi: 10.1371/journal.pone.0198428.

*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

Indicadores Socioeconômicos e Mortalidade por Insuficiência Cardíaca: Parâmetros Indissociáveis?

Socioeconomic Indicators and Mortality from Heart Failure: Inseparable Parameters?

Helder Jorge de Andrade Gomes^{1,2}  e Carlos Eduardo Lucena Montenegro^{3,4} 

Group of Investigation on Multimorbidity and Mental Health in Aging (GIMMA) - Faculdade de Medicina de Jundiaí,¹ Jundiaí, SP - Brasil

Hospital Samaritano de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

PROCAPE (Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco) - Universidade de Pernambuco,³ Recife, PE - Brasil

Centro Cardiológico Ovídio Montenegro,⁴ Recife, PE - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Mortalidade por Insuficiência Cardíaca e Desenvolvimento Socioeconômico no Brasil, 1980 a 2018

As doenças cardiovasculares (DCV) continuam sendo a principal causa de morte, sendo responsável por aproximadamente um terço dos óbitos no mundo. Em junho de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reforçou sua preocupação com o impacto causado pelas DCV nos países de baixa ou média renda, onde ocorrem mais de três quartos de seus óbitos.¹ Via final comum das cardiopatias, a insuficiência cardíaca (IC) se apresenta como pandemia global fora de controle, com prevalência em crescimento, como consequência de fatores como o envelhecimento da população, maior presença de fatores de risco cardiovasculares, como obesidade, sedentarismo ou diabetes mellitus, mesmo com avanços terapêuticos que reduzem a mortalidade.²

A relação entre piores condições socioeconômicas e maior mortalidade por IC parece ter sido bem estabelecida nos últimos anos em diferentes populações,³⁻⁵ justificada em parte pelo pior acesso a métodos diagnósticos e tratamento farmacológico. Entretanto, esta relação é mais confusa em países de baixa e média renda, onde as variáveis clínicas, demográficas e socioeconômicas explicam pouco sobre a variabilidade entre as taxas de mortalidade em um ano por IC entre regiões da África, Índia, Sudeste Asiático, Oriente Médio, América do Sul e China, conforme observado no *INTER-CHF Prospective Cohort Study*.⁶

Nas últimas décadas, o Brasil apresentou uma queda gradual da desigualdade, medida pelo coeficiente de Gini – principalmente a partir de meados dos anos 90 e atingindo seu mínimo em 2010⁷ –, assim como uma melhora progressiva Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e seu equivalente regionalizado por município (IDHM), cujos valores retratam três dimensões básicas do desenvolvimento humano: longevidade, educação e renda.⁸ Na mesma linha, a publicação de Malta et al.,⁹ trouxe dados recentes que

confirmam que a taxa de mortalidade cardiovascular ajustada também apresentou queda no Brasil nos últimos anos, embora já chamasse atenção uma heterogeneidade entre as Unidades da Federação (UF). Eis que o estudo dessa edição do ABC¹⁰ se propõe a analisar a relação entre a evolução temporal do desenvolvimento humano e as taxas de mortalidade por insuficiência cardíaca nas diferentes regiões geográficas do Brasil, trazendo importantes luzes ao assunto.

De acordo com esse artigo,¹⁰ a redução da mortalidade por IC de fato ocorreu em todas as UF. Porém, embora a redução da mortalidade nos estados onde houve menor incremento do IDHM (RJ, DF, SP, RS, SC e ES) tenha sido maior, todos esses estados já apresentavam alto IDMH (> 0,7). Por outro lado, os autores observam que o IDMH também melhorou em todas as UFs. E os estados que apresentaram os maiores incrementos do IDMH (TO, MA, PI, PB, AL e BA), porém permanecendo com índices inferiores a 0,7, tiveram menores reduções de mortalidade por IC. Esses dados sugerem fortemente, portanto, que para alcançar grandes reduções na taxa de mortalidade por IC, “mais importante que o grau de incremento do IDHM é o nível final que ele alcança” – conforme dito pelos autores.

A mortalidade de uma doença crônica não contagiosa como a insuficiência cardíaca e indicadores socioeconômicos, ao que parece, não são parâmetros tão dissonantes assim. Ao contrário, pode ser que essas duas linhas se encontrem com o passar do tempo, caso haja uma redução das desigualdades e todas as regiões alcancem bons índices de desenvolvimento (IDHM > 0,7). Ou até mesmo essas linhas se afastem ainda mais, caso persista a piora dos indicadores em saúde no país que temos observado nos últimos anos, com aumento da pobreza, cortes em políticas sociais e congelamento dos recursos da saúde produzidos pela Emenda Constitucional no. 95, já citados recentemente.^{9,11} E embora o IDH represente apenas uma visão parcial do status socioeconômico de uma população, não se podendo avaliar diretamente sobre a relação de desigualdade e mortalidade por IC, destacamos que é razoável inferir que variações importantes de IDH entre as regiões permitem conhecer focos de desigualdade no território nacional. Um IDH baixo reflete, na esmagadora maioria das vezes, uma população pobre e com déficit educacional importante, o que leva a maiores dificuldades de se entender, adquirir e aderir a um tratamento médico complexo como o da IC.

O artigo reforça a impressão de que boas condições de vida (socioeconômicas e educacionais) parecem estar

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Insuficiência Cardíaca; Mortalidade; Fatores de Risco; Classe Social; Desenvolvimento Humano.

Correspondência: Carlos Eduardo Lucena Montenegro •

Rua Aviador Severiano Lins, 182. Ap. 2301. CEP 51020-060, Boa Viagem, Recife, PE – Brasil

E-mail: ce_montenegro@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210826>

intrinsecamente ligadas a melhores desfechos cardiovasculares. Sendo o Brasil um país de dimensões continentais e elevados níveis de desigualdade, reconhecer a importância dos mecanismos de avaliação epidemiológica disponíveis no Sistema Único de Saúde (DATASUS, SIM etc.), Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (censo, intercenso e projeções), Programa

das Nações Unidas para o Desenvolvimento (IDH, IDHM etc.), entre outros, passa a ser fundamental para assim poder direcionar políticas socio-sanitárias que orientem a aplicação de evidência científica robusta disponível e atualizada recentemente para diagnóstico, tratamento e prevenção da insuficiência cardíaca e da saúde cardiovascular em geral.^{11,12}

Referências

1. World Health Organization.(WHO). Fact Sheets. Cardiovascular Disease. 2021. [Cited in 2021 Sep 18] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
2. Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes AC, Millett ERC, et al. Temporal Trends and Patterns in Mortality After Incident Heart Failure. A Longitudinal Analysis of 86 000 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2019 Nov; 4(11):1102-11.
3. Andersen J, Gerdts TA, Gislason G, Schou M, Torp-Pedersen C, Hlatky MA, et al. Socioeconomic position and one-year mortality risk among patients with heart failure: A nationwide register-based cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Jan;27(1):79-88.
4. Su A, Al'Aref SJ, Beecy AN, Min JK, Karas MG. Clinical and Socioeconomic Predictors of Heart Failure Readmissions: A Review of Contemporary Literature. *Mayo Clin Proc.* 2019 Jul;94(7):1304-20.
5. Bevan GH, Josephson R, Al-Kindi SG. Socioeconomic Deprivation and Heart Failure Mortality in the United States. *J Card Fail.* 2020 Dec;26(12):1106-7.
6. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2017 Jul;5(7):e665-e672.
7. Da Cruz PB, Teixeira A, Monte-Mor DS. O Efeito da Desigualdade da Distribuição de Renda no Crescimento Econômico. *Rev Bras Economia* 69(2):163-86.
8. Human Development Report 2019 Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas. [Cited in 2021 Sept 18] Available from: <http://hdr.undp.org/sites/default/files/hdr2019.pdf>
9. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM, Ribeiro AL. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(2):152-60.
10. 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):944-951.
11. Malta DC, Duncan BB, Barros MBA, Katikireddi SV, Souza FM, Silva AG, et al. Medidas de austeridade fiscal comprometem metas de controle de doenças não transmissíveis no Brasil. *Ciênc. saúde colet.* 2018; 23(10):3115-22.
12. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de tópicos emergentes da diretriz de insuficiência cardíaca - 2021 *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212.



O Coração de Pacientes Pediátricos com COVID-19: Novos *Insights* a Partir de um Estudo Ecocardiográfico Sistemático em um Hospital Terciário no Brasil

The Heart of Pediatric Patients with COVID-19: New Insights from a Systematic Echocardiographic Study in a Tertiary Hospital in Brazil

Maria de Fátima Rodrigues Diniz,¹ Maira Freire Cardoso,¹ Karen Saori Shiraishi Sawamura,^{1,2,3} Carolina Rocha Brito Menezes,¹ Alessandro Cavalcanti Lianza,^{1,3} Maria Fernanda Badue Pereira,¹ Nadia Litvinov,¹ Juliana Ferreira Ferranti,¹ Silvana Forsait,¹ Andreia Watanabe,¹ Sylvia Costa Lima Farhat,¹ Nadia Emi Aikawa,¹ Lucia Maria Arruda Campos,¹ Artur Figueiredo Delgado,¹ Magda Carneiro-Sampaio,⁴ Werther Brunow de Carvalho,⁵ Clovis Artur Silva,⁵ Gabriela Nunes Leal^{1,2,6}

Universidade de São Paulo Instituto da Criança,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital do Coração,² São Paulo, SP - Brasil

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

Universidade de São Paulo Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Sírio-Libanês,⁶ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A pandemia da COVID-19 representa uma enorme carga para o sistema de saúde do mundo. Apesar de pacientes pediátricos terem sido relativamente poupados em comparação a adultos, estudos recentes mostraram um número crescente de pacientes críticos com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) com disfunção cardiovascular importante. No entanto, pouco se conhece a respeito da relação entre anormalidades cardíacas e biomarcadores inflamatórios e de coagulação.

Objetivos: Investigar anormalidades ecocardiográficas em pacientes pediátricos com COVID-19 admitidos em um hospital terciário.

Métodos: Este foi um estudo longitudinal retrospectivo, baseado na revisão de prontuários médicos e ecocardiogramas de pacientes (0-19 anos) admitidos em um hospital terciário entre 30 de março e 30 de junho de 2020. Para a análise estatística, o nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

Resultados: Foram incluídos 48 pacientes, 73% com doenças pré-existentes, 20 (41,7%) com SIM-P. A idade mediana foi 7,5 (0-18,6) anos; 27 (56,2%) eram do sexo masculino. A duração mediana de internação foi 15,4 (2-92) dias e sete (14,6%) pacientes morreram. Um total de 70 ecocardiografias foram realizadas, 66,7% submeteram-se ao exame somente uma vez, e 33,3% várias vezes. Vinte e três (48%) pacientes apresentaram anormalidades no ecocardiograma: oito (16,6%) disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, seis (12,5%) disfunção sistólica do ventrículo direito, e 12 (25%) dilatação da artéria coronária (Z-score $> +2,5$). Anormalidades ecocardiográficas foram significativamente associadas com SIM-P, admissão na unidade de terapia intensiva pediátrica, suporte ventilatório/vasoativo, e morte ($p < 0,05$). Níveis significativamente mais altos de d-dímero (ng/mL) foram detectados em pacientes com disfunção ventricular esquerda [16733(4157-115668) vs. 2406.5(190-95040)], disfunção ventricular direita [25769(3422-115668) vs. 2803.5(190-95040)] e dilatação da artéria coronária [9652.5(921-115668) vs. 2724(190-95040)] ($p < 0,05$).

Conclusão: Anormalidades ecocardiográficas eram frequentes nos pacientes pediátricos com COVID-19 e associadas com piores desfechos clínicos. Exacerbação das vias de inflamação e coagulação pode exercer um importante papel na lesão cardiovascular nesses pacientes.

Palavras-chave: COVID-19; Pandemia; Betacoronavírus; Biomarcadores; Inflamação; Criança; Insuficiência Cardíaca; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Maria de Fátima Rodrigues Diniz •

Universidade de São Paulo Instituto da Criança - Serviço Auxiliar de Diagnóstico e Terapia - Avenida Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 647. CEP 05403-000,

Cerqueira Cesar, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: mariafrdiniz@hotmail.com

Artigo recebido em 19/08/2020, revisado em 19/10/2020, aceito em 11/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200920>

Abstract

Background: COVID-19 pandemic represents a huge burden to the health system in the world. Although pediatric COVID-19 patients have been relatively spared compared with adults, recent reports showed an increasing number of critically ill patients with multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-c), with marked cardiovascular impairment. Nevertheless, little is known about the relationship between cardiac abnormalities and inflammatory and coagulation biomarkers.

Objectives: to investigate echocardiographic abnormalities in pediatric patients with COVID-19 admitted to tertiary hospital.

Methods: this was a retrospective longitudinal study, based on the review of medical records and echocardiograms of patients (0-19 years) admitted to a tertiary hospital between March 30 and June 30, 2020. For statistical analysis, the significance level was set at 5% ($p < 0.05$).

Results: Forty-eight patients were enrolled, 73% with preexisting diseases, 20 (41.7%) with MIS-c. Median age was 7.5 (0-18.6) years; 27 (56.2%) were male. Median duration of hospitalization was 15.4 (2-92) days and seven (14.6%) patients died. A total of 70 echocardiograms were performed; 66.7% patients were scanned only once and 33.3% multiple times. Twenty-three (48%) patients showed echocardiographic abnormalities: eight (16.6%) left ventricle (LV) systolic dysfunction, six (12.5%) right ventricle (RV) systolic dysfunction and 12 (25%) coronary dilatation ($Z\text{-score} > +2.5$). Echocardiographic abnormalities were significantly associated with MIS-c, admission to the pediatric intensive care unit, multiple organ dysfunction, ventilatory/vasoactive support, and death ($p < 0.05$). Significantly higher d-dimer (ng/mL) levels were detected in patients with LV dysfunction [16733(4157-115668) vs. 2406.5(190-95040)], RV dysfunction [25769(3422-115668) vs. 2803.5(190-95040)] and coronary artery dilatation [9652.5(921-115668) vs. 2724(190-95040)] ($p < 0.05$).

Conclusion: Echocardiographic abnormalities in COVID-19 pediatric patients were frequent and associated with worse clinical outcomes. Exacerbation of the inflammation and coagulation pathways may play an important role in cardiovascular injury in those patients.

Keywords: COVID-19; Pandemics; Betacoronavirus; Biomarkers; Inflammation; Child; Heart Failure; Echocardiography/methods.

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

Introdução

A pandemia da doença por coronavírus-2019 (COVID-19) representa uma enorme carga para o sistema de saúde em todo o mundo. Em sua apresentação mais grave, a COVID-19 é uma doença sistêmica caracterizada por hiperinflamação, tempestade de citocinas, e níveis aumentados de marcadores de lesão do miocárdio.¹ O envolvimento cardíaco parece ser uma característica importante da doença em adultos, acometendo 20 a 30% dos pacientes internados e contribuindo para 40% das mortes.² Apesar de as crianças terem sido relativamente poupadas quando comparadas aos adultos, estudos recentes mostraram um número crescente de pacientes críticos com Síndrome Infamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), acompanhada por uma grave disfunção cardiovascular.³ Disfunção ventricular, efusão pericárdica, regurgitação valvar, e inflamação da artéria coronária foram registrados em muitas séries de casos. Um fenótipo do tipo Kawasaki também foi descrito em alguns pacientes com SIM-P, apesar de a literatura recente sugerir que esses são diferentes tipos de doenças com características clínicas que se sobrepõem. Até o presente, a SIM-P ocorre predominantemente em crianças mais velhas, com idade mediana de 9-10 anos, ao passo que a doença de Kawasaki afeta tipicamente crianças menores de 5 anos. Choque cardiovascular, raramente encontrado na doença de Kawasaki, é uma característica marcante da SIM-P.³

Contudo, a real incidência de anormalidades cardíacas em pacientes pediátricos com COVID-19 e sua importância para desfechos clínicos precisam ainda ser determinados. Pouco se sabe sobre a relação entre anormalidades cardíacas, e marcadores inflamatórios e de coagulação nesse grupo.⁴ Consequentemente, existe uma necessidade urgente de se melhor compreender as interações entre COVID-19 e o coração na população pediátrica.

O presente estudo teve como objetivo investigar anormalidades ecocardiográficas de crianças com COVID-19 admitidos em um hospital terciário de São Paulo, o epicentro da pandemia da COVID-19 no Brasil. Possíveis associações de dados clínicos e laboratoriais com achados ecocardiográficos também foram exploradas.

Métodos

Delineamento e população do estudo

Este é um estudo longitudinal retrospectivo, baseado na revisão de prontuários médicos e laudos de ecocardiograma de crianças e adolescentes (0-19 anos) admitidos na enfermaria de pediatria e na unidade de terapia intensiva por COVID-19, entre 30 de março e 30 de junho de 2020. Foram incluídos pacientes com e sem SIM-P, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁵ O critério de exclusão foi ausência de ecocardiogramas durante o período de acompanhamento.

Parâmetros clínicos, laboratoriais e terapêuticos

Os prontuários médicos eletrônicos dos pacientes foram cuidadosamente revisados quanto aos dados clínicos, laboratoriais e terapêuticos. Doenças pré-existentes e ecocardiogramas prévios também foram registrados. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Os pacientes foram classificados como apresentando SIM-P se preenchessem os seguintes critérios:

1. Crianças e adolescentes (0-19 anos) com febre por três dias ou mais.

Artigo Original

2. E pelo menos dois dos seguintes quadros:
 - a. *Rash*, conjuntivite bilateral não purulenta, ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés)
 - b. Hipotensão ou choque
 - c. Características de disfunção do miocárdio, pericardite, valvulite, ou anormalidades coronárias (incluindo achados ecocardiográficos ou enzimas cardíacas elevadas)
 - d. Evidência de coagulopatia (níveis elevados de d-dímero, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcialmente ativada)
 - e. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito, ou dor abdominal).
3. E: níveis elevados de marcadores inflamatórios, tais como taxa de sedimentação de eritrócitos (TSE), proteína C-reativa, e procalcitonina.
4. E: sem outra evidência de causa bacteriana de inflamação
5. E: infecção confirmada de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) por reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR) e/ou serologia, ou contato provável com pacientes com COVID-19.

O exame de RT-PCR em amostras respiratórias foi realizado para detectar RNA de SARS-CoV-2. Testes sorológicos incluíram dois métodos diferentes durante a pandemia da COVID-19: teste imunocromatográfico para detecção de anticorpo IgM/IgG específico para SARS-Cov-2 e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para detecção de anticorpos IgG.⁶

Pacientes com SIM-P e sem SIM-P foram comparados quanto a idade, sexo, sinais e sintomas clínicos na apresentação, frequência de anormalidades ecocardiográficas, infecção por SARS-CoV-2 confirmada, e morte. Os seguintes dados laboratoriais foram comparados: frequência de anemia, linfocitopenia e trombocitopenia, evidência de coagulopatia, pico sérico de d-dímero, PCR, ferritina, troponina, e creatinina quinase MB. Pró-peptídeo natriurético cerebral (pro-BNP), procalcitonina e fibrinogênio não foram incluídos na análise, uma vez que esses biomarcadores não foram avaliados rotineiramente em todos os pacientes.

Anemia foi definida como hematócrito igual ou menor que percentil 2,5 para idade, raça e sexo;⁷ linfocitopenia como uma contagem de linfócitos menor que 4500/mm³ em crianças abaixo de oito meses de idade, e 1500/mm³ para crianças acima dessa idade;⁸ e trombocitopenia foi definida como contagem de plaquetas menor que 1000 000/microL.⁹

Ecocardiografia

Todos os exames de ecocardiografia foram realizados por dois cardiologistas pediátricos experientes, de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE, *American Society of Echocardiography*).¹⁰ As análises incluíram o modo M e o modo bidimensional (2D), além do exame padrão de Doppler colorido. O equipamento utilizado foi um aparelho Philips Affinity 70, CX50 e um ultrassom compacto Innosight, com transdutores multifrequência (S5-1 e S8-3). Os exames de ecocardiografia também seguiram as recomendações da ASE sobre proteção dos

pacientes e serviços de ecocardiografia durante a pandemia da COVID-19 (Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak).¹¹ Uma vez que um dos aparelhos utilizados em nossa instituição durante a pandemia da COVID-19 foi originalmente desenhado como um ultrassom "point-of-care" (Philips Innosight), ou seja, a ser usado à beira do leito ou no local de atendimento do paciente, não foi possível obter fração de ejeção bidimensional do ventrículo esquerdo (método de Simpson) em todos os escaneamentos. Por isso, escolhemos a fração de ejeção obtida pelo modo-M (método Teichholz), apesar de o método de Simpson ser sabidamente mais preciso.¹⁰ Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi definida como uma fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) < 55%, e foi considerada leve se a FEVE fosse ≥ 45% e < 55%, moderada se a FEVE fosse ≥ 30% e < 45%, e grave se a FEVE fosse < 30%.¹⁰

A função sistólica do ventrículo direito (VD) foi avaliada pela excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE). Disfunção sistólica do VD foi detectada quando o z-score da TAPSE fosse menor que -2.¹²

As artérias coronárias foram avaliadas de acordo com as diretrizes da *American Heart Association* para o diagnóstico, tratamento e manejo em longo prazo da doença de Kawasaki.¹³ Dilatação foi detectada quando o z-score do diâmetro do lúmen interno da artéria coronária fosse maior que +2,5.¹⁴ Um z-score entre +2,5 e +5 foi usado para definir pequenos aneurismas, z-score entre +5 e +10 médios aneurismas, e ≥ +10, aneurismas gigantes. Outros sinais ecocardiográficos frequentemente descritos na inflamação da artéria coronária, como realce perivascular e ausência de afilamento, também foram registrados.¹³

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi estimada pela regurgitação tricúspide; hipertensão pulmonar (HP) foi diagnosticada quando a pressão sistólica da artéria pulmonar foi maior que 35 mmHg. HP leve foi diagnosticada quando a PSAP era > 35mmHg e ≤ 45 mmHg, moderada quando a PSAP era > 45mmHg e ≤ 50 mmHg, e grave quando a PSAP era > 50 mmHg.¹⁵

Presença de efusão pericárdica também foi descrita, bem como de sinais eventuais de tamponamento cardíaco.

Os pacientes foram divididos de acordo com a presença ou ausência de anormalidades ecocardiográficas, e comparados quanto à idade, sexo, presença de SIM-P, admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica, presença de disfunção de múltiplos órgãos, suporte ventilatório/vasoativo, tratamento de substituição renal, uso de imunoglobulina endovenosa, corticosteroides, ácido acetilsalicílico e heparina de baixo peso molecular, tempo de internação, e morte.

As imagens foram adquiridas digitalmente, e a variabilidade intraobservador e entre observadores para FEVE, TAPSE, e diâmetro das artérias coronárias foi avaliada. O mesmo examinador repetiu a análise de 10 exames selecionados aleatoriamente. Um segundo observador (CRB), que não conhecia os resultados anteriores e a condição clínica do paciente, também realizou as medidas ecocardiográficas, de maneira *offline*.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa IBM SPSS Statistics 22. Os dados categóricos foram descritos como porcentagens, e os dados contínuos como média (desvio padrão, DP) ou mediana (intervalo). O teste exato de Fisher foi usado para comparar dados categóricos. O teste de Kolmogorov e Smirnov foi usado para verificar se os dados tinham uma distribuição normal. O teste t de Student não pareado foi usado para avaliar variáveis contínuas com distribuição normal, e o teste de Mann-Whitney usado para avaliar variáveis contínuas sem distribuição normal. O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$). Variabilidade intraobservador e entre observadores para as medidas ecocardiográficas foi avaliada usando o gráfico de Bland-Altman e coeficiente de correlação intraclass (CCI), e um $CCI > 0,8$ foi definido como uma boa correlação.

Resultados

Apresentação clínica

Quarenta e oito pacientes pediátricos foram hospitalizados por COVID-19 durante o período do estudo. A idade mediana foi 7,5 (0 – 18,6) anos; 21 (43,8%) eram do sexo feminino. O tempo mediano de internação foi 15,4 (2 – 92) dias. Até o final do estudo, 33 (68,7%) pacientes receberam alta com sucesso, oito (16,7%) ainda se encontravam na enfermaria ou na UTI pediátrica, e sete (14,6%) pacientes morreram. Todos os óbitos ocorreram no grupo SIM-P. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre sobreviventes e pacientes que foram a óbito quanto ao uso de corticosteroide, imunoglobulina endovenosa ou heparina de baixo peso molecular.

Vinte (41,7%) pacientes preencheram os critérios da OMS para SIM-P e 28 (58,3%) não. Entre os pacientes com SIM-P, 11 (55%) apresentaram infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR e/ou sorologia, e nove (45%) não. Todos os nove pacientes com SIM-P sem infecção por SARS-CoV-2 confirmada tiveram contato próximo com pacientes com COVID-19 nas quatro últimas semanas anteriores aos sintomas. Cinco dos nove pacientes também apresentaram achados típicos na tomografia computadorizada de tórax infectados (opacidades em vidro fosco circundada por anel de consolidação (sinal do halo).

Nos pacientes sem SIM-P ($n=28$), a infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada por PCR e/ou sorologia.

SIM-P foi associada com convulsões, choque, evidência de coagulopatia, anormalidades no ecocardiograma, e morte. Picos significativamente mais altos de d-dímero, PCR e troponina séricos foram detectados em pacientes com SIM-P ($p < 0,05$). A incidência de sintomas respiratórios e gastrointestinais foi similar entre pacientes com e sem SIM-P ($p > 0,05$). Ainda, não foi observada diferença na frequência de anemia, linfocitopenia, trombocitopenia, ou doenças pré-existent entre os dois grupos de pacientes ($p > 0,05$). Somente um paciente apresentou sinais de inflamação mucocutânea. Nenhum paciente preencheu os critérios diagnósticos para doença de Kawasaki (Tabela 1).

Doenças pré-existent foram detectadas em 35 (73%) pacientes: imunossupressão em 26 (54,2%), doenças malignas em 14 (40%), doença renal crônica em nove

(25,7%), neuropatia crônica em oito (22,8%), doença cardíaca adquirida ou congênita em cinco (14,2%), pneumopatia crônica em cinco (14,2%), hepatopatia em quatro (11,4%), síndromes dismórficas em três (6,3%), distrofia muscular de Duchenne em um (2,8%), lúpus eritematoso sistêmico juvenil em um (2,8%), cirurgia ortopédica prévia em um (2,8%), cirurgia ginecológica prévia em um (2,8%), transplante cardíaco em um (2,8%). Dois (4,2%) pacientes eram neonatos de mães com COVID-19, e um deles também era prematuro. Entre os sete pacientes que foram a óbito, três eram pacientes oncológicos (dois com tumores sólidos e um com leucemia), um teve imunodeficiência primária, um teve síndrome de Edwards com doença cardíaca congênita, e dois eram saudáveis.

Avaliação ecocardiográfica

Os 48 pacientes realizaram pelo menos um exame de ecocardiografia durante a internação. Trinta e dois (66,7%) realizaram somente um exame e 16 (33,3%) submeteram-se ao exame várias vezes. Um total de 70 exames foram realizados durante o período do estudo. Todos os pacientes com doenças pré-existent já eram acompanhados em nossa instituição e apresentavam laudos de ecocardiograma em seus prontuários médicos. Cinco (14,2%) pacientes apresentavam anormalidades no ecocardiograma previamente: um com pequeno defeito do septo ventricular e válvula aórtica bicúspide (síndrome de Edwards), um com pequeno defeito residual do septo ventricular e discreta coarctação da aorta, um com uma massa ecogênica invadindo a veia cava inferior (tumor adrenal), um com discreta hipertrofia do ventrículo esquerdo secundária à doença renal crônica, e um com disfunção sistólica moderada no ventrículo esquerdo secundária à quimioterapia (sarcoma).

Vinte e três (48%) pacientes apresentaram anormalidades ecocardiográficas, e 19 (39,6%) deles apresentaram novos achados ecocardiográficos potencialmente associados com COVID-19: disfunção do VD e esquerdo, dilatação da artéria coronária, hipertensão pulmonar, e efusão pericárdica. Vale ressaltar que somente um paciente com anormalidades ecocardiográficas prévias apresentou com novos achados ecocardiográficos: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo secundária à quimioterapia progrediu de moderada à grave, e dilatação da artéria coronária também foi detectada.

Anormalidades ecocardiográficas foram associadas a SIM-P, admissão da UTI pediátrica, disfunção de múltiplos órgãos, suporte ventilatório e vasoativo, uso de imunoglobulina endovenosa, corticosteroide, ácido acetilsalicílico e heparina de baixo peso molecular, e morte (Tabela 2). Pacientes com anormalidades ecocardiográficas também apresentaram maior tempo de hospitalização.

Dez (20,8%) dos 48 pacientes receberam heparina de baixo peso molecular durante a internação, somente um paciente sem anormalidade ecocardiográfica. Terapia de anticoagulação foi introduzida em dois pacientes: um com z-score da artéria coronária esquerda de +10, e um com disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo e trombose da veia subclávia. Os demais oito pacientes receberam heparina de baixo peso molecular profilática devido ao tempo prolongado de hospitalização, doenças malignas concomitantes e uso prolongado de cateter.

Artigo Original

Tabela 1 – Dados demográficos, clínicos, e laboratoriais de pacientes pediátricos com COVID-19 com e sem Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), segundo critérios da Organização Mundial da Saúde

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais	MIS-c (n= 20)	Sem MIS-c (n = 28)	p
Idade (anos)	8,4 (0,1-16,4)	6,7 (0 – 18,6)	0,33
Sexo (masculino)	10 (50%)	17 (60,7%)	0,56
Doenças pré-existent	15 (75%)	20 (71,4%)	1
Sintomas respiratórios	10 (50%)	14 (50%)	1
Sintomas gastrointestinais	6 (30%)	7 (25%)	0,75
Rash/ Conjuntivite bilateral não purulenta /sinais de inflamação mucocutânea	1 (5%)	0 (0%)	0,41
Convulsões	5 (25%)	0 (0%)	0,009
Choque	12 (60%)	0 (0%)	<0,0001
Evidência de coagulopatia (↑TTP, ↑TTP, ↑D-dímero)	20 (100%)	18 (64,3%)	0,0028
Anemia*	14 (70%)	21 (75%)	0,75
Trombocitopenia**	4 (20%)	7 (25%)	0,74
Linfocitopenia***	8 (40%)	14 (50%)	0,56
Anormalidades ecocardiográficas	19 (95%)	4 (14,3%)	<0,0001
D-dímeros (ng/ml)****	9652,5 (921 - 115668)	1722 (190 - 95040)	0,0003
Proteína C reativa (mg/L)****	119,6 (0,38 - 447,7)	14,6 (0,30 - 324)	0,0046
Ferritina (ng/ml)****	1159 (58-35967)	655 (25-2567)	0,07
Troponina (ng/L)****	25 (9-385)	16 (3-1050)	0,028
Creatina quinase MB (ng/ml)****	1,78 (0,3-30)	1,65 (0,18-28,9)	1
Morte	7 (35%)	0 (0%)	0,001
Infecção por Sars-CoV-2 confirmada (RT-PCR/sorologia)	11 (55%)	28 (100%)	0,0001

Valores expressos em n (%) ou mediana (intervalo). Teste exato de Fisher foi usado para comparar dados categóricos. O teste de Mann-Whitney usado para comparar variáveis contínuas sem distribuição normal. *Hematócrito ≤ percentil 2,5 para idade, sexo, e raça na admissão; ***Contagem de linfócitos < 4500/mm³ na admissão em crianças com idade abaixo de 8 meses e < 1500/mm³ em crianças acima dessa idade; ****Valores correspondem ao valor sérico mais alto obtido de cada paciente; TP: tempo de protrombina; TTP: tempo de tromboplastina parcialmente ativada

A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi detectada em oito (16,6%) pacientes: seis com disfunção leve, um com disfunção moderada, e um com disfunção grave. Hipocinesia global do ventrículo esquerdo foi detectada em todos os pacientes, exceto um, que apresentou acinesia apical, sugestivo de síndrome de Takotsubo. Quatro pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo também apresentaram anormalidades das artérias coronárias. Pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo apresentaram picos significativamente mais altos de d-dímero, PCR, ferritina e troponina (Tabela 3). Cinco pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo receberam imunoglobulina endovenosa e somente um recebeu corticosteroides. Nenhum paciente recebeu bloqueadores de interleucina. Cinco pacientes apresentaram melhora da função sistólica ventricular esquerda durante o acompanhamento.

Seis (12,5%) pacientes apresentaram disfunção sistólica do VD. Esses pacientes apresentaram picos significativamente mais altos de d-dímero e troponina (Tabela 3). Dois pacientes apresentaram HP leve, e três também apresentaram disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Melhora da função sistólica do VD foi observada em três pacientes durante o acompanhamento.

Anormalidades da artéria coronária foram detectadas em 12 (25%) pacientes, e a maioria exibiu ectasia leve, exceto um adolescente (15 anos de idade) com z-score da artéria coronária esquerda de +10 (Figura 1). Além de dilatação, seis pacientes apresentaram realce perivascular. Dilatação da artéria coronária esquerda encontrada foi detectada em 11 pacientes, com z-score mediano de +4 (+2,8 - +10); dilatação da artéria descendente anterior esquerda (ADE) e, seis, com um z-score mediano de +4 (+3,6 - +4,2); dilatação da artéria circunflexa

Tabela 2 – Dados demográficos e desfechos clínicos segundo presença ou ausência de anormalidades ecocardiográficas

Dados demográficos, estratégias terapêuticas e desfechos clínicos	Anormalidades ecocardiográficas		
	Presentes (n = 23)	Ausentes (n = 25)	p
Idade (anos)	7,8 (0,1-16,4)	6,4 (0-18,6)	0,87
Sexo (masculino)	11 (47,8%)	16 (64%)	0,38
SIM-P segundo critérios da OMS	19 (82,6%)	1 (4%)	<0,0001
Unidade de terapia intensiva pediátrica	15 (65,2%)	5 (20%)	0,003
Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos	8 (34,8%)	0 (0%)	0,0013
Sistema respiratório	6 (26%)	0 (0%)	
Sistema cardiovascular	6 (26%)	0 (0%)	
Sistema renal	5 (21,7%)	0 (0%)	
Sistema hepático	2 (8,7%)	0 (0%)	
Sistema neurológico	4 (17,4%)	0 (0%)	
Sistema hematológico	4 (17,4%)	0 (0%)	
Suporte ventilatório	15 (65,2%)	7 (28%)	0,02
Oxigênio por cateter nasal	8 (34,8%)	3 (12%)	
Máscara de Venturi	3 (13%)	1 (4%)	
Máscara sem <i>rebreather</i>	0 (0%)	1 (4%)	
Oxigenoterapia de alto fluxo	6 (26%)	1 (4%)	
Ventilação não invasiva	5 (21,7%)	1 (4%)	
Ventilação mecânica convencional	10 (43,5%)	3 (12%)	
Ventilação de alta frequência	1 (4,3%)	0 (0%)	
Suporte com drogas vasoativas	10 (43,5%)	1 (4%)	0,0015
Epinefrina	4 (17,4%)	0 (0%)	
Norepinefrina	10 (43,5%)	1 (4%)	
Vasopressina	2 (8,7%)	0 (0%)	
Milrinona	5 (21,7%)	1 (4%)	
Dobutamina	3 (13%)	0 (0%)	
Tratamento de substituição renal	5 (21,7%)	2 (8%)	0,23
Diálise peritoneal	0 (0%)	2 (8%)	
Hemodiálise convencional	1 (4,3%)	0 (0%)	
Hemodiálise prolongada	1 (4,3%)	0 (0%)	
Hemodiálise contínua	3 (13%)	0 (0%)	
Imunoglobulina endovenosa	14 (60,8%)	0 (0%)	<0,0001
Corticosteroides	4 (17,4%)	0 (0%)	0,04
Ácido acetilsalicílico	9 (39%)	0 (0%)	0,0005
Heparina de baixo peso molecular	9 (39,1%)	1 (4%)	0,0038
Tempo de hospitalização (dias)	23 (2-92)	8,3 (2-26)	0,0074
Mortes	6 (26%)	1 (4%)	0,04

Valores expressos em n (%) ou mediana (intervalo). Teste exato de Fisher foi usado para comparar os dados categóricos. O teste de Mann-Whitney usado para comparar variáveis contínuas sem distribuição normal.

Tabela 3 – Perfil laboratorial dos pacientes de acordo com anormalidades ecocardiográficas detectadas no estudo

Dados laboratoriais*	Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo			Disfunção sistólica do ventrículo direito			Anormalidades da artéria coronária		
	Presente (n = 8)	Ausente (n = 40)	p	Presente (n = 6)	Ausente (n = 42)	p	Presente (n = 12)	Ausente (n = 36)	p
D-dímero (ng/ml)	16733 (4157 - 115668)	2406,5 (190 - 95040)	0,0015	25769 (3422 - 115668)	2803,5 (190 - 95040)	0,037	9652,5 (921 - 115668)	2724 (190 - 95040)	0,04
PCR (mg/L)	303,16 (30 - 423)	35,9 (0,3 - 447,7)	0,0017	113,95 (2 - 407,21)	53,95 (0,3 - 447,70)	0,46	109,9 (0,38 - 423)	33,75 (0,38 - 447)	0,10
Ferritina (ng/ml)	3734 (839 - 35967)	499 (25 - 8000)	0,0026	1301 (123 - 35967)	663 (25 - 8000)	0,18	389,50 (58 - 35967)	790 (25 - 8000)	0,8
Troponina (ng/L)	88 (20 - 342)	16 (3 - 1050)	0,0018	108,5 (3 - 385)	17 (3 - 1050)	0,04	19,5 (9 - 125)	19 (3 - 1050)	0,57
CK-MB (ng/ml)	2,2 (0,7 - 28)	1,6 (0,18 - 30,7)	0,62	4 (0,18 - 30,7)	1,6 (0,3 - 28,9)	0,58	1,78 (0,3 - 18,2)	1,65 (0,18 - 30,7)	0,9

Teste de Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis contínuas sem distribuição normal. *Valores correspondem aos valores séricos mais altos obtidos de cada paciente, e são expressos em mediana (intervalo). PCR: proteína C-reativa; CK-MB: creatina quinase-MB.

Tabela 4 – Reprodutibilidade para fração de ejeção do ventrículo esquerdo, excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) e diâmetro interno das artérias coronárias

Parâmetro	Viés	limite de concordância de 95%	ICC
Variabilidade intraobservador			
FEVE (%)	0,2	-1,82 a 2,22	1
TAPSE (cm)	-0,09	-0,42 a 0,24	0,92
ACE (mm)	0	-0,01 a 0,02	0,9
ADE (mm)	0	-0,01 a 0,01	1
AC (mm)	0	-0,02 a 0,01	0,95
ACD (mm)	0	-0,01 a 0,01	0,98
Variabilidade entre observadores			
FEVE (%)	0,4	-3,95 a 4,75	0,98
TAPSE (cm)	-0,08	-0,49 a 0,33	0,85
ACE (mm)	0,01	-0,01 a 0,02	0,9
ADE (mm)	0	-0,02 a 0,02	1
AC (mm)	0	-0,02 a 0,03	0,99
ACD (mm)	0	-0,02 a 0,01	0,98

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; ACE: artéria coronária esquerda; ADE: artéria descendente anterior esquerda; AC: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita.

em três, com um z-score mediano de +4.6 (+3.9 - +5); e dilatação da artéria coronária direita (ACD), com um z-score mediano de +3.3 (+2.6 - +4.3). Pacientes com anormalidades da artéria coronária apresentaram picos significativamente mais altos de d-dímero (Tabela 3). Em quatro pacientes, anormalidades da artéria coronária não estavam presentes na primeira avaliação ecocardiográfica, e foram detectadas em exames subsequentes.

Onze (91,7%) dos 12 pacientes com dilatação da artéria coronária receberam imunoglobulina endovenosa. Em um paciente, a dilatação da artéria coronária foi detectada

tardamente, após estar afebril por mais de uma semana. Nove (75%) dos 12 pacientes com dilatação da artéria coronária receberam ácido acetilsalicílico, e três (25%) corticosteroides. Ácido acetilsalicílico foi contraindicado em três dos 12 pacientes com inflamação da artéria coronária, devido à trombocitopenia e/ou úlcera péptica. Nenhum paciente teve normalização do z-score das artérias coronárias durante o seguimento.

Quatro pacientes apresentaram regurgitação tricúspide e mitral leve, e um paciente regurgitação aórtica leve. Todos esses apresentavam SIM-P.

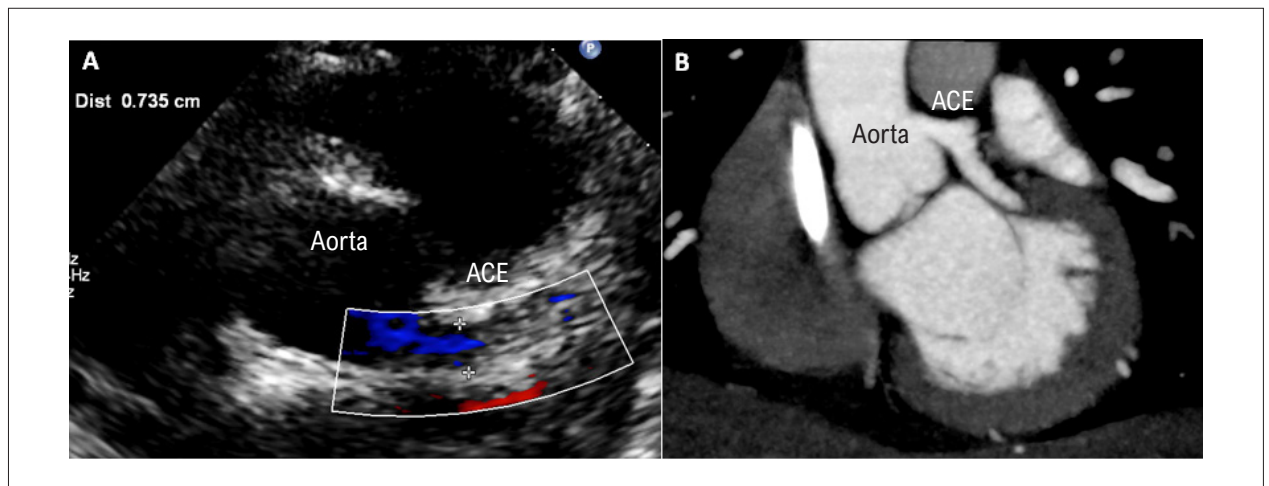


Figura 1 – A) Ecocardiograma mostrando dilatação da artéria coronária esquerda (ACE) em uma adolescente de 15 anos; B) Tomografia computadorizada do mesmo paciente.

Quatro (8,3%) pacientes apresentaram HP leve, o que foi associada à SIM-P: quatro (20%) x 0 (0%); $p = 0,0025$.

Oito (16,6%) pacientes apresentaram discreta efusão pericárdica transitória, que foi associada com SIM-P: oito (40%) x 0 (0%); $p = 0,0003$. Cinco desses apresentaram disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, dois apresentaram disfunção sistólica do VD, e somente um HP.

Variabilidade intraobservador e entre observadores das medidas ecocardiográficas

A reprodutibilidade das medidas de FEVE, TAPSE e artérias coronárias foi considerada boa, como demonstrada pelo CCI $\geq 0,85$ para a variabilidade intraobservador e entre observadores. (Tabela 4).

Discussão

O presente estudo destaca-se pela avaliação sistemática de achados ecocardiográficos de uma coorte de pacientes pediátricos com COVID-19, com alta prevalência de doenças pré-existentes. Associações significativas de anormalidades cardíacas com parâmetros clínicos, laboratoriais e terapêuticos foram claramente demonstrados, reforçando o papel importante do acompanhamento ecocardiográfico dessa população.

Estudos publicados desde abril de 2020, conduzidos no Reino Unido, na França, Itália, Suíça e América do Norte relataram que a SIM-P é temporariamente relacionada à SARS-CoV-2, e frequentemente associada à tempestade de citocina, disfunção cardiovascular grave, admissão à UTI pediátrica, e morte.¹⁶ Diferentemente do presente estudo, a maioria das crianças e adolescentes nesses estudos não apresentavam comorbidades, o que pode ter contribuído para os melhores desfechos. Enquanto Feldstein et al.¹⁷ relataram 2% de mortes em uma população em que 73% eram indivíduos previamente saudáveis, este estudo mostrou uma taxa de mortalidade de 14,6% em uma população com 27% de indivíduos saudáveis. Similar à maioria dos

estudos publicados, os pacientes com SIM-P no presente estudo apresentaram menos testes de RT-PCR positivos que os pacientes sem SIM-P, sugerindo que essa síndrome é um fenômeno pós-infeccioso relacionado a uma resposta imune exacerbada que ocorre algumas semanas após a fase aguda. Somente um paciente apresentou-se com sinais de inflamação mucocutânea, reforçando que a SIM-P e a doença de Kawasaki são doenças realmente diferentes, que compartilham algumas características clínicas.³

O maior estudo ecocardiográfico global já publicado revelou presença de anormalidades cardíacas e, 46% dos adultos com COVID-19 sem doenças cardíacas pré-existentes. O presente estudo descreve, pela primeira vez, anormalidades ecocardiográficas em 39,6% das crianças com COVID-19 avaliadas, potencialmente relacionadas à infecção por SARS-CoV-2.¹⁸

A maioria dos estudos relatando anormalidades cardíacas em pacientes pediátricos com COVID-19 envolveu muitos centros, sem um protocolo comum de avaliação ecocardiográfica. Até o momento, em uma das maiores séries publicadas que incluiu 186 pacientes com SIM-P de 26 estados dos Estados Unidos, a FEVE foi avaliada quantitativamente ou qualitativamente.¹⁷ A padronização dos métodos ecocardiográficos e a inclusão de testes de variabilidade intraobservador e entre observadores neste estudo pode ter contribuído para uma estimativa mais confiável da incidência de anormalidades cardíacas em crianças com COVID-19. Por exemplo, foi detectado duas vezes mais disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em pacientes com SIM-P (40%) em comparação ao estudo de Feldstein et al. (20%).¹⁷

Apesar de a disfunção sistólica ventricular em pacientes pediátricos com COVID-19 ter sido descrita extensivamente, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na lesão do miocárdio foram pouco investigados.^{19,20} Partículas virais foram observadas no miocárdio e no endotélio vascular em pacientes adultos com COVID-19 e choque cardiogênico.^{21,22} Ainda, autópsias mostraram infiltrados inflamatórios

Artigo Original

compostos por macrófagos, CD4+, e células T, associados com regiões de necrose de cardiomiócitos. Ainda não está claro quanto da lesão cardíaca pode ser diretamente atribuída à infecção viral versus resposta inflamatória sistêmica.¹ Apesar dos mecanismos envolvidos, pacientes adultos com níveis elevados de biomarcadores de lesão do miocárdio (troponina, pró-BNP) estão em risco significativamente maior de morte.²³ No presente estudo, observamos níveis maiores de troponina nos pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo e direito, o que destaca uma possível contribuição da disfunção cardíaca a piores desfechos nos pacientes pediátricos com COVID-19. De fato, pacientes com anormalidades ecocardiográficas necessitaram de um suporte ventilatório e de drogas vasoativas mais agressivo, maior tempo de internação, e apresentaram uma maior taxa de mortalidade que aqueles com ecocardiogramas normais.

Além disso, sabe-se que níveis séricos de marcadores inflamatórios, tais como ferritina e PCR, são mais elevados em pacientes com COVID-19 que sobreviveram que aqueles que foram a óbito. Tal fato reflete os efeitos deletérios da resposta inflamatória difusa em múltiplos órgãos, incluindo o coração.²⁴ Níveis mais altos de ferritina sérica e PCR foram detectados em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em nosso estudo, o que pode ter contribuído um baixo débito cardíaco, hipoperfusão tecidual, e disfunção de múltiplos órgãos.

Vale enfatizar que nenhum paciente recebeu bloqueadores de interleucina durante o período do estudo, uma vez que naquele tempo, ainda existia pouca informação sobre seu uso em pacientes pediátricos com COVID-19.

Outro mecanismo importante de dano do miocárdio que deve ser destacado é a lesão microvascular, com formação de microtrombos na vasculatura do miocárdio e consequente isquemia.¹ Recentemente, Duarte-Neto et al.²⁵ identificaram pequenos trombos nos vasos do miocárdio utilizando autópsia minimamente invasiva guiada por ultrassom em adultos com COVID-19. Isso pode explicar por que níveis mais elevados de d-ímero foram observados em pacientes com disfunção sistólica do VD e ventrículo esquerdo. Diretrizes recentes em pacientes pediátricos com COVID-19 ainda não recomendam anticoagulação profilática para todos os pacientes com SIM-P. Ainda, a terapia de anticoagulação é restrita a pacientes com FEVE < 30% ou com aneurismas gigantes de artéria coronária (z-score da artéria coronária $\geq +10$).²⁶ Os achados do presente estudo sugerem um possível benefício em se administrar, de maneira profilática, heparina de baixo peso molecular a pacientes com SIM-P para prevenir isquemia do miocárdio e disfunção ventricular. São necessários estudos prospectivos com um número maior de pacientes pediátricos para confirmar nossa hipótese.

Foi detectada uma alta incidência (25%) de anormalidades da artéria coronária nos pacientes estudados. De fato, a extensão do acometimento das artérias coronárias em crianças com COVID-19 ainda é motivo de preocupação. Enquanto alguns autores descreveram uma taxa de 14% dos pacientes com SIM-P que apresentam dilatação de artéria coronária,¹⁹ outros relataram uma taxa de 41% de artérias coronárias ecogênicas e proeminentes na admissão, apesar de diâmetros normais.²⁰ Essas discrepâncias provavelmente

refletem diferentes protocolos de avaliação: em alguns estudos, somente os z-scores da artéria coronária foram considerados, enquanto em outros, sinais precoces de inflamação da artéria coronária também foram incluídos (como realce perivascular e ausência de afilamento). Ainda, o delineamento longitudinal do presente estudo pode ter viabilizado uma detecção mais precisa de anormalidades das artérias coronárias, uma vez que 33,3% dos pacientes foram submetidos aos exames de imagem várias vezes durante a internação. De fato, um terço dos pacientes não apresentaram anormalidades das artérias coronárias no primeiro exame, somente em exames subsequentes.

Anormalidades coronárias na COVID-19 foram recentemente associadas à tempestade de citocinas na SIM-P, especialmente interleucina-6.²⁷ Os níveis mais altos de d-ímero nos pacientes com dilatação de artéria coronária em nosso estudo destacam uma importante via fisiopatológica que necessita ser mais investigada em pacientes com SIM-P. Com base no papel crescente da imunotrombose nas doenças pediátricas, tais como sepse e doenças reumáticas autoimunes, pode-se levantar a hipótese de que bloquear a cascata de coagulação pode contribuir para diminuir a resposta inflamatória.²⁸ De fato, várias publicações descreveram as propriedades não anticoagulantes da heparina, tais como inibindo a quimiotaxia de neutrófilos e a migração de leucócitos, neutralizando o fator de complemento C5a carregado positivamente, e sequestrando proteínas de fase aguda, com consequente diminuição de biomarcadores inflamatórios.²⁹ Portanto, a heparina também atuaria como terapia anti-inflamatória adjuvante em pacientes com SIM-P e inflamação da artéria coronária, juntamente com imunoglobulina endovenosa, corticosteroides e agentes imunobiológicos.

Limitações

O presente estudo tem limitações dado seu caráter retrospectivo, embora as avaliações ecocardiográficas tenham sido padronizadas e a variabilidade intraobservador e entre observadores tenha sido adequada. O grupo de estudo foi formado predominantemente por pacientes com doenças pré-existentes, o que pode dificultar extrapolações dos resultados para crianças previamente saudáveis. Por exemplo, a notável prevalência de malignidades na população avaliada pode ter contribuído para o estado de hipercoagulação, e a disfunção ventricular subclínica. Ainda, pacientes com doença renal crônica ou doenças reumatológicas eram mais propensos à inflamação, não necessariamente causada por COVID-19. Finalmente, imunossupressão pode ter contribuído para a baixa frequência de sorologia positiva para SARS-CoV-2 em nossos pacientes com SIM-P.

Conclusões

Anormalidades ecocardiográficas em pacientes pediátricos com COVID-19 são frequentes e associadas a piores desfechos clínicos. Associações entre anormalidades ecocardiográficas e biomarcadores de inflamação/coagulação revelaram possíveis vias fisiopatológicas para explicar a presença de lesão do miocárdio em nossos pacientes pediátricos com COVID-19.

Mais estudos devem ser conduzidos para determinar quais estratégias terapêuticas irão reduzir a disfunção cardiovascular nessa população, considerando os diferentes mecanismos de lesão miocárdica. A ecocardiografia está bem posicionada para ajudar nesse entendimento, como uma tecnologia barata, portátil e de amplo acesso.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Diniz MFR, Silva CA, Leal GN; Obtenção de dados: Diniz MFR, Cardoso MF, Sawamura KSS, Menezes CRB, Lianza AC, Ferranti JF, Leal GN; Análise e interpretação dos dados: Diniz MFR, Cardoso MF, Sawamura KSS, Menezes CRB, Pereira MFB, Litvinov N, Forsait S, Delgado AF, Silva CA, Leal GN; Análise estatística: Leal GN; Redação do manuscrito: Diniz MFR, Leal GN; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lianza AC, Pereira MFB, Litvinov N, Ferranti JF, Forsait S, Watanabe A, Farhat SCL, Aikawa NE, Campos LMA, Delgado AF, Carneiro-Sampaio M, Carvalho WB, Silva CA, Leal GN.

Referências

1. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research*. 2020;126:1443-55.
2. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10.
3. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1079-87.
4. Henry BM, Benoit SW, Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020 Jul;81:1-8.
5. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 9 dez. 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
6. Tang Y, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6):e00512-20.
7. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Orkin SH, Fisher DE, Grinsburg D, Look T, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology and oncology of infancy and childhood. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2015. p. 293.
8. Régent A, Kluger N, Bérezné A, Lassoued K, Mouthon L. Lymphocytopenia: aetiology and diagnosis, when to think about idiopathic CD4(+) lymphocytopenia? *Rev Med Interne*. 2012;33(11):628-34.
9. Lusher JM. Clinical and laboratory approach to the patient with bleeding. In: Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Grinsburg D. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p.1515.
10. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Gregory JE, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465-95.
11. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M. ASE statement on protection of patients and echocardiography service providers during the 2019 novel coronavirus outbreak: endorsed by the American College of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020 Jun;33(6):648-53.
12. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jun;22(6):715-9.
13. McCrindle, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Michael Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-99.
14. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Jan;24(1):60-74.
15. Guimarães JI, Lopes AA, Martins RF, Aiello VD, Carvalho ACC, Almeida DR, et al. Guideline for diagnosis, evaluation and therapeutic of pulmonary hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(suppl 8):1-10.
16. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel)*. 2020;7(7):E69.
17. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-46.
18. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(9):949-58.
19. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-69.
20. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kerner SG, Orange JS, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;24(3):294-6.

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 pós-doutorado de Gabriela Nunes Leal pelo Departamento de pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP sob o número de protocolo 4.139.678. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

21. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):911-5.
22. Varga S, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
23. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10.
24. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8.
25. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, Silva LFF, Malheiros DMAC, Oliveira EP, Theodoro Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020;77(2):186-97.
26. Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(9):e28485.
27. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection(MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr.* 2020 Sep;224:24-9.
28. Franchi T, Eaton S, De Coppi P, Giuliani S. The emerging role of immunothrombosis in paediatric conditions. *Pediatr Res.* 2019;86(1):19-27.
29. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437-44.



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

Manifestações Cardiovasculares na População Pediátrica com COVID-19: Qual a Real Importância?

Cardiovascular Manifestations in the Pediatric Population with COVID-19, What is the Real Relevance?

Andressa Mussi Soares^{1,2} e Bernardo Mussi Soares³

Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim,¹ Cachoeiro de Itapemirim, ES – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Fundação Técnico Educacional Souza Marques,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Coração de Pacientes Pediátricos com COVID-19: Novos Insights a Partir de um Estudo Ecocardiográfico Sistemático em um Hospital Terciário no Brasil

Embora as manifestações da COVID-19 sejam leves em crianças, a síndrome inflamatória multissistêmica (SIM) pode ocorrer em 0,6 dos casos. A SIM pediátrica (SIM-P) já foi bem definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e é caracterizada por hiperinflamação com tempestade de citocinas e níveis elevados de marcadores de lesão do miocárdio, com envolvimento de um ou mais órgãos dos sistemas cardíaco, renal, respiratório, gastrointestinal ou neurológico.¹

A combinação do momento de ocorrência da SIM-P com sorologia positiva e PCR negativo na maioria dos pacientes sugere que a SIM-P seja mais uma complicação pós-infecciosa (até seis semanas após o insulto), mediada pelo sistema imune, que uma complicação da infecção aguda. Acredita-se que a fisiopatologia da SIM-P seja devido a uma resposta imune exacerbada em uma criança geneticamente susceptível. Os sintomas de SIM-P podem se sobrepor aos sintomas de doença de Kawasaki, síndrome do choque tóxico, síndrome de ativação macrofágica, sepsis bacteriana, e síndrome de liberação de citocinas (“tempestade de citocinas”). A tempestade de citocinas é caracterizada por febre persistente, com níveis elevados de marcadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina.² Há evidências crescentes sobre o envolvimento cardiovascular na COVID-19 e na SIM-P.^{3,4}

Em um recente estudo multicêntrico europeu, Valverde et al.⁵ demonstraram manifestações cardiovasculares agudas em 286 crianças com idade média de 8,4 anos (3,8 a 12,4 anos), cujas complicações mais frequentes foram choque, arritmia cardíaca, efusão pericárdica, dilatação da artéria coronária, e elevação da troponina em 93% dos casos. Foi registrada uma morte por arritmia ventricular e havia um paciente na lista de transplante cardíaco.⁵ Em outro

estudo com 186 pacientes com SIM-P em 26 estados americanos, comprometimento cardíaco foi observado em 80% dos pacientes, e 33% desses apresentaram fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) menor que 55%, e 5% apresentaram FEVE menor que 30%. Níveis aumentados de troponina e peptídeo natriurético tipo-B (BNP) foram observados em 50% e 73% dos pacientes, respectivamente, efusão pericárdica em 26%, arritmia cardíaca em 12%, e envolvimento cardíaco em 8%.⁶ Um estudo conduzido na América Latina, com participação de centros brasileiros, mostrou que crianças com COVID-19 e envolvimento cardiovascular tiveram apresentação clínica mais grave, com maiores alterações laboratoriais, instabilidade hemodinâmica, necessidade de drogas vasoativas e maior número de internação em unidade de terapia intensiva.⁷

Os mecanismos potenciais de lesão miocárdica na COVID-19 variam desde cardiotoxicidade viral direta, conforme relatado pelo grupo do Instituto da Criança do HCFMUSP-São Paulo-Brasil em uma criança de 11 anos de idade com SIM-P que desenvolveu taquicardia ventricular indo a óbito dentro de 28 horas da admissão, e teve partículas virais detectadas no tecido cardíaco,⁸ até outros fatores tais como microtrombose, disfunção microvascular, estado hiperinflamatório, hipoxemia, aumento da demanda metabólica e hipotensão.⁹

A ecocardiografia tem se destacado como um método robusto tanto para o diagnóstico como para o seguimento de pacientes pediátricos com COVID-19 e já foi indexada nas diretrizes clínicas para SIM-P.² Vários parâmetros são avaliados pela ecocardiografia, tais como função sistólica e diastólica, efusão pericárdica, alterações valvares, comprometimento da artéria coronária incluindo hiperecogenicidade, irregularidades da parede, dilatação e aneurismas avaliados com as medidas dos diâmetros das artérias coronárias e analisados pelos z-scores. Em várias séries publicadas durante a pandemia, o envolvimento da artéria coronária em pacientes com SIM-P foi observado entre 8 e 36%, provavelmente devido à disfunção endotelial associada com tempestade de citocinas causada pelo SARS-CoV-2.²

No estudo intitulado “O Coração de Pacientes Pediátricos com COVID-19: Novos Insights a Partir de um Estudo Ecocardiográfico Sistemático em um Hospital Terciário no Brasil”,¹⁰ os autores avaliaram retrospectivamente 48 pacientes pediátricos, 73% com

Palavras-chave

COVID-19; Coronavírus; Síndrome Inflamatória; Doenças Cardiovasculares; Criança; Biomarcadores; Ecocardiografia/métodos; Strain.

Correspondência: Andressa Mussi Soares •

Rua Papa João XXIII, 1 apto 1202. CEP 29303-297, Gilberto Machado, Cachoeiro de Itapemirim, ES - Brasil
Email: amussiisoares@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210835>

Minieditorial

doenças pré-existentes e 41,7% com SIM-P. Foram realizadas avaliações ecocardiográficas padronizadas, com adequadas variabilidades intraobservador e entre observadores. Anormalidades ecocardiográficas foram significativamente associadas com SIM-P, internação e maior permanência na unidade de terapia intensiva pediátrica, disfunção de múltiplos órgãos, suporte ventilatório/vasoativo e morte. Observou-se uma interessante correlação estatisticamente significativa dos achados ecocardiográficos com alterações nos marcadores inflamatórios e lesão miocárdica. Pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo apresentaram níveis mais elevados de D-dímero, proteína C reativa, ferritina e troponina, aqueles com disfunção ventricular direita apresentaram níveis mais elevados de D-dímero e proteína C-reativa e aqueles com anormalidades na artéria coronária apresentaram níveis mais elevados de D-dímero somente. Devido a esses achados, os autores destacam a importância da imunotrombose na SIM-P e levantam a hipótese de se bloquear a cascata de coagulação para diminuir a resposta inflamatória, enfatizando as propriedades não anticoagulantes da heparina, tais como inibição da quimiotaxia de neutrófilos e migração de leucócitos, com consequente diminuição dos biomarcadores inflamatórios. O uso da heparina, além da sua função antitrombótica, melhoraria a terapia anti-inflamatória juntamente com a imunomodulação realizada pela imunoglobulina humana endovenosa, corticoides e agentes imunobiológicos em pacientes com SIM-P.¹¹

Outra importante ferramenta que agrega valor à ecocardiografia é o uso da deformação miocárdica (*strain*) avaliada pela técnica de *speckle tracking* em pacientes pediátricos com SIM-P tanto na fase aguda como no acompanhamento (Figura 1). Matsubara et al.¹² demonstraram que a disfunção cardíaca sistólica e diastólica pode ocorrer com frequência, provavelmente devido a uma condição similar à miocardite. Mesmo em pacientes com fração de ejeção preservada, foram detectadas mudanças sutis na deformação do miocárdio, sugerindo uma disfunção subclínica do miocárdio. Além disso, esses autores demonstraram que mesmo os pacientes cujos valores de fração de ejeção foram normalizados continuaram com alterações diastólicas ventriculares na avaliação ecocardiográfica pelo *speckle tracking* ao longo do tempo, reforçando a necessidade do acompanhamento de pacientes com SIM-P e realização de exames complementares (troponina, peptídeo natriurético cerebral, eletrocardiograma, Holter, ecocardiograma, e ressonância magnética em alguns casos).

As manifestações cardiovasculares da COVID-19 são comuns em pacientes com SIM-P e podem levar a alta morbidade e consequente morte. O entendimento sobre a síndrome relacionada à SARS-CoV-2 na população pediátrica é crescente. Todo conhecimento acumulado até o momento reflete as evidências disponíveis atualmente, juntamente com a opinião de especialistas. Há muito o que se aprender acerca da SIM-P na COVID-19 visando um melhor diagnóstico, tratamento e acompanhamento desses pacientes.

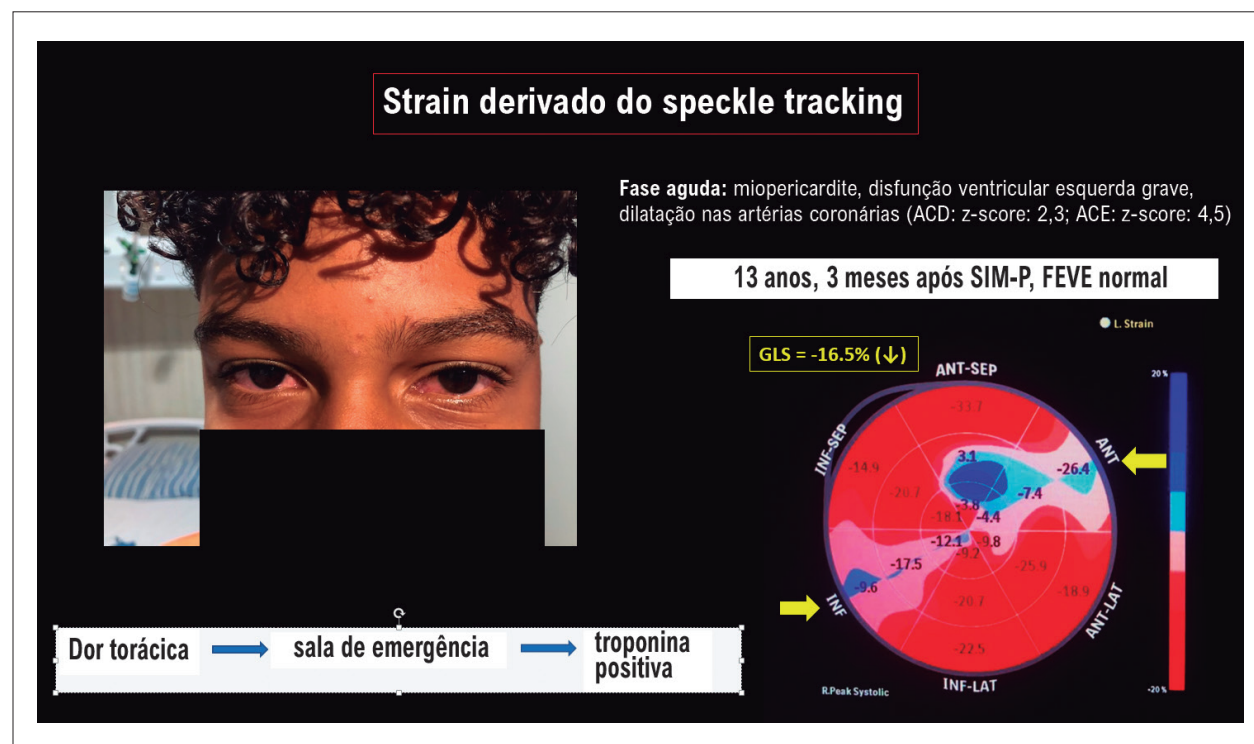


Figura 1 – Adolescente de 13 anos com febre e dor torácica, apresentou hiperemia conjuntival e troponina positiva. Ecocardiograma na fase aguda apresentou miopericardite, disfunção ventricular esquerda, dilatação da artéria coronária direita (ACD) (z-score 2,3) e pequeno aneurisma na artéria coronária esquerda (ACE) (z-score: 4,5). Após três meses da síndrome inflamatória multissistêmica, apesar da normalização da função do ventrículo esquerdo (ao ecocardiograma bidimensional), o paciente ainda apresentava deformação miocárdica anormal ao estudo com strain derivado do speckle tracking (setas amarelas no bull's eye - post).

Referências

1. World Health Organization.(WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19.[Internet] [Cited in 2021 June 23] Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
2. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):e13-e289. Doi: 10.1002/art.41616
3. Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga FG, Moura LZ, Figueiredo AM, Figueiredo VM, Mourilhe Rocha R, et al. Doença de Coronavírus e o Miocárdio *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114 (6): 1051-7.
4. Almeida Junior GLG, Braga F, Jorge JK, Nobre GF, Kalichshtein M, Faria PMP, et al. Valor Prognóstico da Troponina T e do Peptídeo Natriurético Tipo B em Pacientes Internados por COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(4):660-6.
5. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Teocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>
6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med*. 2020;383(4):334-6.
7. Pignatelli R, Vazquez CA, Rivera IR, Zenteno P, Acosta YY, Quinones MH, et al. Pediatric multisystem SARS COV2 with versus without cardiac involvement: a multicenter study from Latin America. *Eur j Pediat*. 2021;180(9):2879-888. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04052-9>
8. Dolhnikoff M, Ferranti J.F, Monteiro R.A.A. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID- 19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Oct; 4 (10):790-4. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1.
9. Duarte-Neto AM, Monteiro RAA, Silva LF, Malheiros D, Oliveira P, Theodoro Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):186-97. doi: 10.1111/his.14160. Epub 2020 Jul 24
10. Diniz MF, Cardoso MF, Sawamura KS, Menezes CR, Lianza AC, Pereira MFB, et al. The heart of pediatric patients with COVID-19: new insights from a systematic echocardiogram study in a tertiary hospital in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(5):954-964.
11. Bansal N, Azeka E, Neunert C, Kim JS, Murray J, May L, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Anti-thrombotic Guideline of Care for Children by Action. *Pediatr Cardiol* 2021;42(7):1635-9. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02651-9>
12. Matsubara D, Kauffman H.L, Yan Wang Y, Anyoza RC, Nadaraj et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2020 Oct 27;76(17):1947-61. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.056.



Prevalência e Fatores Associados à SRAG por COVID-19 em Adultos e Idosos com Doença Cardiovascular Crônica

Prevalence and Associated Factors of SARS by Covid-19 in Adults and Aged People with Chronic Cardiovascular Disease

Karina Mary de Paiva,¹ Danúbia Hillesheim,¹ Cassiano Ricardo Rech,¹ Rodrigo Sudatti Delevatti,¹ Rodrigo Vasconi Sáez Brown,¹ Ana Inês Gonzáles,^{1,2} Patricia Haas¹

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC),¹ Florianópolis, SC – Brasil

Centro Universitário Estácio de Santa Catarina,² São José, SC – Brasil

Resumo

Fundamento: A presença de Doença Cardiovascular (DCV) em indivíduos infectados pela COVID-19 pode implicar em um pior prognóstico.

Objetivo: Descrever a prevalência da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 e analisar os fatores associados a essa condição em adultos e idosos com doença cardiovascular no Brasil até a 30ª Semana Epidemiológica de 2020.

Métodos: Estudo transversal realizado com dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), referente às fichas de notificação de SRAG de indivíduos hospitalizados no Brasil, entre a 1ª e 30ª Semana Epidemiológica de 2020. Foram incluídos adultos e idosos (≥ 18 anos) com DCV. A variável dependente foi a confirmação de SRAG por COVID-19 e foram analisados fatores relacionados a características sociodemográficas, sinais e sintomas e fatores clínicos. Aplicou-se a regressão de Poisson com variância robusta. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Foram analisadas as notificações de 116.343 indivíduos. Destes, 61,9% obtiveram diagnóstico de SRAG por COVID-19. A prevalência do desfecho foi 4% menor nas mulheres (IC95%: 0,94–0,99) e 18% menor em zonas rurais (IC95%: 0,77–0,87). Observou-se prevalência maior na faixa etária de 50 a 59 anos (IC95%: 1,09–1,48) e na região nordeste (IC95%: 1,72–1,91). Febre, tosse, internação em UTI, uso de suporte ventilatório e caso nosocomial também foram significativamente associados a uma maior probabilidade de SRAG por COVID-19 nesses indivíduos.

Conclusão: Há alta prevalência de SRAG por COVID-19 em adultos e idosos com DCV no Brasil. Associaram-se fatores relacionados a características sociodemográficas, clínicas, sinais e sintomas.

Palavras-chave: Adulto; Idoso; Doenças Cardiovasculares; COVID-19; Síndrome Respiratória Aguda Grave; SARS-COV2; Epidemiologia; Prevalência; Comorbidades; Hospitalização.

Abstract

Background: The presence of Cardiovascular Disease (CVD) in individuals infected with COVID-19 may imply a worse prognosis.

Objective: To describe the prevalence of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) by COVID-19 and to analyze the factors associated with this condition in adults and the elderly with cardiovascular disease in Brazil until the 30th Epidemiological Week of 2020.

Methods: Cross-sectional study conducted with data from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe – SIVEP-Gripe), referring to the SARS notification forms of hospitalized individuals in Brazil, between the 1st and 30th Epidemiological Week of 2020. Adults and the aged (≥ 18 years old) with CVD. The dependent variable was SRAG confirmation by COVID-19 and factors related to sociodemographic characteristics, signs and symptoms, and clinical factors were analyzed. Poisson regression with robust variance was applied. The level of significance adopted was 5%.

Results: Notifications from 116,343 individuals were analyzed. Of these, 61.9% were diagnosed with SARS by COVID-19. The prevalence of the outcome was 4% lower in women (95%CI: 0.94–0.99) and 18% lower in rural areas (95%CI: 0.77–0.87). There was a higher prevalence in the 50 to 59 age group (95%CI: 1.09–1.48) and in the northeast region (95%CI: 1.72–1.91). Fever, cough, admission to the ICU, use of ventilatory

Correspondência: Karina Mary de Paiva •

Universidade Federal de Santa Catarina – campus Trindade P.O.476. CEP 88040-970, Florianópolis, SC – Brasil

E-mail: kmvianna@gmail.com

Artigo recebido em 27/08/2020, revisado em 22/10/2020, aceito em 11/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200955>

support, and nosocomial cases were also significantly associated with a higher probability of SRAG by COVID-19 in these individuals.

Conclusion: There is a high prevalence of SARS by COVID-19 in adults and aged people with CVD in Brazil. Factors associated with sociodemographic and clinical characteristics, signs, and symptoms were associated.

Keywords: Adult; Aged; Cardiovascular Diseases; COVID-19; Severe Acute Respiratory Syndrome; Epidemiology; Prevalence; Comorbidity; Hospitalization.

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

Introdução

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é um dos desfechos relacionados à infecção pelo coronavírus, denominada Sars-CoV-2, e tem se configurado em uma pandemia que tem gerado implicações sociais, financeiras e psicológicas em todo o mundo.¹ A doença foi caracterizada como uma pandemia, com 15.581.009 casos confirmados e 635.173 mortes em todo o mundo até 23 de agosto de 2020.²

A presença de Doença Cardiovascular (DCV) em indivíduos infectados pela COVID-19 pode implicar em um pior prognóstico, além de estar associada a uma maior taxa de letalidade.³ Dados sugerem que a lesão cardíaca aguda, o choque cardiogênico e a arritmia cardíaca estavam presentes, respectivamente, em 7,2, 8,7 e 16,7% dos pacientes após infecção pela COVID-19, e destacam que a estadia em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pode aumentar essa prevalência.⁴

As DCV se destacam como um importante problema de saúde pública nos países de baixa e média renda, tendo em vista o aumento da carga dessas doenças, seja com relação às comorbidades em função do convívio com as mesmas, seja pelos gastos públicos envolvidos.⁵ De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), a prevalência de DCV entre brasileiros adultos com idade maior ou igual a 18 anos era de 4,2%, apresentando gradiente crescente com o aumento da idade, destacando-se a prevalência de 11,4% nos idosos.⁶

Estudos envolvendo dados nacionais em um momento de pandemia auxiliam no entendimento e no direcionamento de ações mais efetivas e no planejamento a longo prazo. As ações de isolamento social adotadas para o enfrentamento da COVID-19 são distintas entre as macrorregiões brasileiras. Destacam-se as preocupações quanto a morbididades pré-existentes, como é o caso das DCV; os pacientes são orientados a seguir restrições de atividades que impõem limitações que poderão comprometer o controle das complicações advindas do convívio com as DCV, além do acompanhamento médico restrito nesse período.

Diante desse contexto, o objetivo deste estudo foi descrever a prevalência de SRAG por COVID-19 e analisar os fatores associados a essa condição em adultos e idosos com DCV crônica no Brasil até a 30ª Semana Epidemiológica de 2020.

Métodos

Delineamento e fonte de dados

Trata-se de um estudo transversal realizado com dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica

da Gripe (SIVEP-Gripe), disponibilizados pela plataforma *opendatasus*, disponível em <https://opendatasus.saude.gov.br/>. O Ministério da Saúde (MS), por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), desenvolve a vigilância da SRAG no Brasil desde 2009. Em 2020, a COVID-19 foi incorporada à rede de vigilância do Influenza e outros vírus respiratórios. Neste estudo, utilizaram-se dados das fichas de notificação de SRAG de indivíduos hospitalizados.

Os casos de SRAG são definidos por indivíduos que atendam os seguintes critérios: (a) febre, mesmo que autorreferida; (b) tosse ou dor de garganta; (c) dispneia ou saturação de $O_2 < 95\%$ ou desconforto respiratório; e (d) que tenham sido hospitalizados ou evoluído a óbito independentemente de hospitalização prévia.⁷

Foram incluídos neste estudo adultos e idosos (≥ 18 anos) com DCV hospitalizados com SRAG. Os indivíduos deveriam apresentar diagnóstico completo do caso na ficha de notificação (SRAG ou SRAG por COVID-19). O período de análise ocorreu até a 30ª Semana Epidemiológica de 2020.⁸

Variável dependente

A variável dependente foi a confirmação de SRAG por COVID-19 (não; sim). A variável “classificação final do caso”, presente no banco de dados, apresentava as seguintes categorias de resposta: SRAG por influenza; SRAG por outros vírus respiratórios; SRAG por outro agente etiológico; SRAG não especificado; e COVID-19. Dessa forma, as categorias de SRAG foram agrupadas e a variável dependente foi categorizada em “outros tipos de SRAG” e “SRAG por COVID-19”. Dentre os casos analisados, 95,9% foram diagnosticados laboratorialmente, 0,4% por meio de vínculo epidemiológico e 3,7% de forma clínica.

Variáveis independentes

As variáveis foram analisadas em três blocos distintos: fatores sociodemográficos, sinais e sintomas, e fatores clínicos. Os fatores sociodemográficos compreenderam: sexo (masculino; feminino), faixa etária (18 a 29; 30 a 39; 40 a 49; 50 a 59; 60 a 69; 70 a 79; 80 ou mais), raça (branca; preta; amarela; parda; indígena), macrorregião de residência (Sul; Sudeste; Centro-Oeste; Nordeste; Norte) e zona de residência do paciente (urbana; rural; periurbana). No bloco de sinais e sintomas, foram incluídos: febre (não; sim), tosse (não; sim), dispneia (não; sim) e saturação de $O_2 < 95\%$ (não; sim). Com relação aos fatores clínicos, analisou-se: internação em UTI (não; sim), uso de suporte ventilatório (não; sim; invasivo; sim, não invasivo) e caso nosocomial, ou seja, caso de SRAG com infecção adquirida após internação (não; sim).

Análise de dados

Foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis por meio do cálculo das frequências relativas. Para a identificação dos fatores associados à confirmação de SRAG por COVID-19, inicialmente, foram estimadas as prevalências do desfecho segundo as variáveis da pesquisa, através do teste de χ^2 de Pearson, com nível de significância de 5%. Posteriormente, aplicou-se o modelo de Poisson com variância robusta, tanto bivariado quanto multivariado. Foram estimadas as razões de prevalência (RP) bruta e ajustada dos dados, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Utilizou-se a RP como medida de associação por se mostrar mais conservadora perante altas prevalências de desfechos.⁹

Para a entrada das variáveis na análise multivariada, considerou-se valor de p menor que 0,20 na análise bivariada. As variáveis foram introduzidas de uma só vez (método direto de seleção de variáveis). No modelo final, foram consideradas associadas as variáveis com valor de $p \leq 0,05$. As análises foram efetuadas no software *Stata*, versão 14.0 (<https://www.stata.com>).

Aspectos Éticos

Por tratarem-se de dados secundários, de domínio público e sem a identificação dos participantes, dispensou-se a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH), conforme resolução nº 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).¹⁰

Resultados

As notificações de 116.343 pacientes com DCV foram analisadas neste estudo. Desses, 61,9% foram diagnosticados com SRAG por COVID-19. Com relação à caracterização da amostra, a maioria era do sexo masculino (52,8%), de raça branca (51,3%), da macrorregião sudeste (58,3%) e residia em zonas urbanas (95,7%). Além disso, foi observada maior prevalência de indivíduos com 60 anos ou mais de idade (73,6%). Com relação à análise bivariada, todas as variáveis foram associadas à maior prevalência de SRAG por COVID-19, exceto a faixa etária de 80 anos ou mais e indivíduos que residiam em zonas periurbanas (Tabela 1).

No que se refere aos sinais e sintomas, a maioria apresentou febre (69,5%), tosse (79,3%), dispneia (82,8%) e saturação de $O_2 < 95\%$ (74,0%). Sobre os fatores clínicos, a maioria não necessitou ser internada em UTI (59,9%) e não se tratou de caso nosocomial (96,7%). Contudo, 50% dos indivíduos necessitou suporte ventilatório invasivo. Os sinais e sintomas associados à maior prevalência de SRAG por COVID-19 foram: febre, tosse e saturação de $O_2 < 95\%$ ($p < 0,05$). Com relação aos fatores clínicos, associou-se ao desfecho a internação em UTI, o uso de suporte ventilatório e caso nosocomial (Tabela 2).

No modelo final ajustado, a prevalência de SRAG por COVID-19 foi 4% menor nas mulheres, quando comparadas aos homens (RP=0,96; IC 95%: 0,94–0,99) e 18% menor em indivíduos que residiam em zonas rurais (RP=0,82; IC 95%: 0,77–0,87), quando comparados a indivíduos que residiam em zonas urbanas. Por outro lado, destaca-se a

prevalência 1,27 vezes maior na faixa etária de 50 a 59 anos (IC 95%: 1,09–1,48), e 1,81 vezes maior na região nordeste (IC 95%: 1,72–1,91). Febre (RP=1,24; IC 95%: 1,20–1,27), tosse (RP=1,12; IC 95%: 1,09–1,16), internação em UTI (RP=1,08; IC 95%: 1,05–1,11), uso de suporte ventilatório invasivo (RP=1,14; IC 95%: 1,09–1,19), uso de suporte ventilatório não invasivo (RP=1,11; IC 95%: 1,07–1,14) e caso nosocomial (RP=1,12; IC 95%: 1,05–1,20) foram estatisticamente associados a uma maior probabilidade de SRAG por COVID-19 (Tabela 3).

Discussão

Dentre os adultos e idosos hospitalizados que possuíam DCV, 61,9% obtiveram diagnóstico de SRAG por COVID-19. A prevalência do desfecho foi 4% menor nas mulheres e 18% menor em indivíduos que residiam em zonas rurais. Por outro lado, foi observada maior prevalência na faixa etária de 40 a 69 anos e na região nordeste. Febre, tosse, internação em UTI, uso de suporte ventilatório e caso nosocomial foram significativamente associados a uma maior probabilidade de SRAG por COVID-19.

Doenças crônicas podem ser consideradas fatores de risco à infecção por COVID-19 em função de sua susceptibilidade a maior morbimortalidade associada.^{11,12} Sendo assim, indivíduos com DCV prévias podem estar mais vulneráveis a quadros mais graves da infecção,¹³ considerando a fragilidade do sistema de cada indivíduo, oportunizando assim a ação potencial do vírus e corroborando com os dados encontrados nesta pesquisa, cuja prevalência de diagnóstico confirmado para COVID-19 nos pacientes com DCV hospitalizados foi alta.

Mesmo antes da pandemia, as DCV eram comorbidades comuns em diagnósticos de SRAG, sendo que estas podem elevar em doze vezes o risco de mortalidade associada.^{14,15} Embora não tenham sido avaliados os óbitos entre os participantes, um estudo desenvolvido por Zhang,¹⁶ em Wuhan na China, evidenciou que a mortalidade por COVID-19 em pacientes com DCV apresentou prevalência superior (22,2%) em relação à população geral do estudo (9,8%).

Estudos apontam que homens têm maior risco de evoluir para um quadro de maior gravidade da COVID-19,¹⁷ indicando possível influência de fatores biológicos intrínsecos ao sexo como também de fatores socioculturais e comportamentais. Esses dados parecem estar melhor consolidados em estudos populacionais chineses¹⁸ e europeus^{19,20} nos quais dados desagregados por sexo mostram números absolutos de contaminação semelhantes entre homens e mulheres, porém com pior evolução em homens, principalmente com DCV. Em publicação recente no periódico *Biology of Sex Differences*, dados epidemiológicos de países como Itália, China, Espanha, França, Alemanha e Suíça foram analisados e reforçaram essa hipótese. Esses dados agrupados indicam, ainda, que essa diferença nas taxas de infecção e pior prognóstico entre os sexos pode ser mais pronunciada em indivíduos de meia idade (50 a 59 anos).¹⁷

Uma das possíveis explicações para menor prevalência de SRAG por COVID-19 em mulheres é a variação entre a resposta imunológica e a susceptibilidade a infecções virais

Tabela 1 – Caracterização e análise bivariada dos fatores sociodemográficos associados a confirmação de SRAG por COVID-19 em adultos e idosos com doença cardiovascular crônica. Brasil, 2020. (N=116.343)

Variável	Percentual da amostra total %	Prevalência de SRAG por COVID-19 %	p*	RP bruta (IC95%)
Sexo			<0,001	
Masculino	52,8	63,8		1,00
Feminino	47,2	59,8		0,93 (0,92-0,95)
Faixa etária			<0,001	
18 a 29	0,7	53,3		1,00
30 a 39	2,8	63,6		1,19 (1,07-1,32)
40 a 49	7,6	67,3		1,26 (1,14-1,39)
50 a 59	15,3	67,4		1,26 (1,14-1,39)
60 a 69	23,4	65,2		1,22 (1,11-1,34)
70 a 79	25,0	61,1		1,14 (1,04-1,26)
80 ou mais	25,2	54,9		1,02 (0,93-1,13)
Raça			<0,001	
Branca	51,3	55,0		1,00
Preta	7,7	60,8		1,10 (1,06-1,14)
Amarela	1,6	64,0		1,16 (1,08-1,24)
Parda	39,2	65,1		1,18 (1,16-1,20)
Indígena	0,2	73,3		1,33 (1,12-1,58)
Macrorregião			<0,001	
Sul	10,9	39,9		1,00
Sudeste	58,3	61,3		1,53 (1,49-1,58)
Centro-Oeste	5,6	61,8		1,54 (1,48-1,61)
Nordeste	18,8	73,1		1,82 (1,77-1,88)
Norte	6,8	72,0		1,80 (1,73-1,87)
Zona de residência			<0,001	
Urbana	95,7	61,7		1,00
Rural	3,9	53,1		0,86 (0,82-0,89)
Periurbana	0,4	57,8		0,93 (0,81-1,07)

*Teste qui-quadrado de Pearson; valor de $p < 0,05$; IC95%: intervalo de 95% de confiança.

entre os sexos, podendo levar a diferenças na gravidade e na evolução da doença.¹⁷ Além disso, parece haver diferenças significativas na regulação e expressão de proteínas que participam do processo fisiopatológico do SARS-CoV-2 entre os sexos. Dados como a diferença entre nível circulante, atividade e expressão de enzima conversora de angiotensina 2^{21,22} e a serina protease transmembrana tipo 2²³ corroboram essa teoria. Além disso, um estudo realizado no Brasil apontou que mulheres com e sem doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) utilizam mais os serviços de saúde, quando comparadas aos homens.²⁴ Esse fato pode ser atribuído à maior percepção quanto aos sinais e sintomas de doenças, maior prevalência de realização de exames e maiores práticas de promoção e prevenção à saúde, contribuindo para melhores desfechos em saúde e menores taxas de infecção.²⁴

Apesar de se observar uma prevalência 18% menor de SRAG por COVID-19 em zonas rurais, provavelmente pela baixa densidade populacional, observam-se também incidência e mortalidade elevadas em regiões rurais e remotas, como Amazonas e Amapá, o que pode ser justificado pela dificuldade de acesso a cuidados intensivos.^{25,26} Corroborando esses achados, uma análise epidemiológica realizada nos Estados Unidos identificou uma maior taxa de infecção por SARS-CoV-2 na população urbana; entretanto, indivíduos negros, com idades entre 25 e 49 anos, fumantes e obesos estiveram relacionados a taxas de prevalência de COVID-19 aumentadas em áreas rurais.²⁵

As maiores prevalências observadas nas macrorregiões norte e nordeste podem se apresentar como um problema de saúde pública em potencial, tendo em vista as desigualdades regionais brasileiras.²⁷ Esse quadro

Tabela 2 – Caracterização e análise bivariada dos sinais e sintomas e fatores clínicos associados a confirmação de SRAG por COVID-19 em adultos e idosos com doença cardiovascular crônica. Brasil, 2020. (N=116.343)

Variável	Percentual da amostra total %	Prevalência de SRAG por COVID-19 %	p*	RP bruta (IC95%)
Febre			<0,001	
Não	30,5	49,3		1,00
Sim	69,5	67,4		1,36 (1,34-1,39)
Tosse			<0,001	
Não	20,7	52,1		1,00
Sim	79,3	64,2		1,23 (1,20-1,25)
Dispneia			0,271	
Não	17,2	61,6		1,00
Sim	82,8	61,2		0,99 (0,97-1,01)
Saturação O₂ <95%			<0,001	
Não	26,0	57,4		1,00
Sim	74,0	62,3		1,08 (1,06-1,10)
Internado em UTI			<0,001	
Não	59,9	58,6		1,00
Sim	40,1	65,7		1,19 (1,10-1,13)
Uso de suporte ventilatório			<0,001	
Não	25,7	55,5		1,00
Sim, invasivo	24,3	66,7		1,20 (1,17-1,22)
Sim, não invasivo	50,0	61,7		1,12 (1,09-1,13)
Caso nosocomial			<0,001	
Não	96,7	60,0		1,00
Sim	3,3	66,4		1,10 (1,05-1,15)

*Teste qui-quadrado de Pearson; Em negrito valor de p <0,05; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; IC95%: intervalo de 95% de confiança.

pandêmico expõe fragilidades na atenção e assistência à saúde no Brasil e reforça as questões de desigualdade nas regiões norte e nordeste, no que tange à contingência de profissionais, infraestrutura e capacidade para a produção e realização de testes diagnósticos, questões estas anteriores à pandemia e que persistiram no enfrentamento do atual quadro epidemiológico.²⁸

Um relatório produzido pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) (2020)²⁹ buscou classificar indicadores de vulnerabilidade (A-menos vulnerável a E-mais vulnerável) em nível municipal, com o intuito de criar estimativa de risco de propagação da COVID-19 nos estados brasileiros. Para isso, foram considerados fatores como expectativa de vida ao nascer, índice de GINI — que mede desigualdade e distribuição de renda —, componente de escolaridade do índice de desenvolvimento humano (IDHedu), % população vivendo em situação de extrema pobreza, % população vivendo em área urbana, % de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados, % de domicílios com água encanada e % de domicílios sem energia elétrica. Os dados mostraram que os municípios da região norte e nordeste foram considerados mais vulneráveis, pertencentes às classes C, D e E, e que

as capitais menos populosas, como Teresina, Maceió, Aracajú, Palmas, Rio Branco e Porto Velho apresentaram alto potencial de disseminação.

Neste estudo, observou-se que os sinais e sintomas mais frequentes associados à confirmação de SRAG por COVID-19, foram dispneia, tosse e febre, com associação estatisticamente significante apenas para febre e tosse. A análise de dados de 4.203 pacientes chineses identificou que os sintomas mais comuns associados à infecção por COVID-19 foram febre, tosse e dispneia (80,5, 58,3 e 23,8%); com relação às comorbidades, foram hipertensão, DCV e diabetes (16,4, 12,1 e 9,8%).³⁰ Em um estudo retrospectivo desenvolvido por Zhang,¹⁶ com amostra composta por 380 indivíduos e confirmação para COVID-19, verificou-se que a tosse com produção de escarro foi a condição mais comum em pacientes com DCV quando comparados à população geral.

Em um estudo conduzido por Fang,¹² foram considerados fatores associados à maior gravidade da doença na população em geral, com maior chance de pior prognóstico, a admissão em UTI (RR: 5,61, IC 95%: 2,68–11,76) e o uso de ventilação invasiva (RR: 6,53, IC 95%: 2,70–15,84). Já o estudo de Wang⁴ mostrou que indivíduos com comorbidades apresentaram a forma mais grave da doença, com maior necessidade de

Tabela 3 – Análise multivariada avaliando os fatores sociodemográficos, sinais e sintomas e fatores clínicos associados a confirmação de SRAG por COVID-19 em adultos e idosos com doença cardiovascular crônica. Brasil, 2020

Variável	Modelo final	
	RP Ajustada (IC95%)	Valor de p*
Sexo		0,010
Masculino	1,00	
Feminino	0,96 (0,94-0,99)	
Faixa etária		
18 a 29	1,00	
30 a 39	1,17 (0,99;1,38)	0,056
40 a 49	1,25 (1,07-1,46)	0,004
50 a 59	1,27 (1,09-1,48)	0,002
60 a 69	1,21 (1,04-1,41)	0,010
70 a 79	1,17 (0,96-1,29)	0,148
80 ou mais	0,99 (0,85-1,16)	0,981
Macrorregião		
Sul	1,00	
Sudeste	1,45 (1,39-1,51)	<0,001
Centro-Oeste	1,35 (1,26-1,45)	<0,001
Nordeste	1,81 (1,72-1,91)	<0,001
Norte	1,71 (1,62-1,82)	<0,001
Zona de residência		
Urbana	1,00	
Rural	0,82 (0,77-0,87)	<0,001
Periurbana	0,92 (0,76-1,12)	0,451
Febre		
Não	1,00	
Sim	1,24 (1,20-1,27)	<0,001
Tosse		
Não	1,00	
Sim	1,12 (1,09-1,16)	<0,001
Internado em UTI		
Não	1,00	
Sim	1,08 (1,05-1,11)	<0,001
Uso de suporte ventilatório		
Não	1,00	
Sim, invasivo	1,14 (1,09-1,19)	<0,001
Sim, não invasivo	1,11 (1,07-1,14)	<0,001
Caso nosocomial		
Não	1,00	<0,001
Sim	1,12 (1,05-1,20)	

No modelo final as variáveis foram ajustadas entre si; *Em negrito valor de $p < 0,05$; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; IC95%: intervalo de 95% de confiança.

Artigo Original

internação em UTI, além da associação encontrada entre o uso de suporte ventilatório e internação em UTI para pacientes com DCV e infecção confirmada para COVID-19, corroborando os achados deste estudo.

Apesar dos esforços a fim de controlar as infecções por COVID-19 adquiridas em ambiente hospitalar, estudos evidenciam que a infecção nosocomial é um agravante no controle da doença.^{4,30} No presente estudo, a infecção nosocomial esteve significativamente associada aos casos confirmados de SRAG por COVID-19. Um estudo realizado em Wuhan, na China, epicentro do início da pandemia, demonstrou uma prevalência de infecção nosocomial de 41% de SRAG atribuída à infecção por COVID-19, tendo maior prevalência em relação aos diagnósticos de SRAG em geral.^{4,30} Ainda mais preocupante, no estudo de Zhou,³¹ as proporções de infecções nosocomiais entre os pacientes confirmados para COVID-19 nos surtos iniciais da doença foi de 29,3%, reiterando a importância da proteção adequada, especialmente em ambiente hospitalar.

Destaca-se que algumas limitações devem ser consideradas ao interpretar os resultados deste estudo. Foram analisados os dados de adultos e idosos hospitalizados com DCV e, portanto, os resultados não podem ser generalizados para outras populações. Nesse contexto, a falta de variáveis disponíveis representativas de controle das DCV, como medicação utilizada e dados de estilo de vida, limita o ajuste dos achados para o fator *status*/controle das DCV. Ainda, há a influência da qualidade do preenchimento das fichas de notificação e da sua heterogeneidade nas regiões brasileiras, assim como a subnotificação de casos. Além disso, 4,1% dos casos não foram diagnosticados em laboratório. Esse fato pode ser atribuído à escassez de testes diagnósticos e laboratórios certificados para sua realização em algumas regiões do país.³² No entanto, foram realizadas outras formas reconhecidas de diagnóstico pelo Ministério da Saúde.³³

O estudo apresentou seus pontos fortes, destacando-se que a análise de bancos de dados secundários é uma das melhores formas de avaliar a situação epidemiológica de determinada população, sobretudo os bancos de abrangência nacional.

Referências

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Gorbelenya AE, Baker SC, Baric, RS. The species Severe acute respiratory syndrome coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
2. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva:OMS; 2020. [citado 23 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://covid19.who.int>.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
5. Massa KHC, Duarte YAO, Chiavegatto Filho ADP. Analysis of the prevalence of cardiovascular diseases and associated factors among the elderly, 2000-2010. *Ciênc. Saúde Coletiva.* 2019;24(1):105-14.
6. Theme Filha MM, Souza Júnior PRB, Damacena GN, Szwarcwald CL. Prevalence of chronic non-communicable diseases and association with self-rated health: National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;18(supl 2):83-96.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ficha de registro individual: casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizado [Internet]. Brasília, DF: OMS; 2020. [citado 23 de agosto de 2020]. Disponível em: http://189.28.128.100/sivepgripe/Ficha_SIVEP_GRIPE_SRAG_Hospital_31_03_2020.pdf.
8. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Calendário Epidemiológico 2020 [Internet]. Brasília, 2020. [Citado em 25 agosto 2020]. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/calendario-epidemiologico-2020>.
9. Francisco PMS, Donalísio MR, Barros MBA, Cesar CLG, Carandina L, Goldbaum M. Association measures in cross-sectional studies with complex sampling: odds ratio and prevalence ratio. *Rev Bras Epidemiol.* 2008;11(3):347-55.

Conclusão

Conclui-se que há alta prevalência de SRAG por COVID-19 em adultos e idosos com DCV no Brasil. Foram associadas a essa condição fatores relacionados às características sociodemográficas, características clínicas, sinais e sintomas. Por fim, os dados apresentados neste estudo contribuirão para o enfrentamento dessa pandemia ao apresentar achados provenientes de dados nacionais. Também poderão destacar importantes agravantes associados à confirmação de COVID-19, havendo a possibilidade da realização de ações de monitoramento no público alvo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Paiva KM, Hillesheim D, Gonzáles AI, Haas P; Obtenção de dados: Hillesheim D; Análise e interpretação dos dados: Paiva KM, Hillesheim D, Delevatti RS, Brown R, Gonzáles AI, Haas P; Análise estatística: Paiva KM, Hillesheim D, Delevatti RS; Redação do manuscrito: Paiva KM, Hillesheim D, Brown R, Gonzáles AI, Haas P; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Paiva KM, Hillesheim D, Delevatti RS, Gonzáles AI, Haas P.

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.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução Nº 510, de 7 de Abril de 2016 [Internet]. Brasília, 2016. [citado 23 de agosto de 2020]. 5 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html
11. Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L, et al. Analysis of Epidemiological and clinical features in older patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outside Wuhan. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):740-7.
12. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020;12(13):12493-503.
13. Francesca M, Pinto RD, Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2019;76(5):453-8.
14. Askin L, Tannirverdi O, Askin HS. The effect of coronavirus disease 2019 on cardiovascular diseases. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):817-22.
15. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68-78.
16. Zhang J, Lu S, Wang X, Jia X, Li J, Lei H, et al. Do underlying cardiovascular diseases have any impact on hospitalised patients with COVID-19? *Heart*. 2020;106(15):1148-53.
17. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):29.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
19. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-6.
20. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81.
21. White MC, Fleeman R, Arnold AC. Sex differences in the metabolic effects of the renin-angiotensin system. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):31.
22. Liu J, Ji H, Zheng W, Wu X, Zhu JJ, Arnold AP, et al. Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17 β -oestradiol-dependent and sex chromosome-independent. *Biol Sex Differ*. 2010;1(1):6.
23. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun X-W, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. 2005;310(5748):644-8.
24. Malta DC, Bernal RTI, Lima MG, Araújo SSC, Silva MMA, Freitas MIF, et al. Noncommunicable diseases and the use of health services: analysis of the National Health Survey in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2017;51(supl 1):1-10.
25. Floss M, Franco CM, Malvezzi C, Silva KV, Costa BR, Silva VXL, et al. The COVID-19 pandemic in rural and remote areas: the view of family and community physicians on primary healthcare. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(7):e00108920.
26. Paul R, Arif AA, Adeyemi O, Ghosh S, Han D. Progression of COVID-19 from urban to rural areas in the United States: a spatiotemporal analysis of prevalence rates. *J Rural Health*. 2020;36(4):591-601.
27. Natividade MS, Bernardes K, Pereira M, Miranda SS, Bertoldo J, Teixeira MG, et al. Social distancing and living conditions in the pandemic COVID-19 in Salvador-Bahia, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2020;25(9):3385-92.
28. Oliveira WK, Duarte E, França GVA, Garcia LP. How Brazil can hold back COVID-19. *Epidemiol Serv Saúde*. 2020;29(2):e2020044.
29. Fundação Osvaldo Cruz. Estimativa de risco de espalhamento da COVID-19 no Brasil e avaliação da vulnerabilidade socioeconômica nas microrregiões brasileiras [Internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2020. [citado 23 de agosto de 2020]. 16 p. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/2relatorio-procc-emap-covid-19-20200323-vulnerabilidade.pdf>
30. Zhang JY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk factors of severe disease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19: a systematic review, meta-analysis and metaregression analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2199-2206.
31. Jiang W, Lu Z, Shen X. Clinical practice of prevention and treatment of novel coronavirus infection in the medical personnel and surgical patients in the Department of Thoracic Surgery of Hospitals in Wuhan. *Chin J Thoracic Cardiovasc Surg*. 2020;27:364-70.
32. Zhou Q, Gao Y, Wang X, Liu R, Du P, Wang X, et al. Nosocomial infections among patients with COVID-19, SARS and MERS: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020;8(10):629.
33. Iser BPM, Silva I, Raymundo VT, Poletto MB, Schuelter-Trevisol F, Bobinski F. Suspected COVID-19 case definition: a narrative review of the most frequent signs and symptoms among confirmed cases. *Epidemiol Serv Saúde*. 2020;29(3):e2019354.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 [Internet]. Brasília, 2020. [citado 23 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/ddt-covid-19-200407.pdf>



Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) Causada por COVID-19: Um Fator Regional

Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Caused by COVID-19: A Regional Factor

Jussara A. Oliveira Baggio,¹ Ana Luiza Exel,² Ana Carolina do Nascimento Calles,² Vinicius Minatel²

Universidade Federal de Alagoas,¹ Arapiraca, AL - Brasil

Centro Universitário Tiradentes,² Maceió, AL - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Prevalência e Fatores Associados à SRAG por COVID-19 em Adultos e Idosos com Doença Cardiovascular Crônica

A doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, identificada na China no final de 2019 e denominada COVID-19 (do inglês *coronavirus disease*), foi declarada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020, acumulando mais de 20 milhões de casos confirmados no Brasil, e mais de 583 mil mortes causadas por complicações da doença, até o final da semana epidemiológica 35, em 04 de setembro de 2021.¹⁻³³ Segundo a OMS, o Brasil é o terceiro país com mais casos confirmados da SARS-CoV-2, ficando atrás somente dos Estados Unidos da América e Índia,¹⁻³ a qual é também considerada um país emergente e com problemas socioeconômicos semelhantes aos enfrentados pela população brasileira.

Os sintomas da infecção pelo SARS-CoV-2 podem variar desde uma Síndrome Grippal (SG), com sinais e sintomas leves como febre, tosse, congestão nasal e fadiga, até uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), com sintomas como dispneia, saturação de O₂ ≤ 93%, frequência respiratória ≥ 30 respirações por minuto, pressão arterial de oxigênio (PaO₂)/fração inspirada de oxigênio (FIO₂) < 300, linfopenia e edema alveolar.^{4,5} No Brasil, foram notificados cerca de 1 775 816 casos de SRAG por COVID-19, sendo que 32,2% dos casos evoluíram para óbito.⁶ Entre os 342.636 óbitos de SRAG por COVID-19 notificados em 2021 até a semana epidemiológica 36, 59,5% apresentavam pelo menos uma comorbidade, sendo as doenças cardíacas, doenças cerebrovasculares, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus (DM), as mais frequentes.^{6,7}

Diante da alta prevalência das doenças cardiovasculares (DCVs), principalmente entre os idosos e sua associação com o desenvolvimento de quadros graves da doença, Paiva et al.,⁸ tiveram como objetivo descrever a prevalência de SRAG por COVID-19 e analisar os fatores associados a essa condição em adultos e idosos com DCV crônica no Brasil até a 30ª semana epidemiológica de 2020. Os autores utilizaram dados fornecidos pelo Sistema de Informação de Vigilância

Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) e incluíram pessoas acima de 18 anos com DCVs hospitalizados com SRAG. Neste estudo, foram incluídos 116 343 pacientes, sendo que 61,9% foram diagnosticados com SRAG por COVID-19. Os autores encontraram características clínicas, sinais e sintomas semelhantes aos descritos na literatura.⁹ Os fatores associados a SRAG por COVID-19 foram febre, tosse, internação em unidade de terapia intensiva, uso de suporte ventilatório invasivo e não invasivo, e infecção nosocomial. Os resultados do estudo apontam maior prevalência de SRAG na faixa etária acima de 60 anos e na região Sudeste do Brasil.

Os resultados de Paiva et al.⁸ refletem o que já foi apontado em estudos anteriores.¹⁰ Destaca-se como principal contribuição, os dados de prevalência de SRAG por COVID-19 analisada por cada variável. Observou-se que a maior parte dos casos de SRAG no Nordeste e no Norte foram ocasionados pela COVID-19, um padrão diferente do Sul do país, onde somente 39,9% dos casos foram ocasionados pela COVID-19. Esses resultados demonstram que a prevalência de SRAG por COVID-19 tem um fator regional, refletindo a diferença de acesso ao sistema de saúde e a desigualdade social entre as regiões do Brasil. Um estudo publicado por Baggio et al.,¹¹ em Alagoas, mostrou alta taxa de incidência de COVID-19 nos municípios com os melhores índices de desenvolvimento humano, assim como, nos municípios com alta vulnerabilidade social. Entretanto, as maiores taxas de mortalidade foram observadas nos municípios mais pobres. No norte do país, foram observadas as maiores prevalências de comorbidades em pessoas internadas pela COVID-19, o que explica parcialmente o maior risco de morte nessa região.^{12,13} Somado a isso, precisamos levar em consideração o perfil de morbidade, a infraestrutura de saúde (número de leitos, profissionais capacitados), o acesso aos testes de diagnóstico e o tratamento em UTI com processos qualificados e seguros ao paciente.

A fim de aprimorar a análise realizada pelos autores seria interessante a inclusão dos dados sobre a presença de outras comorbidades, além das DCVs, como nível de atividade física prévia e acompanhamento médico para as DCVs. Além disso, a inclusão de outras comorbidades e o nível de atividade física na análise multivariada, permitiria estabelecer a curva de sobrevivência e mortalidade associado às outras comorbidades, como DM, obesidade, sedentarismo entre outros, as quais são comuns nessa população e possuem um papel importante no desenvolvimento de quadros graves da COVID-19.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; COVID-19; Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Correspondência: Jussara A. Oliveira Baggio •

Avenida Manoel Severino Barbosa, s/n. CEP 57309-005, Bairro Bom Sucesso, Arapiraca, AL - Brasil
E-mail: jussarabaggio@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210803>

Referências

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. World Health Organization. Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee Regarding the Outbreak of Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Geneva: WHO; 2020 Jan 30 [cited 2021 Oct 01]. Available from: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
3. Secretária de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial: Semana Epidemiológica 35 - 29/8 a 4/9/2021 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2021 [cited 2021 Oct 02]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/boletins-epidemiologicos/numeros-recentes>.
4. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive Care Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Challenges and Recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506-17. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
5. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and Multi-Organ Injuries in the Treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10228):e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
6. Secretária de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial: Semana Epidemiológica 36 - 5/9 a 11/9/2021 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2021 [cited 2021 Oct 02]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/boletins-epidemiologicos/numeros-recentes>.
7. Li J, He X, Yuan Y, Zhang W, Li X, Zhang Y, et al. Meta-Analysis Investigating the Relationship Between Clinical Features, Outcomes, and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Pneumonia. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):82-9. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.008.
8. Paiva KM, Hillesheim D, Rech CR, Delevatti RS, Brown RVS, Gonzáles AI, et al. Prevalence and Associated Factors of SARS by Covid-19 in Adults and Aged People with Chronic Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(5):968-975.
9. Santos LG, Baggio JAO, Leal TC, Costa FA, Fernandes TRMO, Silva RVD, et al. Prevalence of Systemic Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus in Individuals with COVID-19: A Retrospective Study of Deaths in Pernambuco, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(2):416-22. doi: 10.36660/abc.20200885.
10. Tavares CAM, Avelino-Silva TJ, Benard G, Cardozo FAM, Fernandes JR, Girardi ACC, et al. ACE2 Expression and Risk Factors for COVID-19 Severity in Patients with Advanced Age. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):701-7. doi: 10.36660/abc.20200487.
11. Baggio JAO, Machado MF, Carmo RFD, Armstrong ADC, Santos ADD, Souza CDF. COVID-19 in Brazil: Spatial Risk, Social Vulnerability, Human Development, Clinical Manifestations and Predictors of Mortality - A Retrospective study with Data from 59 695 Individuals. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e100. doi: 10.1017/S0950268821000935.
12. Andrade CLT, Pereira CCA, Martins M, Lima SML, Portela MC. COVID-19 Hospitalizations in Brazil's Unified Health System (SUS). *PLoS One*. 2020;15(12):e0243126. doi: 10.1371/journal.pone.0243126.
13. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and Regional Variations in Hospital Mortality from COVID-19 in Brazil: A Cross-Sectional Observational Study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):1018-26. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30285-0.



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

O Prognóstico da Doença Arterial Coronariana em um Hospital Público no Brasil: Achado do Estudo ERICO

The Prognosis of Coronary Artery Disease in a Brazilian Community Hospital: Findings from the ERICO Study

Tatiana Cristina Bruno,¹ Marcio Sommer Bittencourt,¹ Alessandra V. L. Quidim,¹ Itamar Santos,¹ Paulo Lotufo,¹ Isabela Bensenor,¹ Alessandra Goulart¹

Universidade de São Paulo, Hospital Universitário de São Paulo - Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica,¹ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O prognóstico de longo prazo pós síndrome coronária aguda (SCA) no cuidado secundário não é bem conhecido. A gravidade da doença arterial coronariana (DAC) como preditor de mortalidade no longo prazo foi avaliada em um hospital público no Brasil.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar o prognóstico de curto e longo prazo após um evento de SCA, de acordo com a gravidade da doença obstrutiva, em pacientes atendidos em um hospital público secundário para um coorte prospectivo sobre DAC no Brasil (o Estudo de Registro de Insuficiência Coronariana, estudo ERICO)

Métodos: Foram realizadas análises de sobrevida por curvas de Kaplan-Meier e modelo de risco proporcional de Cox [razão de risco (RR) com o respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% para avaliar mortalidade cumulativa global, por DCV e DAC, de acordo com a obstrução arterial coronária: sem obstrução (grupo de referência), doença de um vaso, doença de dois vasos, doença de múltiplos vasos] entre 800 adultos do estudo ERICO durante 4 anos de monitoramento. As RR são apresentadas como dados brutos e posteriormente padronizadas quanto a possíveis fatores de confusão, no período de 180 dias até 4 anos de monitoramento após a SCA. O p-valor <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Taxas de sobrevida mais baixas foram detectadas entre indivíduos com a doença de múltiplos vasos (global, DCV e DAC, p de teste de Log-rank <0,0001). Depois da padronização multivariada, a doença de múltiplos vasos [RR; 2,33 (IC 95%; 1,10-4,95)] e doença de um vaso obstruído [RR; 2,44 (IC 95%; 1,11-5,34)] tiveram o risco mais alto de mortalidade global comparadas aos índices dos sujeitos sem obstrução no monitoramento de 4 anos.

Conclusões: Não só os pacientes com doença de múltiplos vasos como também os com doença de um vaso tiveram alto risco de mortalidade no longo prazo pós-SCA. Esses achados destacam a importância de se ter uma abordagem melhor no tratamento e no controle de fatores de risco cardiovascular, mesmo em indivíduos com risco aparentemente baixo, atendidos em cuidado secundário.

Palavras-chave: Sobrevivência; Mortalidade; Síndrome Coronariana Aguda; Doença Arterial Coronariana; Hospital Público; Epidemiologia.

Abstract

Background: Long-term prognosis post-acute coronary syndrome (ACS) in secondary care is not well-known. The severity of coronary artery disease (CAD) as a predictor of long-term mortality was evaluated in a community hospital in Brazil. **Objective:** We aimed to compare short and long-term prognosis after an ACS event according to severity of obstructive disease in patients attended in a secondary community hospital from prospective CAD cohort in Brazil (the Strategy of Registry of Acute Coronary Syndrome, ERICO study).

Methods: Survival analyses were performed by Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazard models (hazard ratios (HR) with respective 95% confidence interval (CI) to evaluate cumulative all-cause, CVD and CAD mortality according the coronary artery obstruction: no-obstruction (reference group), 1-vessel-disease, 2-vessel-disease, multivessel-disease) among 800 adults from an ERICO study during a 4-year-follow-up. HR are presented as crude and further adjusted for potential confounders from 180 days to 4-year follow-up after ACS. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results: Poorer survival rates were detected among individuals with multivessel-disease (all-cause, CVD and CAD, p-log rank < 0.0001). After multivariate adjustments, multivessel-disease [(HR; 2.33 (CI 95%; 1.10-4.95)) and 1-vessel-disease obstructed (HR; 2.44 (CI 95%; 1.11-5.34))] had the highest risk for all-cause mortality compared to those with no obstruction at 4-year follow-up.

Correspondência: Tatiana Cristina Bruno •

USP - Hospital Universitário - Av. Lineu Prestes, 2565. CEP 05508-900, Butantã, Cidade Universitária, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: taticbruno@gmail.com

Artigo recebido em 29/04/2020, revisado em 01/10/2020, aceito em 02/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200399>

Conclusions: Not only multivessel-disease, but also 1-vessel-disease patients showed a high long-term mortality risk post-ACS. These findings highlight the importance of having a better approach in the treatment and control of cardiovascular risk even in apparently low-risk individuals attended to in secondary care.

Keywords: Survivorship; Mortality; Acute Coronary Syndrome; Coronary artery disease; Public Hospital; Epidemiology.

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

Introdução

Doenças cardiovasculares (DCV), especialmente a doença arterial coronariana (DAC), ainda são a principal causa de mortalidade em todo o mundo, inclusive no Brasil.^{1,2} A síndrome coronária aguda (SCA), que inclui angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) e sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI), representa uma carga significativa em países com renda baixa e média, incluindo o Brasil.³ Estatísticas nacionais revelam uma carga mais alta de mortalidade entre os que estão nas camadas sociais mais baixas, população trabalhadora e mais jovem, em comparação a populações mais ricas.^{2,3} A maior parte dos dados que relatou um prognóstico de longo prazo em DAC vem de estudos prospectivos realizados em países desenvolvidos.⁴⁻⁶ Nesses estudos de centros especializados com unidades de cardiologia com nível de cuidado terciário, taxas de mortalidade em longo prazo mais altas foram descritas entre aqueles com número mais alto de artérias obstruídas e gravidade de DAC comparados com os pacientes sem obstrução (<50%).⁷⁻⁹ Nesse cenário, a sobrevida em longo prazo após um evento SCA ainda não é bem conhecida entre pacientes avaliados no cuidado secundário ou primário. Além disso, a falta de acesso a abordagens cardiológicas mais especializadas e tratamento após um evento coronário agudo é um enorme problema de saúde, especialmente em países em desenvolvimento. Por exemplo, estudos anteriores já indicaram um prognóstico pior em pacientes com DAC admitidos em cuidado primário e secundário, sem indicação para cuidado especializado.¹⁰⁻¹² O mesmo se aplica ao Brasil, onde as dificuldades de acessar o cuidado terciário também parecem ser responsáveis por índices de mortalidade mais altos.¹³ Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar o prognóstico de curto e longo prazo após um evento de SCA de acordo com a gravidade da doença obstrutiva em pacientes atendidos em um hospital público secundário de um coorte prospectivo sobre DAC no Brasil (o Estudo de Registro de Insuficiência Coronariana, estudo ERICO)

Métodos

Desenho e população da amostra

Todos os pacientes eram participantes do estudo ERICO, um coorte prospectivo de indivíduos com SCA recrutados no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP) de fevereiro de 2009 a dezembro de 2013. Mais detalhes sobre o estudo ERICO são apresentados em outro lugar.¹⁴

Resumidamente, o estudo ERICO é um coorte contínuo do HU-USP, um hospital público de cuidado secundário com 260 leitos, localizado no bairro do Butantã, que tinha uma população de 428.000 habitantes em 2010.^{15,16} Embora o Butantã tenha alguns indicadores socioeconômicos acima da

média da cidade (por exemplo, renda familiar média), é uma região caracterizada por grande desigualdade.¹⁶

Aqui, avaliamos todos os participantes (n=800/1085, 73,7%) admitidos na emergência do HU-USP, como SCA confirmada, submetidos a angiografia invasiva para o diagnóstico de obstrução coronária, e decisão clínica posterior à fase aguda (tratamento exclusivamente clínico, intervenção coronária percutânea (ICP) ou enxerto de bypass na artéria coronária (CABG)). Todos os exames foram realizados em nossa principal clínica de referência durante a fase aguda do evento coronariano, o Instituto do Coração (InCor), um centro de referência em cardiologia a aproximadamente oito quilômetros do HU-USP. Como o HU-USP não é um hospital especializado, não há disponibilidade de procedimentos de cateterismo cardíaco ou de CABG.

Definição de Síndrome Coronária Aguda (SCA)

Todos os pacientes com suspeita de SCA na emergência do HU-USP passaram por triagem para participar do estudo ERICO. Os critérios de qualificação para participar do ERICO exigem que o paciente seja diagnosticado como tendo tido infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI), sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI) ou angina instável (AI). Os critérios usados para definir a SCA foram:¹⁴⁻¹⁷

1) Infarto do miocárdio: a presença de sintomas consistentes com isquemia cardíaca em um período de 24 horas antes da entrada no hospital e níveis de troponina I acima do 99º percentil com um coeficiente de variação específico de teste <10%.

1a) Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST > presença de critérios para doença arterial coronariana (DAC) mais um dos seguintes: supradesnivelamento do segmento ST persistente maior ou igual a 1 mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas ou a presença de um novo, ou presumidamente novo, bloqueio de ramo esquerdo.

1b) Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST: presença de critérios para infarto do miocárdio, mas não infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

2) Angina instável: sintomas consistentes com isquemia cardíaca 24 horas antes da admissão hospitalar, ausência de critérios de infarto do miocárdio, e pelo menos um dos seguintes: histórico de doença arterial coronariana; teste de estratificação de doença coronária positivo (invasivo ou não invasivo); alterações temporárias no segmento ST maiores ou iguais a 0,5 mm em duas derivações contíguas, nova inversão de onda T maior ou igual a 1 mm e/ou pseudonormalização de ondas T invertidas anteriormente; troponina I maior ou igual a 0,4 ng/ml (o que garante que os níveis de troponina I estão acima do 99º percentil independentemente do kit utilizado); ou concordância diagnóstica de dois médicos independentes.

Classificação da doença arterial coronariana

A classificação da doença coronária foi baseada na presença de obstrução $\geq 50\%$ de pelo menos 1 artéria coronária principal ou qualquer uma de suas derivações: artéria descendente anterior (DA), artéria circunflexa (CX) e artéria coronária direita (ACD). As seguintes categorias de obstrução coronária consistiram em: Grupo 1: sem obstrução, quando todos os vasos tinham $< 50\%$ de obstrução; Grupo 2: doença de um vaso, quando $\geq 50\%$ de obstrução estava presente em uma artéria coronária principal ou qualquer um de seus ramos; Grupo 3: doença de dois vasos, quando havia $\geq 50\%$ de obstrução em duas artérias coronárias principais ou em seus ramos principais; e Grupo 4: doença de múltiplos vasos, com obstrução de todas as três coronárias principais (ou seus principais ramos), ou obstrução $\geq 50\%$ da artéria coronária esquerda principal (ACE), ou presença de enxerto de bypass na artéria coronária (CABG).

Protocolo do estudo

Na admissão hospitalar por SCA, após a assinatura do consentimento informado, todos os participantes forneceram informações de linha de base com base em questionários padronizados que incluíam dados sociodemográficos, principais fatores de risco cardiovascular (hipertensão, diabetes, obesidade, dislipidemia, tabagismo, histórico familiar ou pessoal de doença arterial coronariana, sedentarismo, uso de cocaína ou menopausa) e o uso anterior de medicamentos. As condições clínicas foram autorrelatadas.

Três médicos foram independentemente responsáveis por analisar as informações e validar os casos de SCA. O protocolo do estudo também incluiu amostra sanguínea para exames laboratoriais, tais como: troponina I, creatina quinase MB, hemograma e perfil lipídico (incluindo colesterol total, HDL e LDL- colesterol (C), e triglicérides).

Depois de 30 dias do evento agudo, todos os participantes foram convidados a atualizar suas informações sobre riscos cardiovasculares. Aos seis meses e anualmente após o evento inicial, os pacientes foram contactados por telefone para atualizar suas informações, seu status vital, seu histórico cardiovascular e o uso de medicamentos. Sempre que um paciente relatava um novo possível evento de SCA, era iniciada uma investigação para coletar mais informações. O ERICO foi descrito em outro lugar.¹⁴

Resultados

Informações sobre três desfechos fatais, mortalidade global, por DCV ou por DAC, foram registradas pelo estudo ERICO. O status vital foi atualizado por meio de prontuários médicos e certidões de óbito. Os dados de mortalidade foram confirmados por certidões oficiais de óbito em colaboração com o sistema de estatísticas de saúde da cidade de São Paulo (PRO-AIM, Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade do município de São Paulo), com os órgãos estaduais de saúde (SEADE - Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados Estatísticos), e com o Ministério da Saúde do Brasil. A equipe de pesquisa preparou, regularmente, uma lista de indivíduos que foram relatados como mortos ou com quem o contato foi perdido. Os órgãos de saúde estaduais e municipais pesquisaram em seus bancos de dados certidões de óbito relatando resultados à equipe de pesquisa do estudo ERICO. No presente estudo, a causa básica da morte foi utilizada. Dois médicos analisaram independentemente

as certidões de nascimento e, quando necessário, a causa da morte subjacente foi reclassificada. Caso houvesse discordância entre eles, um terceiro médico realizava a análise da certidão de óbito, seguida de discussão e decisão por consenso. A causa de morte dos participantes era definida como causa cardiovascular ("mortalidade cardiovascular") quando poderia ter sido definida como "Doença do sistema circulatório" de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), capítulo IX, ou se a causa morte fosse identificada de acordo com o código R57.0 do CID-10, "Choque cardiogênico". Cada evento identificado foi adjudicado utilizando-se critérios internacionais pré-definidos.^{18,19} A mortalidade dos participantes foi classificada como "mortalidade pós-IM", sempre que uma DAC fatal foi identificada como a principal causa de morte. Para a causa de morte por DAC, usou-se a definição de infarto do miocárdio (I21.X), também presente no Capítulo IX sobre doenças circulatórias, CID-10. A mortalidade global se refere às mortes independentemente das causas subjacentes.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Análise Institucional relacionado a pesquisa em seres humanos. Todos os sujeitos forneceram um formulário de consentimento informado por escrito para o estudo.

Análise estatística

As análises descritivas dos participantes do ERICO foram apresentadas de acordo com os grupos pré-definidos de obstrução coronária descritos acima. As variáveis categóricas, apresentadas como frequências absolutas e relativas, foram analisadas pelo teste qui-quadrado. Como não se observou distribuição paramétrica pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, as variáveis contínuas são apresentadas como valores medianos com a respectiva faixa interquartil (FIQ), e a distribuição entre os subgrupos de obstrução coronária foi comparada utilizando-se os testes de Kruskal-Wallis.

Foram realizadas análises de sobrevida por curvas de Kaplan-Meier²⁰ e modelo de risco proporcional de Cox (razão de risco (RR) com o respectivo intervalo de confiança (IC de 95%)²¹ para avaliar mortalidade cumulativa global, por DCV e DAC, de acordo com o número de artérias coronárias principais obstruídas, ou qualquer um de seus ramos principais (sem obstrução (grupo de referência), doença de um vaso, doença de dois vasos, doença de múltiplos vasos). Para todos os pacientes na amostra houve um período de monitoramento de 7 anos, com o tempo médio de acompanhamento de 1.460 dias, o correspondente a 4 anos. Portanto, optou-se por fazer a análise de regressão de Cox e a Razão de risco aos 180 dias e anualmente até 4 anos após um evento agudo. Os modelos de regressão de Cox foram calculados da seguinte maneira: brutos, padronizados para idade e sexo, e modelo completo padronizado com histórico de DAC prévia, subtipo de SCA (AI, NSTEMI, STEMI), tabagismo (ex-fumante, fumante e nunca fumou), hipertensão, diabetes, dislipidemia e tipo de procedimento realizado (tratamento médico, percutâneo ou cirúrgico). Modelos adicionais padronizados quanto ao colesterol LDL, uso anterior de aspirina, medicamentos redutores de lipídeos, inibidores de enzima conversora da angiotensina (ECA), e β -bloqueadores também foram avaliados.

Todos os testes foram bicaudais, com uma significância de $< 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-

se o programa SPSS® Statistics versão 25.0 disponibilizado pela IBM®.

Resultados

Casuística

Dos 800 participantes que passaram por angiografia invasiva (de fevereiro de 2009 a dezembro de 2013), 343 (42,9%) foram submetidos a um tratamento conservador, incluindo pelo menos três dos seguintes medicamentos: aspirina, β bloqueador, inibidor ECA ou inibidor de enzima conversora da angiotensina II, e medicamentos redutores de lipídeos (estatinas ou fibratos). Entre os que faziam o tratamento conservador, 15 (4,4%) sofreram trombose química. Em relação às estratégias terapêuticas invasivas, 400 participantes (50,0%) passaram por intervenção coronária percutânea (ICP), com implante de stent (75,8% com stent de metal, 13,3% com angioplastia por balão, 10,9% com stent farmacológico), e 57 (7,2%) passaram por CABG.

Características clínicas e sociodemográficas

As características clínicas e sociodemográficas de acordo com o número de principais artérias coronárias obstruídas são apresentadas na Tabela 1. Em relação à presença de principais artérias coronárias obstruídas, foram: 107 (13,4%) sem obstrução, 304 (38,0%) doença de um vaso, 169 (21,1%) doença de dois vasos e 220 (27,5%) doença de múltiplos vasos.

A maior parte dos fatores de risco cardiovascular (FRC) eram mais frequentes entre pacientes com doença de múltiplos vasos. Entretanto, frequências mais altas de fumantes atuais e pacientes com STEMI e níveis de LDL-C ligeiramente mais altos foram observados entre indivíduos com doença de um vaso, em comparação com aqueles com doença de múltiplos vasos. Também foi encontrada uma diferença significativa no histórico de DAC prévia entre os subgrupos: sem obstrução, 15 (15,6%); doença de um vaso, 57 (19,9%); doença de dois vasos, 36 (22,4%); e doença de múltiplos vasos, 74 (36,1%), com $p < 0,0001$. Além disso, o histórico prévio de insuficiência cardíaca era mais frequente quanto mais alto era o nível de obstrução: sem obstrução, (24,5%); doença de um vaso, (13,6 %); doença de dois vasos, (13,5%); e doença de múltiplos vasos, (26,2%), com $p = 0,001$. Da mesma forma, a fração de ejeção era mais baixa quanto mais alta era a gravidade da obstrução coronária, (mediana 59, FIQ: 43-66); doença de um vaso, (mediana 60, FIQ: 50-67); doença de dois vasos, (mediana 60, FIQ: 45-67); e doença de múltiplos vasos (mediana 51, FIQ: 41-65), $p = 0,001$.

Em relação à terapia medicamentosa na admissão do hospital, pacientes com doença de um vaso tinham a menor porcentagem de administração de β bloqueadores (25,2%), comparados aos demais ($p = 0,048$). Não foram observadas diferenças significativas em relação ao uso de medicamentos-padrão para DAC durante o monitoramento, independentemente do número de artérias coronárias principais obstruídas (Tabela suplementar 1).

Mortalidade e sobrevida

Em geral, foram observadas 140 mortes pós-SCA (88 mortes devido a DCV, das quais 52 eram devidas a DAC). Taxas de sobrevida mais baixas também foram detectadas entre indivíduos

com a doença de múltiplos vasos (global, DCV e DAC, p de teste de Log-rank $< 0,0001$) (Figuras 1-3). Depois da padronização multivariada que incluiu idade, sexo e principais FRC, indivíduos com doença de múltiplos vasos ou com doença de um vaso tinham risco mais de duas vezes mais alto de mortalidade global em comparação aos sem obstrução, no monitoramento de 4 anos (Tabela 2).

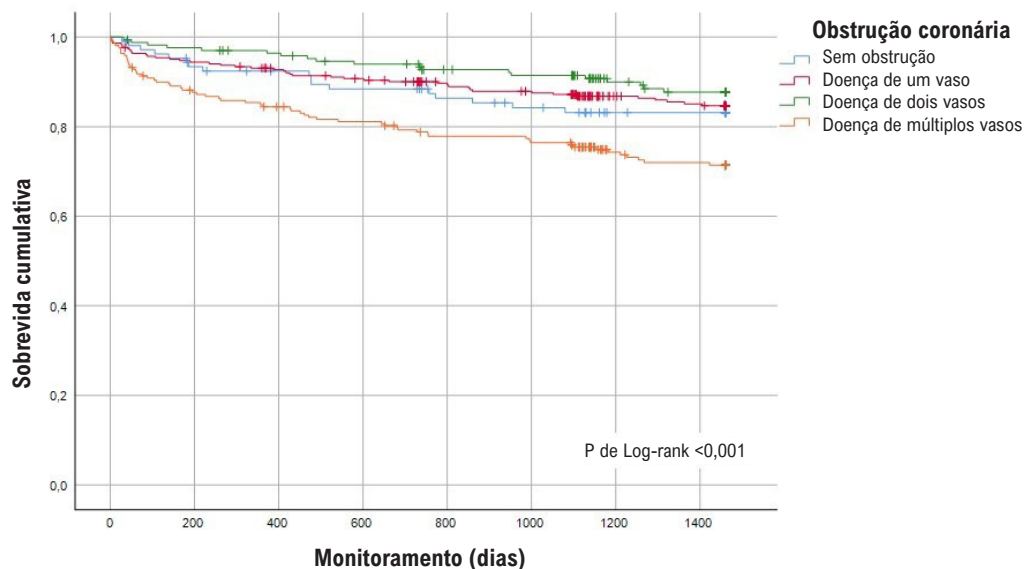
Também foram encontradas RR mais altas (padronizadas por idade e sexo) para mortalidade por DCV aos 180 dias, e para mortalidade por DAC aos 180 dias, 1, 2 e 4 anos de monitoramento, entre os pacientes com doença de múltiplos vasos. Entretanto, após a padronização multivariada, não foram detectados riscos significativos de mortalidade por DCV ou DAC de acordo com a obstrução coronária durante o monitoramento (Tabelas 3 e 4). As análises de sensibilidade, exceto aquelas com STEMI, não alteraram a direção de nossos principais achados em relação à mortalidade global após 4 anos entre os pacientes com doença de um vaso [RR; 2,09 (IC 95%; 0,64-6,78); $p = 0,22$] e entre os com doença de múltiplos vasos [RR; 2,39 (IC 95%; 0,76-7,44); $p = 0,13$]. Outras padronizações quanto ao colesterol LDL, uso anterior de aspirina, medicamentos redutores de lipídeos, inibidores de enzima conversora da angiotensina (ECA), e β -bloqueadores não alteraram nossos achados principais.

Discussão

No estudo ERICO, foi encontrado um risco mais alto de morte (mortalidade global) em ambos os subgrupos com doença de um vaso e doença de múltiplos vasos em comparação aos indivíduos sem obstrução (obstrução $< 50\%$) quatro anos após o evento agudo. Entre os pacientes com doença de múltiplos vasos, também foram observadas razões de risco mais altas para mortalidade por DCV e DAC, mas não após a padronização multivariável.

Os resultados estão de acordo com a maioria dos dados publicados sobre DAC que descreveram mortalidade alta e sobrevida baixa entre os pacientes com doença de múltiplos vasos.⁷⁻⁹ Entretanto, também foi descrita a alta mortalidade entre os portadores da doença de um vaso. Da mesma forma, Porter et al., descreveram o prognóstico de longo prazo entre a amostra de jovens adultos que foram submetidos a angiografia coronariana após um evento isquêmico.²² Este estudo descreveu um prognóstico comparável entre pacientes com doença de um vaso e os com doença de múltiplos vasos (pacientes com doença de um vaso tinham uma taxa de sobrevida mais baixa (63%) em relação à doença de múltiplos vasos (65%) $p = 0,001$).²² Assim como em nossa amostra, a maior parte dos participantes era do sexo masculino (88%) com frequência mais alta para fumantes atuais (58%). Talvez essas semelhanças possam ter contribuído para resultados semelhantes em ambos os coortes.

Ao analisar os fatores de risco da linha de base que possam ter levado a um prognóstico de longo prazo para pacientes com doença de um vaso, observaram-se as frequências mais altas de STEMI, fumantes atuais, e a frequência mais baixa de usuários de betabloqueadores na admissão hospitalar no estudo ERICO. Nosso estudo mostra semelhanças com outros estudos que apresentaram uma taxa de mortalidade mais alta associada ao tabagismo na presença de DAC. No estudo de Yudi et al., que foi realizado em indivíduos com SCA, aqueles que continuaram



Tempo médio de sobrevida

Obstrução coronária	Mortes/Total (%)	Média (dias)	Tempo médio (dias) Intervalo de confiança (IC) de 95%	
			Inferior	Superior
Sem obstrução	17/107 (15,9)	1,290	1,212	1,367
Doença de um vaso	44/304 (14,5)	1,316	1,272	1,359
Doença de dois vasos	19/169 (11,2)	1,365	1,320	1,410
Doença de múltiplos vasos	60/220 (27,3)	1,174	1,106	1,241
Total	140/800 (17,5)	1,284	1,255	1,313

Figura 1 – Curva de sobrevida de Kaplan Meyer para mortalidade global durante 4 anos de monitoramento

a fumar têm um risco 80% mais alto de sobrevida baixa, enquanto os que pararam de fumar têm sobrevida comparável às daqueles que nunca fumaram.²³ Embora não se tenham informações sobre tabagismo durante o monitoramento, o status de tabagismo pode levar ao mau prognóstico entre os participantes com doença de um vaso.

Ao se analisar os medicamentos tomados, na linha de base, particularmente os pacientes com doença de um vaso tomaram menos β -bloqueadores do que aqueles com doença de múltiplos vasos (25,2% vs. 28,1%, $p=0,048$). Em um estudo brasileiro realizado por Nicolau et al., a administração precoce de β -bloqueadores na admissão hospitalar diminuiu a taxa de sobrevida sob monitoramento de longo prazo. Nesse estudo, demonstrou-se que a administração de β -bloqueadores nas primeiras 24 horas em pacientes NSTEMI contribuiu para um prognóstico melhor no longo prazo: tempo médio de sobrevida mais alto (11,86 $\pm$ 0,4 anos vs. 9,92 $\pm$ 0,39 anos, $p<0,001$).²⁴ Além disso, outro estudo multicêntrico brasileiro mostra que a prevenção secundária às DAC de acordo com diretrizes está associada a renda mais alta e melhor acesso aos serviços de saúde. Em geral, a população brasileira que vive com renda baixa-média tem algumas barreiras para acessar

os serviços de saúde públicos. Além disso, como mencionado anteriormente, os participantes do ERICO vieram de um bairro marcado por grande desigualdade.²⁵

Além disso, indivíduos com doença de um vaso, que tiveram a frequência mais baixa de usuários de β -bloqueadores e a frequência mais alta de fumantes na linha de base, tiveram o subtipo mais grave de SCA (STEMI). A análise de sensibilidade, com exceção dos pacientes com STEMI, resultou em um risco não significativo de mortalidade entre aqueles com doença de um vaso. Embora este estudo tenha considerado subtipo de SCA, tabagismo e uso de β -bloqueadores como variáveis de confusão nos modelos de regressão de Cox, não se pode excluir a possibilidade de efeito residual da baixa adesão e baixo controle de FRC poderia interferir no alto risco de mortalidade entre os indivíduos com doença de um vaso no estudo ERICO.

Além disso, o prognóstico de DAC também está relacionado à área do miocárdio em risco, e analisando a artéria coronária mais atingida em pacientes com doença de um vaso, identificou-se que 45,4% dos casos envolveram a artéria descendente anterior (DA). A DA é responsável por alimentar uma grande parte do miocárdio e, portanto, o

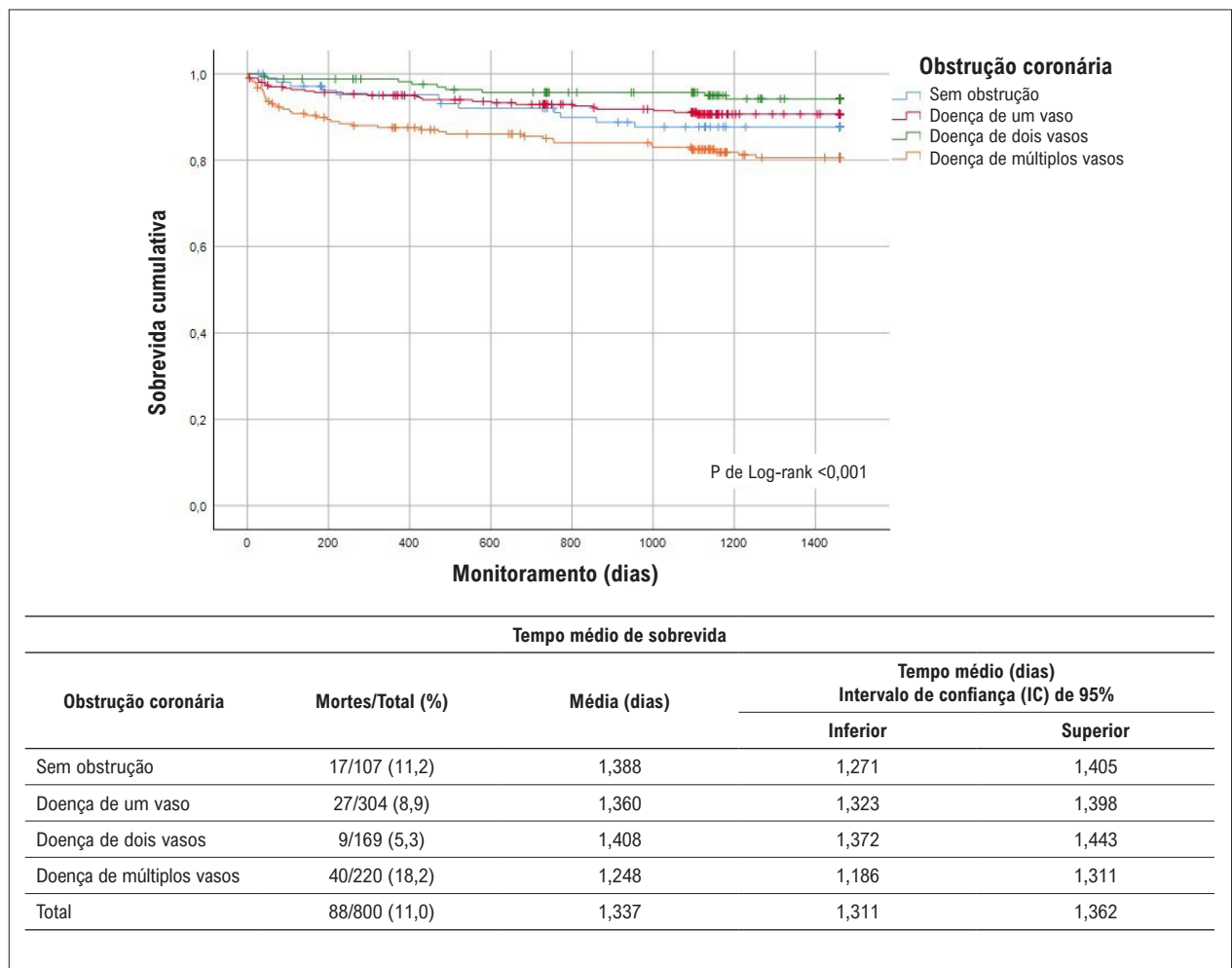


Figura 2 – Curva de sobrevida de Kaplan Meyer para mortalidade por DCV durante 4 anos de monitoramento

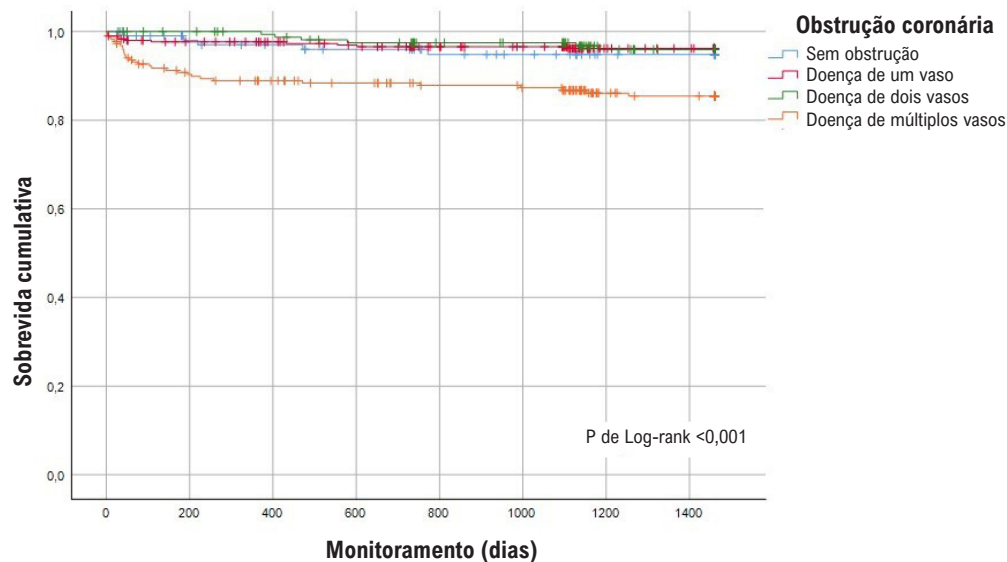
fato de que pacientes com doença de um vaso têm uma alta porcentagem de obstrução dessa artéria coronária pode ter levado a um prognóstico pior nesses pacientes.

Como nossos resultados diferem daqueles encontrados em outros estudos, em sua maioria realizados no cuidado terciário em países desenvolvidos,⁴⁻⁶ em relação aos pacientes com doença de um vaso, a comparação de taxas de mortalidade de acordo com o número de artérias coronárias principais pós-SCA deve ser interpretada com prudência. Não há diferenças entre como as DAC obstrutivas podem ser classificadas. Além disso, também há diferenças na seleção de pacientes e nas opções de tratamento oferecidas nos hospitais. Além disso, o advento da tecnologia do tratamento nas últimas décadas pode ser parcialmente responsável pelos resultados diferentes obtidos.

Este estudo tem alguns pontos fortes. Ele oferece evidências consistentes sobre a relação entre o maior número de principais artérias coronárias com DAC, mortalidade mais alta e taxas de sobrevida mais baixas. Nosso estudo relatou informações sobre o prognóstico para pacientes com doença de um vaso que precisam ser entendidas como não sendo tão benignas quanto parecem. Esse fato reforça a importância

de tratamento adequado e controle de fatores de risco cardiovascular após o evento SCA. A população do estudo ERICO tem nível socioeconômico baixo e é atendida em um hospital público, porém com a possibilidade de ser transferida para um centro de referência em cardiologia sem dificuldade. Além disso, monitoramos os medicamentos indicados para o tratamento da SCA em um período de um ano e avaliamos o consumo de acordo com a extensão da doença obstrutiva. Todos esses fatores, juntamente com o número significativo de pacientes em nosso estudo e o período de monitoramento de quatro anos, proporcionam uma oportunidade única para avaliar a associação entre taxas de mortalidade (global, DCV e DAC) de acordo com a gravidade da doença coronária quatro anos após o evento agudo. Entretanto, é necessário destacar algumas limitações. A angiografia invasiva para o diagnóstico de obstrução coronária não foi realizada por um profissional individualmente ou uma equipe restrita de profissionais, e isso pode ter gerado uma fonte de viés. Entretanto, um cardiologista do estudo ERICO revisou todos os casos e realizou a classificação de acordo com a extensão da doença obstrutiva.

Artigo Original



Tempo médio de sobrevida

Obstrução coronária	Mortes/Total (%)	Média (dias)	Tempo médio (dias) Intervalo de confiança (IC) de 95%	
			Inferior	Superior
Sem obstrução	5/107 (4,7)	1,403	1,353	1,452
Doença de um vaso	11/304 (3,6)	1,415	1,389	1,442
Doença de dois vasos	6/169 (3,6)	1,430	1,405	1,445
Doença de múltiplos vasos	30/220 (13,6)	1,290	1,231	1,349
Total	52/800 (6,5)	1,382	1,361	1,404

Figura 3 - Curva de sobrevida de Kaplan Meyer para mortalidade por DAC durante 4 anos de monitoramento.

Conclusão

No estudo ERICO, a doença de múltiplos vasos, bem como a doença de um vaso, apresentaram uma mortalidade global alta em longo prazo após a SCA. Portanto, este estudo reforça a importância de se desenhar uma abordagem melhor para controlar e tratar pacientes em todas as faixas de risco cardiovascular, incluindo aqueles que eram aparentemente de baixo risco, atendidos no cuidado secundário.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bruno TC, Bittencourt MS, Santos I, Lotufo P, Bensenor I, Goulart A; Obtenção de dados: Bruno TC, Bittencourt MS, Quidim AVL, Santos I, Bensenor I, Goulart A; Análise e interpretação dos dados: Bruno TC, Bittencourt MS, Santos I, Bensenor I, Goulart A; Análise estatística: Bruno TC, Bittencourt MS, Santos I, Goulart A; Redação do manuscrito: Bruno TC, Bittencourt MS, Quidim AVL, Lotufo P, Bensenor I, Goulart A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bruno TC, Bittencourt MS, Quidim AVL, Santos I, Lotufo P, Bensenor I, Goulart 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

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Tatiana Cristina Bruno pela Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HU-USP sob o número de protocolo CAAE: 82801318-0-0000-0076 / Registro CEP/HU/USP 1692/18. 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. GBD 2016 Causes of Death Collaborators M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210.
2. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil Trends and Perspectives. *Global Burden of Cardiovascular Disease*. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
3. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res*. 2014;114(12):1959-75.
4. Cheruvu C, Precious B, Naoum C, Blanke P, Ahmadi A, Soon J, et al. Long term prognostic utility of coronary CT angiography in patients with no modifiable coronary artery disease risk factors: Results from the 5 year follow-up of the CONFIRM International Multicenter Registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(1):22-7.
5. Maddox TM, Stanislowski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312(17):1754-63.
6. Maroszyńska-Dmoch EM, Woźakowska-Kapłon B. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery disease in young adults: a single centre study. *Kardiologia Pol*. 2016;74(4):314-21.
7. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-70.
8. Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, Faustino M, Flacco ME, Gualano MR, et al. Nonobstructive versus obstructive coronary artery disease in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):e004185.
9. De Ferrari GM, Fox KAA, White JA, Giugliano RP, Tricoci P, Reynolds HR, et al. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(1):37-45.
10. Bainey KR, Kaul P, Armstrong PW, Savu A, Westerhout CM, Norris CM, et al. Hospital variation in treatment and outcomes in acute coronary syndromes: insights from the Alberta Contemporary Acute Coronary Syndrome Patients Invasive Treatment Strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol*. 2017 Aug 15;241:70-5.
11. Curran HJ, Hubacek J, Southern D, Galbraith D, Knudtson ML, Ghali WA, et al. The effect of a regional care model on cardiac catheterization rates in patients with Acute Coronary Syndromes. *BMC Health Serv Res*. 2014 Nov 8;14:550.
12. Hassan A, Pearce NJ, Mathers J, Veugelers PJ, Hirsch GM, Cox JL, et al. The effect of place of residence on access to invasive cardiac services following acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2009;25(4):207-12.
13. Ribeiro ALP. The two Brazils and the treatment of acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):83-4.
14. Goulart A, Santos I, Sitnik D, Staniak H, Fedeli L, Pastore C, et al. Design and baseline characteristics of a coronary heart disease prospective cohort: two-year experience from the strategy of registry of acute coronary syndrome study (ERICO study). *Clinics*. 2013;68(3):431-4.
15. Prefeitura Municipal de São Paulo. Dados Demográficos dos Distritos pertencentes as Subprefeituras (2012) [Internet]. São Paulo: Prefeitura Municipal de São Paulo; 2016 [citado 20 Mar 2019]. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/subprefeituras/subprefeituras/dados_demograficos/index.php?p=12758
16. Prefeitura Municipal de São Paulo. Butantã, Região Oeste, Sumário de Dados 2004 [Internet]. São Paulo: Prefeitura Municipal de São Paulo; 2015 [citado 20 Mar 2019]. Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/subprefeituras/butanta/>
17. Fox KAA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg G, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002;23(15):1177-89.
18. Luepker R V, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2003;108(20):2543-9.
19. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
20. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-81.
21. Cox DR. Regression models and life-tables. *J Royal Stat Soc*. 1972;34(2):187-220.
22. Porter A, Wurzel M, Ben-Gal T, Sulkes J, Sagie A. Long-term prognosis of 210 patients who underwent coronary angiography before 40 years of age. *Am J Cardiol*. 1998;81(9):1168-70.
23. Yudi MB, Farouque O, Andrianopoulos N, Ajani AE, Kalten K, Brennan AL, et al. The prognostic significance of smoking cessation after acute coronary syndromes: an observational, multicentre study from the Melbourne interventional group registry. *BMJ Open*. 2017;7(10):e16874.
24. Nicolau JC, Furtado RHM, Baracioli LM, Lara LM, Dalcóquio TF, Scanavini Jr MA, et al. The Use of oral beta-blockers and clinical outcomes in patients with non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: a long-term follow-up study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(5):435-42.
25. Birck MC, Goulart AC, Lotufo PA, Benseñor IM. Secondary prevention of coronary heart disease: a cross-sectional analysis on the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2019;137(3):223-33.

*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

Prognóstico da Doença Arterial Coronariana em Hospitais Públicos no Brasil: O Estudo ERICO e Uso do Conhecimento na Saúde Pública

Prognosis of Coronary Artery Disease in Public Hospitals in Brazil: The ERICO Study and the Application of Knowledge in Public Health

Fátima Marinho^{1,2} 

Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil
Organização Internacional de Saúde Pública Vital Strategies,² Nova Iorque – EUA

Minieditorial referente ao artigo: O Prognóstico da Doença Arterial Coronariana em um Hospital Público no Brasil: Achado do Estudo ERICO

O grupo de doenças cardiovasculares (DCV) agrega as principais causas de morte no Brasil e no conjunto dos países em desenvolvimento.^{1,2} A doença isquêmica do coração (DIC) ou doença arterial coronariana (DAC) tem sido por muitos anos a principal causa de morte na população brasileira,¹ com exceção do ano de 2020,³ quando a doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) foi a primeira causa de morte, seguida pela DIC. A DIC foi a principal causa de anos de vida perdidos na população brasileira em 2016.⁴

Em 2017, foi estimada uma prevalência de DAC de 1,75% (2.500.000 de indivíduos), na população brasileira maior que 20 anos.¹ As maiores prevalências estavam nas regiões Sul e Sudeste, com taxa de mortalidade padronizada decrescente, mas com aumento da prevalência desde 1990.¹ Com estimativa de incidência de cerca de 121 mil casos por ano¹ em 2017, a DAC tem sido um importante problema de saúde pública no país.

O estudo ERICO,⁵ coorte de pacientes com episódio de síndrome coronária aguda (SCA) atendidos em um hospital secundário, entre outros estudos, é peça importante na produção do conhecimento sobre prognóstico de curto e longo prazos de pacientes em cuidado secundário e DCA.

Uma pergunta que está presente diante dos pacientes com SCA é qual a melhor intervenção, quais as evidências, qual o prognóstico. Como informar aos pacientes e as famílias sobre as chances da sobrevivência de longo prazo se ainda não há um conhecimento consolidado, muitas questões ainda não respondidas para a realidade brasileira, como, por exemplo, impacto dos determinantes sociais⁶ no prognóstico. Quais as evidências sobre o melhor tratamento?

A estatística cardiovascular¹ publicada em 2020 revelou que “foram realizadas 78.575 angioplastias coronárias pelo

SUS em 2018, com mortalidade hospitalar de 2,96% e média de permanência hospitalar de 4,5 dias”. Com esse número de angioplastias, a possibilidade de uso das melhores evidências para informar sobre o melhor cuidado e procedimentos, aumentam as chances de beneficiar não somente o paciente indivíduo, mas principalmente, os milhares de doentes com SCA incidente, reduzindo a mortalidade populacional e melhorando a qualidade de vida. 10% das hospitalizações⁷ no SUS foram por DCV em 2019.

O uso da tecnologia para o diagnóstico e tratamento durante uma manifestação aguda da doença (particularmente acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio [IAM]) foi fundamental em muitos países para redução de mortes e prolongamento da vida quando a DCV se manifesta.⁸

Cristina-Bruno et al.,⁹ revelam no artigo que “não só os pacientes com doença de múltiplos vasos como também os com doença de um vaso tiveram alto risco de mortalidade no longo prazo pós-SCA. Esses achados destacam a importância de se ter uma abordagem melhor no tratamento e no controle de FRC, mesmo em indivíduos com risco aparentemente baixo, atendidos em cuidado secundário”.

O surgimento e o rápido crescimento de fatores de risco cardiovascular (FRC) em países em desenvolvimento são responsáveis pelo forte aumento na morbidade/mortalidade relacionada a DIC nas últimas décadas, trazendo a necessidade de um plano de controle epidemiológico destinado a prevenir DCV em países em desenvolvimento.^{4,5,7,10}

A maior mortalidade por DAC está relacionada com um menor nível socioeconômico,⁵ países de maior renda têm taxa de mortalidade menor que países de média renda.^{1,4} Os novos tratamentos da DAC com uso de novas tecnologias têm reduzido a mortalidade, mas não podem reduzir a carga da doença e a perda da saúde^{1,4} associada com a DAC. Os fatores de risco como obesidade, dieta, tabagismo e sedentarismo têm aumentado o risco para o desenvolvimento da doença.^{1,2,4-6,9} A associação crescente DAC e diabetes, vem contribuindo para aumento do risco de óbito.¹¹⁻¹³

A linha de base do estudo ERICO⁶ mostrou “uma média de idade foi de 62,7 anos, 58,5% homens e 77,4% tinham 8 anos ou menos de estudo. Os fatores de risco cardiovascular mais comuns foram hipertensão (76%) e sedentarismo (73,4%). Apenas 29,2% tinham história prévia de doença coronariana”.⁶

No período 1990-2017, a prevalência de DAC aumentou nos dois sexos (de 1,08% para 1,75%), de maneira mais

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana; Prognóstico; Hospitais Públicos; Epidemiologia; Saúde Pública; Fatores de Risco; COVID-19; Mortalidade.

Correspondência: Fátima Marinho •

Rua São Bento, 470 Cj 104. CEP 01010-905, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: fmarinho@vitalstrategies.org

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210825>

proeminente em homens que em mulheres, aumentando com o envelhecimento da população.^{1,8}

Considerando a importância do tratamento da morbidade cardiovascular e seus eventos agudos, a tendência de redução da mortalidade por DAC e, o consequente, aumento da sobrevida dos pacientes com SCA e obstrução coronariana, trouxe a necessidade de elevar o conhecimento sobre o tratamento,⁹ o melhor uso das informações clínicas para o prognóstico^{8,13} e prevenção dos FRC.⁴ Para tanto seria fundamental conhecer as

práticas dos profissionais de saúde e seu nível de adesão às recomendações de boas práticas.¹⁴

Assim, conhecer com mais profundidade, produzir evidências, buscar impacto a nível populacional^{8,13,14} e, ao mesmo tempo, colocar no centro do debate sobre redução da prevalência e incidência de SCA e DAC as políticas de saúde pública⁸ para enfrentamento do crescente aumento dos FRC, como a forma mais efetiva para reduzir as perdas de saúde e os anos de vida perdidos devido a DAC.⁴

Referências

- Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(3):308-439.
- Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil Trends and Perspectives. Circulation. 2016; 133(4):422-33.
- COVID-19 Results briefing Brazil, [acessado em setembro de 2021] Disponível: http://www.healthdata.org/sites/default/files/covid_briefs/135_briefing_Brazil.pdf
- Marinho F, Passos VMA, Malta DC, França EB, Abreu DMX, Araújo V, et al. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2018;392(10149):760-75.
- Abreu SLL, França de Abreu JDM, Branco MRFC, Santos AM. Óbitos Intra e Extra-Hospitalares por Infarto Agudo do Miocárdio nas Capitais Brasileiras. Arq Bras Cardiol. 2021; 117(2):319-26.
- Goulart AC, Santos IS, Sitnik D, Staniak KL, Fedeli LM, Pastore CA, et al. Design and baseline characteristics of a coronary heart disease prospective cohort: two-year experience from the strategy of registry of acute coronary syndrome study (ERICO study). CLINICS 2013; 68(3):431-4
- Marmot M, Bell R. Fair society, healthy lives. Public Health, 2012; 26(1): S4-S10.
- Ramires JA. Implementação de Programas de Melhoria de Qualidade Assistencial. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):100-1.
- Bruno CT, Bittencourt MS, Quidim AVL, Santos I, Lotufo P, Bensenor I, Goulart A. O Prognóstico da Doença Arterial Coronariana em um Hospital Público no Brasil: Achado do Estudo ERICO. Arq Bras Cardiol. 2021; 117(5):978-985.
- Verdier F, Fourcade L. Changes in cardiovascular risk factors in developing countries. Medecine Tropicale: Revue du Corps de Santé Colonial. 2007; 67(6):552-8. PMID: 18300515.
- Siqueira AFA, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(2)
- Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RCO, Bittencourt MS, Sitnik D, et al. Mortalidade em um Ano após Evento Coronário Agudo e seus Preditores Clínicos: O estudo ERICO. Arq Bras Cardiol. 2015; 105(1):53-64.
- Viana MS, Lopes F, Cerqueira-Junior AMS, Suerdieck JG, Barcelos da Silva A, Souza TM, et al. Valor Prognóstico Incremental da Incorporação de Dados Clínicos à Anatomia Coronária em Síndromes Coronarianas Agudas: Escore SYNTAX-GRACE. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):527-32.
- Taniguchi FP, Bernardes-Pereira S, Silva SA, Ribeiro ALP, Morgan L, Curtis AB, et al. Implementação do Programa Boas Práticas em Cardiologia adaptado do Get With The Guidelines® em Hospitais Brasileiros: Desenho do Estudo e Fundamento. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):92-9.



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

Análise de Custo-Efetividade da Terapia com Evolocumabe em Pacientes com Alto Risco de Eventos Cardiovasculares no Contexto do SUS – Brasil

Cost-Effectiveness Analysis of Evolocumab Therapy in Patients at High Risk of Cardiovascular Events in the Context of the Brazilian Unified Health System

Luisa Latado,¹ Rodrigo Morel Vieira de Melo,^{1,2} Sôstenes Mistro,³ Adriana Lopes Latado,¹ Harrison Floriano do Nascimento,⁴ Yasmin Menezes Lira,⁵ Natalia Ferreira Cardoso de Oliveira,⁵ Yuri de Santana Galindo,¹ Tainá Viana,² Luiz Carlos Santana Passos^{1,2}

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

Hospital Ana Nery - Serviço de Cardiologia,² Salvador, BA – Brasil

Universidade Federal da Bahia. Instituto Multidisciplinar em Saúde - Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva,³ Vitória da Conquista, BA - Brasil

Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Pesquisa e Inovação Tecnológica,⁴ Salvador, BA – Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,⁵ Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Em associação às estatinas, os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) demonstraram ser eficazes na redução de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco.

Objetivo: Analisar a custo-efetividade da implementação de evolocumabe para pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.

Métodos: Um modelo de Markov foi utilizado, baseando-se em uma amostra ambulatorial de pacientes com doença arterial coronariana. Os desfechos primários analisados foram infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), revascularização do miocárdio e morte cardiovascular. O resultado foi expresso por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), considerando-se uma taxa de desconto de 5% ao ano, e uma análise de sensibilidade foi realizada, tendo em vista a imprecisão de valores.

Resultados: Selecionaram-se 61 pacientes com risco cardiovascular estimado em 35% em 10 anos, se em uso de atorvastatina 80mg/dia, e em 22,75%, se adicionado o evolocumabe. O custo global por paciente no período de 10 anos foi de R\$ 46.522,44 no grupo em monoterapia com atorvastatina versus R\$ 236.141,85 na terapia combinada, com uma efetividade global de 0,54 e 0,73, respectivamente. Isso resultou em uma RCEI R\$ 1.011.188,07 (R\$ 864.498,95 a R\$ 1.296.748,43) por desfecho cardiovascular evitado.

Conclusões: Apesar de não existirem padrões nacionais para custo-efetividade, os dados encontrados sugerem que a estratégia de associação do evolocumabe à terapia com estatina não é, no momento, custo-efetiva.

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana/tratamento farmacológico; Saúde Pública; Evolocumabe; Análise Custo-Benefício/economia; Hipercolesterolemia/terapia; Medição de Risco; Infarto do Miocárdio.

Abstract

Background: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and left ventricular hypertrophy (LVH) secondary to systemic hypertension (HTN) may be associated with left atrial (LA) functional abnormalities.

Objectives: We aimed to characterize LA mechanics in HCM and HTN and determine any correlation with the extent of left ventricular (LV) fibrosis measured by cardiac magnetic resonance (CMR) in HCM patients.

Methods: Two-dimensional speckle tracking-derived longitudinal LA function was acquired from apical views in 60 HCM patients, 60 HTN patients, and 34 age-matched controls. HCM patients also underwent CMR, with measurement of late gadolinium enhancement (LGE) extension. Association with LA strain parameters was analyzed. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Mean LV ejection fraction was not different between the groups. The E/e' ratio was impaired in the HCM group and preserved in the control group. LA mechanics was significantly reduced in HCM, compared to the HTN group. LA strain rate in reservoir (LASRr) and in contractile (LASRct) phases were the best discriminators of HCM, with an area under the curve (AUC) of 0.8, followed by LA strain in reservoir phase (LASr)

Correspondência: Rodrigo Morel Vieira de Melo •

Universidade Federal da Bahia - Departamento de Medicina - Praça XV de novembro, s/n. CEP 40110-060, Largo do Terreiro de Jesus, Salvador, BA – Brasil

E-mail: rodrigo.morel@ufba.br, morel@cardiol.br

Artigo recebido em 07/08/2019, revisado em 23/10/2020, aceito em 02/12/2020, corrigido em 17/09/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200690>

(AUC 0.76). LASRr and LASR-ct had high specificity (89% and 91%, respectively) and LASr had sensitivity of 80%. A decrease in 2.79% of LA strain rate in conduit phase (LASRcd) predicted an increase of 1cm in LGE extension ($r^2=0.42$, β 2.79, $p=0.027$).

Conclusions: LASRr and LASRct were the best discriminators for LVH secondary to HCM. LASRcd predicted the degree of LV fibrosis assessed by CMR. These findings suggest that LA mechanics is a potential predictor of disease severity in HCM.

Keywords: Cardiomyopathy; Hypertrophic; Hypertension; Echocardiography/methods; Magnetic Resonance Spectroscopy/methods; Left Ventricular Hypertrophy.

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

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo.¹ No Brasil, respondem por 29% dos óbitos em indivíduos ≥ 20 anos, conforme estudo feito pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) em 2015.² Entre as DCVs, destaca-se a aterosclerose, uma doença com patogenia intrinsecamente relacionada a fatores de risco modificáveis ou não.³

Altos níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) ocupam papel de destaque no risco da doença aterosclerótica. As terapias hipocolesterolêmicas para redução do LDL-c são fundamentais nesse cenário, e as estatinas mostraram-se eficazes e efetivas na prevenção de desfechos cardiovasculares.⁴ Estima-se que, para cada 39mg/dL de diminuição de LDL-c com estatinas, ocorra uma redução relativa de eventos cardiovasculares maiores na ordem de 21%.⁵

Os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) são uma nova classe de medicação para hipercolesterolemia, que tem como representantes comercializados no Brasil o evolocumabe e o aliocumabe. A PCSK9 é uma protease capaz de inibir a reciclagem dos receptores de LDL-c (LDL-R) expressos na superfície dos hepatócitos, diminuindo a captação hepática de LDL-c e elevando seus níveis plasmáticos.⁶ Por consequência, a inibição da PCSK9 possibilita a reciclagem dos LDL-R e aumenta a depuração do LDL-c circulante.

O estudo FOURIER demonstrou uma redução adicional de 59% nos níveis de LDL-c e de 15% nos desfechos cardiovasculares com o uso de evolocumabe (comparado com placebo) em pacientes de risco cardiovascular elevado, já em uso de estatina.⁷ Conforme as atualizações das diretrizes de especialidades, o evolocumabe é recomendado para a prevenção secundária de eventos em pacientes tratados com estatina de alta potência e que não tenham alcançado os níveis de LDL-c preconizados.⁸

Análises econômicas acerca da utilização desses novos fármacos são ainda muito escassas; porém, extremamente necessárias uma vez que seu custo direto é muito elevado. Um recente estudo americano demonstrou que o evolocumabe não foi custo-efetivo quando comparado ao uso isolado de estatinas.⁹ O presente estudo tem como objetivo avaliar a custo-efetividade do uso do evolocumabe em relação à terapia-padrão para pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares acompanhados no sistema de saúde público brasileiro.

Métodos

Delineamento e amostragem

Trata-se de um estudo de avaliação econômica do tipo custo-efetividade, que comparou atorvastatina 80mg/

dia, considerada a terapia hipolipemiante padrão, com a atorvastatina 80mg/dia combinada ao evolocumabe 140mg/mL a cada 15 dias na redução estimada de eventos cardiovasculares ateroscleróticos em pacientes com história prévia de síndrome coronariana aguda (SCA). Custos e benefícios foram avaliados para a perspectiva da sociedade, sobretudo no contexto do sistema público de saúde brasileiro.

O modelo econômico do estudo foi aplicado sob uma amostra por conveniência, obtida a partir de uma coorte prospectiva de pacientes em prevenção secundária e acompanhados no ambulatório de doença arterial coronariana (DAC) em um hospital público de referência na cidade de Salvador, na Bahia. Os critérios de inclusão dessa coorte foram SCA há menos de 1 ano, associada a falha em alcançar meta de LDL menor que 50mg/dL em tratamento convencional com estatina de alta potência, com ou sem ezetimibe, pelo período mínimo de 12 semanas. Foram considerados critérios de exclusão: doença concomitante fora de perspectiva terapêutica, sobrevida estimada inferior a 1 ano e participação de outro protocolo de pesquisa semelhante. Aplicaram-se os critérios de elegibilidade apenas nos pacientes que concordaram em participar do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Dessa coorte foram selecionados para estudo os pacientes que adicionalmente preenchiam os critérios de elegibilidade do ensaio clínico FOURIER:⁷ idade entre 40 e 85 anos, LDL-c ≥ 70 mg/dL e uso otimizado de estatina de alta potência ou, no mínimo, dose diária de 20mg de atorvastatina.

Análise estatística

A estatística descritiva foi utilizada para resumir as variáveis de interesse da amostra. Empregou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das variáveis contínuas, com valores de $p > 0,05$, indicando distribuição normal. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas pelas médias e desvios-padrão. Descreveram-se as variáveis categóricas por seu valor absoluto e percentual.

Modelo econômico

Os pacientes incluídos no estudo tiveram seu risco de desfechos decorrentes da doença aterosclerótica estratificado em 10 anos, de acordo com a presença de comorbidades e conforme publicação prévia.¹⁰ Considerou-se a categoria de maior risco em que o paciente se enquadrava, e o risco foi estimado por meio do cálculo da média do intervalo de risco, como descrito na Tabela 1.

A partir do risco estimado em 10 anos e de uma intervenção hipotética para a redução de eventos cardiovasculares com o

Tabela 1 – Categorias de alto risco para doença cardiovascular em 10 anos para pacientes em terapia com estatina, baseadas em dados de ensaios clínicos publicados

Categoria	Risco projetado em 10 anos (%)
Doença cardiovascular aterosclerótica clínica + diabetes	28-38
Com DRC	28-43
Sem DRC	26-29
Doença cardiovascular aterosclerótica clínica + DRC	34-35
SCA recente (< 3 meses)	32
DAC + fatores de risco mal controlados	28-41
DAC + Doença vascular periférica	43-55
DAC + ≥ 65 anos	21-54
AVCi/ataque isquêmico transitório e homem	31
DAC + hipercolesterolemia familiar (LDL-c ≥ 190mg/dL)	41

DRC: doença renal crônica; SCA: síndrome coronariana aguda; DAC: doença arterial coronariana; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico. Adaptado de Robinson et al.¹⁰

inibidor de PCSK9 nesses pacientes, elaborou-se um modelo de redução de risco cardiovascular com o evolocumabe para a amostra em estudo. Esse modelo baseou-se em dados do ensaio clínico FOURIER,⁷ que demonstraram uma redução adicional de 59% do LDL-c com o evolocumabe em pacientes já em uso de estatinas e em dados da metanálise CTT⁵ (*Cholesterol treatment trialists*). Constatou-se que, para cada 39 mg/dL de diminuição do valor de LDL-c, ocorreu uma redução no número de eventos cardiovasculares maiores de 21%. Apesar de o estudo FOURIER apresentar um seguimento de 26 meses, os resultados encontrados foram extrapolados para o período de 10 anos no presente estudo.

A avaliação de custo-efetividade foi realizada por meio de um modelo de Markov representado na Figura 1, que utilizou como desfecho primário uma combinação de eventos cardiovasculares maiores: infarto agudo do miocárdio (IAM); acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi); revascularização do miocárdio (RM); e morte cardiovascular. Apesar de Robinson et al.,¹⁰ não considerarem a RM como um dos desfechos avaliados, entende-se que intervenções coronarianas são frequentemente realizadas no pós-IAM, e uma vez que seu custo não está incluso no pagamento da internação por IAM, tal desfecho foi considerado para a análise.¹¹

Os custos de internamento por IAM, AVCi e RM foram obtidos através do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (Sigtap) do SUS, e coletaram-se os custos diretos relativos aos medicamentos a partir de dados da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia.¹² Os custos indiretos referentes à morte cardiovascular precoce foram calculados de acordo com o esquema demonstrado na Figura 2. O cálculo foi efetuado por meio da multiplicação do número de anos perdidos devido à morte precoce, considerando a expectativa de vida média do brasileiro e a média de idade da população avaliada pelo ganho financeiro anual médio do brasileiro. O salário utilizado no presente

estudo foi a média salarial da população brasileira em 2017, corrigida para a taxa de desemprego no mesmo período. Tais dados foram obtidos por meio do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹³

Estimaram-se os custos referentes ao tratamento com a estatina de alta potência a partir do valor de aquisição, via atacado pela nossa instituição, de uma unidade de comprimido de atorvastatina na dosagem de 40mg. No que diz respeito ao evolocumabe, pelo fato de não ser uma medicação adquirida no contexto do SUS, utilizou-se o valor de comercialização no varejo de uma seringa unitária na dosagem de 140mg.

Os resultados foram apresentados por meio da razão custo-efetividade incremental (RCEI), definida como o custo adicional da terapia com evolocumabe, expresso em reais (R\$), dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado, expresso por desfecho cardiovascular evitado, quando comparado com a terapia-padrão com atorvastatina de alta potência. Para o cálculo, considerou-se uma taxa de desconto de 5% ao ano.

Análise de sensibilidade

Para avaliar a robustez do modelo, realizaram-se análises de sensibilidade determinística e probabilística. Na análise determinística, os parâmetros do modelo variaram em até 20% para mais ou para menos, a fim de obter uma faixa RCEI. A análise probabilística foi realizada para avaliar a incerteza dos valores RCEI calculados. Para tanto, conduziu-se uma análise de Monte Carlo por microsimulação com 1.000 tentativas aleatórias. A partir dessa análise, gerou-se a curva de aceitabilidade para avaliar a probabilidade de que um tratamento seja mais custo-efetivo que outro, como função-limite da disposição a pagar por uma unidade adicional de efetividade. As análises foram realizadas no software *TreeAge Pro 2020 R.2*.

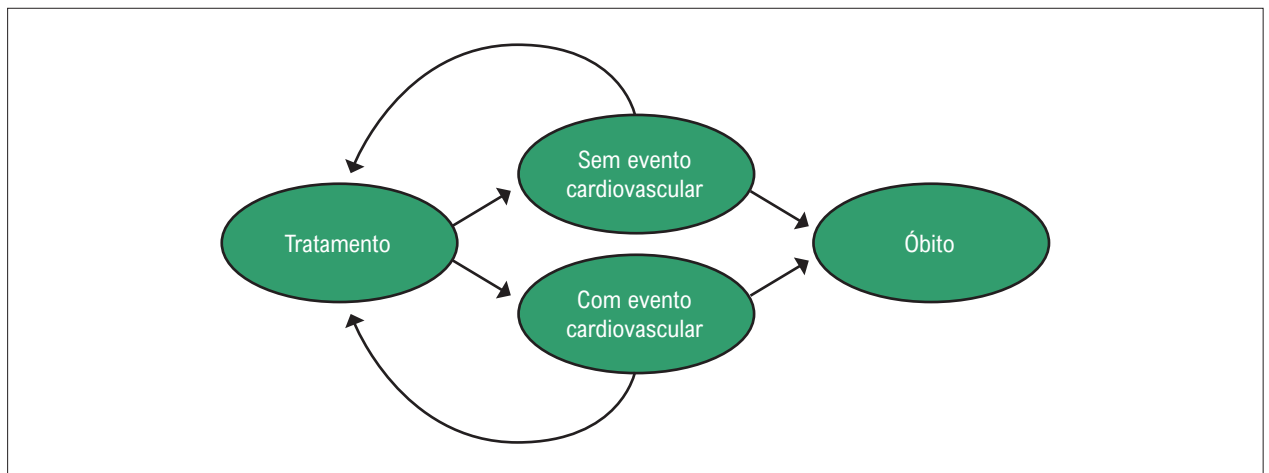


Figura 1 – Representação esquemática do modelo de Markov utilizado na comparação entre atorvastatina 80mg versus atorvastatina + evolocumabe. CV: cardiovascular.

$$\text{Custo de 1 morte cardiovascular} = \left[\begin{array}{c} \text{Número de anos perdidos} \\ \times \\ \text{Ganho médio anual} \end{array} \right]$$

Figura 2 – Fórmula utilizada para estimativa de custo da morte cardiovascular. Adaptado de Siqueira et al.¹¹

Considerações éticas

Conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa local, CAAE nº 68053317.9.0000.0045. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a declaração de Helsinki.

Resultados

De acordo com os critérios de inclusão, avaliaram-se 61 pacientes no presente estudo, e suas características clínicas e demográficas foram comparadas às da população acompanhada pelo estudo FOURIER, demonstrando uma heterogeneidade moderada entre os dois grupos, conforme descrito na Tabela 2. A amostra apresentava média de idade de 63 (± 11) anos, 32 indivíduos (52%) eram do sexo masculino e tinha como fator de risco cardiovascular mais prevalente a hipertensão arterial sistêmica (83%), seguido do *diabetes mellitus* (42%) e do tabagismo (31%). Desses pacientes, 54% sofreram IAM prévio e apresentavam uma média de LDL-c de 111 (± 34) mg/dL, dos quais 57% apresentavam valor de LDL-c maior ou igual a 100 mg/dL.

O risco individual médio de IAM, AVCi, RM ou morte cardiovascular em 10 anos dos pacientes do estudo, quando em uso isolado de terapia com atorvastatina, foi de 35%.

Os custos de internamento por IAM, AVC isquêmico e RM foram, respectivamente, R\$ 588,12, R\$ 463,21 e R\$ 6.756,37, enquanto o valor de um comprimido de atorvastatina 40mg foi de R\$ 1,00 e o de uma seringa de 140 mg de evolocumabe foi de R\$ 901,61.

Para o cálculo do custo da morte cardiovascular precoce, consideraram-se a média de idade de 63 anos dos pacientes e a de morte de 68 anos, considerando que, em um período de 10 anos, o óbito ocorreria, em média, após 5 anos. Adequando-se à proporção de homens e mulheres, a expectativa média de vida da amostra estudada foi de 75 anos e 8 meses, levando a uma perda de 7,7 anos de vida caso o evento “morte” ocorresse, e o ganho médio anual corrigido para taxa de desemprego foi de R\$ 22.128,00. Dessa maneira, uma morte cardiovascular precoce na população estudada teria o custo de R\$ 170.385,60.

Na estimativa realizada, o tratamento com evolocumabe reduziria a média de LDL-c da população de 111 mg/dL para 45,5 mg/dL, o que representaria uma redução relativa de risco de 35% em relação ao uso isolado de atorvastatina 80 mg/dia. Assim, os pacientes em uso da terapia combinada atorvastatina e evolocumabe teriam um risco individual de 22,75% de ocorrência de um dos eventos que compõem o desfecho composto (IAM, AVCi, RM ou morte cardiovascular em 10 anos), representando uma redução de risco absoluto

Tabela 2 – Características clínicas e demográficas da população de pacientes com doença arterial coronariana e no ensaio FOURIER

	AMOSTRA	FOURIER
Idade, média (±DP)	63 (11)	63 (9)
Sexo masculino, n° (%)	32 (52)	20.795 (75)
Fatores de risco cardiovascular, n° (%)		
Hipertensão	51 (83)	22.040 (80)
Diabetes melito	26 (42)	9.333 (34)
Tabagismo	19 (31)	7.770 (28)
História de doença vascular, n° (%)		
IAM	33 (54)	22.356 (71)
AVCi	0 (0)	5.330 (17)
Uso de ezetimibe, n° (%)	6 (10)	1.393 (5)
Parâmetros lipídicos		
LDL-c, média (±DP), mg/dL	111 (34)	97 (28)
LDL-c 70-99 mg/dL, n° (%)	26 (43)	15.586 (57)
LDL-c ≥ 100mg/dL, n° (%)	35 (57)	9.943 (36)
HDL-c, média (±DP), mg/dL	45 (13)	46 (13)
Triglicerídeos, média (±DP), mg/dL	159 (97)	149 (70)

DAC: doença arterial coronariana; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico.

projetada em 10 anos de 12,25%. No cálculo da média dos custos referentes a cada um dos desfechos, observando-se a proporção de ocorrência dos mesmos no grupo placebo do estudo FOURIER,⁷ obteve-se um valor médio de R\$ 23.145,40, caso um dos desfechos ocorresse.

O custo com o medicamento referente à terapia-padrão com atorvastatina 80mg/dia por 10 anos seria de R\$ 7.300,00 por paciente tratado, enquanto na terapia com atorvastatina 80mg/dia + evolocumabe 140mg administrado a cada 15 dias seria de R\$ 223.686,40 por paciente durante 10 anos. Ao considerar o custo global por paciente, que inclui a probabilidade de ocorrência e os custos dos desfechos negativos, o custo global do tratamento com atorvastatina em monoterapia foi de R\$ 46.522,44 *versus* R\$ 236.141,85 na terapia combinada, com uma efetividade global de 0,54 e 0,73, respectivamente.

Ao considerar a média dos custos e efetividades observadas no modelo, obtiveram-se um custo incremental de R\$ 189.619,41 e uma efetividade incremental de 0,19, o que resultou em uma RCEI de R\$ 1.011.188,07 por desfecho cardiovascular evitado. A Figura 3 resume a comparação da relação custo-efetividade entre as duas alternativas analisadas no estudo.

Na Tabela 3, é possível observar os resultados das medidas de custo e de efetividade resultantes do modelo econômico, com a respectiva análise de sensibilidade obtida através da simulação de Monte Carlo.

Na análise de sensibilidade determinística, com variação dos valores de custo e de efetividade de cada uma das estratégias, obteve-se uma faixa de variação da RCEI de R\$ 864.498,95 a R\$ 1.296.748,43. Pela análise da curva de

aceitabilidade (Figura 4), foi possível observar que, apenas após um incremento de R\$ 1.000.000,00 na disponibilidade a pagar, a terapia associada com evolocumabe apresentou maior probabilidade de ser mais custo-efetiva.

Discussão

No presente estudo, um modelo de redução de risco cardiovascular demonstrado pelo ensaio clínico FOURIER foi extrapolado para o período de 10 anos e utilizado para avaliar a custo-efetividade da adição do evolocumabe em amostra acompanhada no SUS. Os pacientes eram portadores DAC comprovada, com SCA recente e níveis elevados de LDL-c, apesar de estarem em terapia otimizada com estatina de alta potência. A análise de custo-efetividade demonstrou que a adição do evolocumabe 140mg a cada 15 dias à terapia-padrão, considerando o atual valor de compra de ambos medicamentos, acarretaria um custo incremental em 10 anos de R\$ 189.619,41 por paciente. Dessa forma, seria necessário investir R\$ 1.011.188,07 com a terapia adicional do evolocumabe para cada evento cardiovascular (fatal ou não) adicional evitado.

Os inibidores de PCSK9 surgiram como uma terapia promissora para pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares, em prevenção secundária e níveis elevados de LDL-c refratários à terapia com estatina de alta potência, apresentando uma redução absoluta de risco maior e um número necessário para tratar (NNT) menor em pacientes com níveis mais altos de LDL-c residual.¹⁴ No entanto, cada vez mais, compreende-se a importância de uma análise econômica em saúde prévia à tomada de decisão acerca da implementação de novas tecnologias, inclusive de medicamentos, no sistema

público de saúde, uma vez que novas tecnologias quase sempre estão acompanhadas de incrementos financeiros elevados ao sistema. Esse conhecimento permitiria que a alocação de recursos econômicos fosse realizada de uma forma mais sistemática do que intuitiva pelos gestores da saúde.¹⁵ Assim, em relação ao evolocumabe, um anticorpo

monoclonal humanizado, estudos deste tipo são necessários para tomada de decisão sobre sua implementação no SUS.

Muitos países, na tentativa de padronizar um valor para orientar as decisões de incorporação de novas tecnologias aos sistemas de saúde, têm estabelecido um limiar de custo-efetividade, este representado por uma razão entre custo

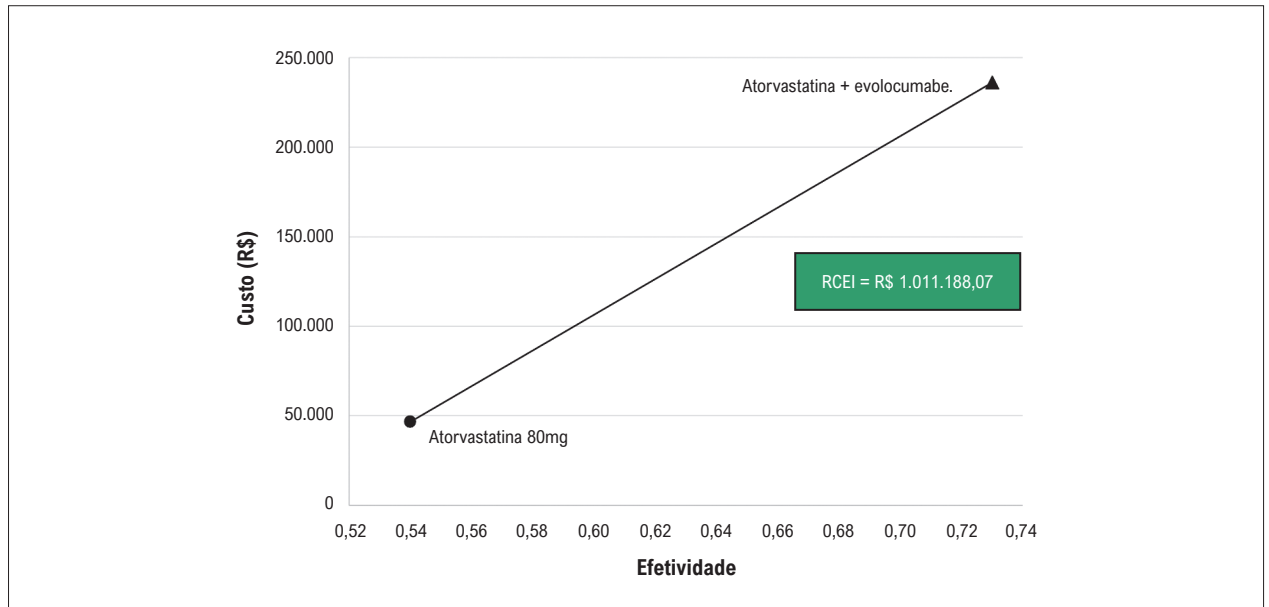


Figura 3 – Comparação de custo-efetividade entre atorvastatina e atorvastatina + evolocumabe na redução de desfechos cardiovasculares. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 3 – Simulação de Monte Carlo na avaliação de custo-efetividade da terapia combinada de atorvastatina e evolocumabe versus terapia-padrão com atorvastatina em monoterapia

		Tratamento	
Atributo	Medida	Atorvastatina	Atorvastatina + evolocumabe
Custo (R\$)			
	Média	46.122,35	220.373,82
	Desvio-padrão	2.136,05	1.450,45
	Mediana	46.065,31	220.404,32
	Percentil 2,5	41.643,23	217.668,81
	Percentil 10	43.402,22	218.484,95
	Percentil 90	48.845,06	222.212,71
	Percentil 97,5	50.186,16	223.240,95
Efetividade			
	Média	0,55	0,73
	Desvio-padrão	0,01	0,01
	Mediana	0,55	0,73
	Percentil 2,5	0,53	0,72
	Percentil 10	0,54	0,72
	Percentil 90	0,56	0,74
	Percentil 97,5	0,56	0,75

Artigo Original

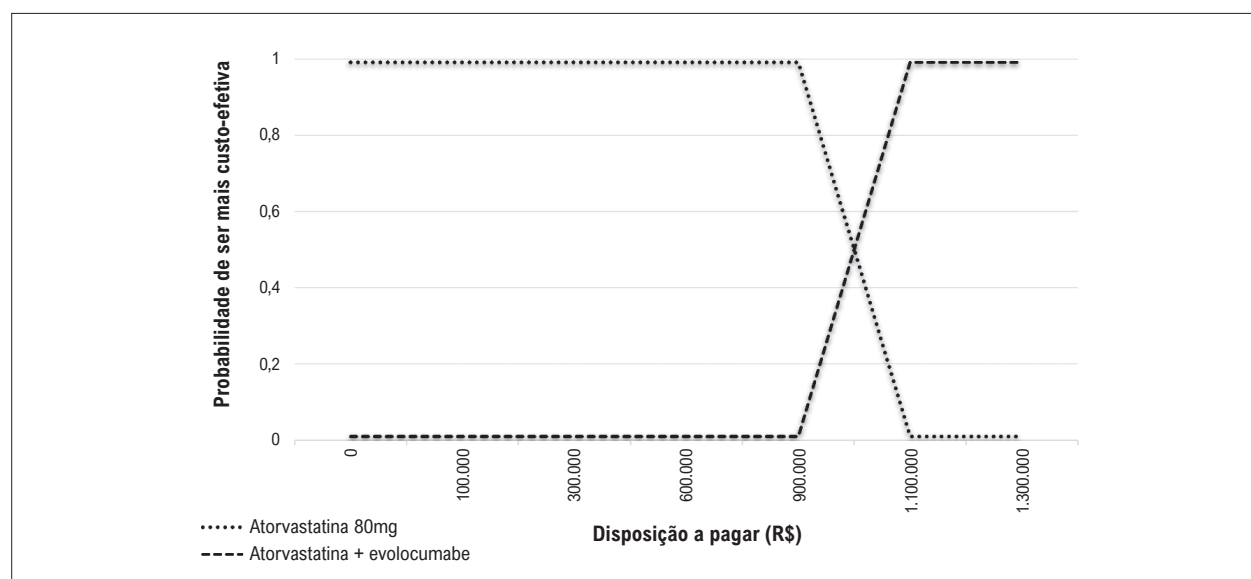


Figura 4 – Curva de aceitabilidade em função da disposição a pagar na comparação entre atorvastatina versus atorvastatina + evolocumabe na redução de desfechos cardiovasculares.

monetário no numerador e medida de ganho em saúde no denominador, valor que pode variar, e abaixo do qual uma tecnologia é considerada custo-efetiva. No Brasil, o Ministério da Saúde ainda não estabeleceu um limiar de custo-efetividade.¹⁶ A utilização de valores estabelecidos por outros países em estudos nacionais é questionável, visto que a definição do limiar é contexto-específica, dependendo da riqueza local, disponibilidade e capacidade de pagar, características do sistema de saúde e das preferências sociais.¹⁷ Estudos publicados no Brasil, no entanto, utilizaram-se do limiar de custo-efetividade sugerido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* por anos de vida ajustados para qualidade de vida (QALY), mesmo sem utilização da mesma medida de ganho em saúde.¹⁸ Desse modo, caso comparássemos o resultado do presente estudo com o limiar sugerido pela OMS (R\$ 95.500,50/QALY, considerando o PIB *per capita* do Brasil em 2017), teríamos um resultado sem custo-efetivo.

Apesar disso, existem experiências similares na literatura. Um estudo realizado nos Estados Unidos (2017) com o objetivo de avaliar a custo-efetividade do evolocumabe em pacientes com doença aterosclerótica cardíaca concluiu que a adição do inibidor de PCSK9 à terapia-padrão hipolipemiante acarretaria um custo incremental de US\$ 105.398,00 e ganho em QALY de 0,39, o que representaria uma RCEI de US\$ 268.637,00 por QALY ganho, ultrapassando o limiar de US\$ 150.000,00 por QALY utilizado pelo estudo.⁹ Apesar de a unidade de ganho em saúde considerada pela presente análise ter sido distinta, por tratar-se de estudos com características populacionais e metodológicas similares, caso tivesse sido considerada QALY como medida de ganho em saúde, acredita-se que o evolocumabe não seria custo-efetivo no SUS, ultrapassando o limiar de US\$ 150.000,00.

Na Espanha, por outro lado, um estudo realizado em 2017 avaliou a custo-efetividade do evolocumabe

em dois subgrupos: pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF) e pacientes em prevenção secundária para eventos cardiovasculares. Considerou-se um limiar de € 30.000,00 a € 45.000,00 por QALY ganho. Os resultados do estudo demonstraram uma RCEI de € 30.893,00 para o grupo HF e de € 45.340,00 para o grupo em prevenção secundária, concluindo que a adição do evolocumabe à terapia-padrão com estatina pode ser considerada uma alternativa custo-efetiva para esses subgrupos no contexto do Sistema Nacional de Saúde Espanhol.¹⁹ O resultado favorável à implementação do evolocumabe é, provavelmente, explicado pelos altos valores atribuídos às internações decorrentes dos desfechos cardiovasculares. Comparado à tabela utilizada pelo SUS para reembolso de internações, o valor considerado pelo estudo espanhol foi de 47 vezes o valor tabelado para IAM, 110 vezes o valor para AVCi e 8 vezes o valor para RM.

Uma metanálise publicada em 2019 avaliou a custo-efetividade dos inibidores de PCSK9 na doença cardiovascular, analisando 16 estudos realizados em diferentes países, com resultados estimados para toda a vida.²⁰ O estudo encontrou uma grande variação nos limiares de custo-efetividade considerados e nos custos anuais da terapia com inibidores de PCSK9. Os valores de RCEI variavam de US\$ 51.687,00 a US\$ 1.336.221,00, no que se detectou a necessidade de redução de 20% a 88% nos valores de mercado dos inibidores de PCSK9 para que a terapia seja considerada custo-efetiva. Dessa forma, assim como sugerido no presente estudo, apesar de sua eficácia comprovada, o alto custo da terapia com os inibidores de PCSK9 a torna não custo-efetiva na população, de modo geral. Reduções no preço do fármaco foram implementadas em alguns países. Faz-se necessário que novas análises sejam realizadas, considerando a redução do custo com a terapia.

No contexto nacional, é importante ressaltar o subfinanciamento crônico do Sistema Único de Saúde,

que pode, pelo menos em parte, justificar os resultados encontrados. Um exemplo claro é a relação de valores subestimados e encontrados na Tabela SUS, o padrão de referência para o pagamento dos serviços prestados por estabelecimentos que atendem a rede pública de saúde. Esses valores, preestabelecidos, muitas vezes não cobrem os reais custos pela prestação de um serviço ou realização de um procedimento,²¹ o que pode ser parcialmente explicado pela defasagem que não acompanhou os índices inflacionários dos últimos anos. Dessa forma, o impacto financeiro da redução das intenações por IAM, AVCi e RM pela adição do evolocumabe poderia ser maior. Consequentemente, isso acarretaria um custo incremental menor, pois o alto gasto com a adição do evolocumabe à terapia-padrão seria contrapesado por uma maior economia financeira, por conta da prevenção dos desfechos cardiovasculares.

Neste sentido, deve-se levar em consideração que os custos com o tratamento-padrão com atorvastatina foram estimados a partir do seu valor no atacado, através da aquisição na nossa instituição, que é financiada pelo sistema único de saúde. Por outro lado, os custos relacionados ao evolocumabe foram obtidos a partir do seu valor de comercialização no varejo. Levando isso em consideração, acreditamos que variações dos valores de custos estão contempladas na análise de sensibilidade realizada, apresentando uma margem inferior de RCEI de R\$ 864.498,95, ainda muito elevado para demonstrar custo-efetividade da terapia.

O estudo apresenta outras limitações. Inicialmente, enquanto o estudo FOURIER avaliou a prevenção de desfechos cardiovasculares em um seguimento médio de 26 meses, os valores encontrados foram extrapolados para um período de 10 anos. Durante esse período, caso os benefícios na prevenção dos desfechos diferissem do estudo FOURIER ou efeitos adversos significantes ocorressem, a estimativa de custo-efetividade poderia ser alterada. De fato, observou-se uma diminuição progressiva nos eventos cardiovasculares ao longo do ensaio clínico; portanto, o benefício total do evolocumabe na redução de eventos cardiovasculares pode ter sido subestimado.

Uma potencial limitação, no sentido de não ter sido considerado o valor referente à antecipação da aposentadoria no cálculo do custo dos desfechos avaliados, não é aplicável, uma vez que a média de idade da amostra de pacientes é superior à idade média de aposentadoria por tempo de contribuição (55,6 anos para homens e 52,8 anos para mulheres). Segundo dados do INSS de 2018, não há impacto financeiro no caso de evolução com incapacidade laborativa ou óbito precoce, além dos

estimados pela redução do PIB. A ausência de um limiar de custo-efetividade brasileiro bem estabelecido e com unidade de ganho em saúde similar à utilizada no presente estudo dificultou que fosse concluído com exatidão se a estratégia é ou não custo-efetiva. Além disso, a análise econômica do evolocumabe baseou-se em uma amostra específica de pacientes em prevenção secundária e de alto risco para eventos cardiovasculares, não devendo ser extrapolada para o cenário de prevenção primária ou outras populações de menor risco cardiovascular.

Conclusão

Apesar de não existirem padrões nacionais para aceitabilidade nas análises de custo-efetividade, os dados encontrados sugerem que a estratégia de associação do evolocumabe à terapia com estatina não é, no momento, custo-efetiva. A redução dos valores do tratamento e/ou a seleção de candidatos à terapia com maior perfil de risco ajudariam a alcançar melhores valores de custo-efetividade. Diante disso, futuras discussões sobre o tema devem envolver profissionais de saúde e gestores do SUS, avaliando-se grupos de pacientes com maior risco cardiovascular, de modo a tornar possível a disponibilização de terapias eficazes para melhorar a saúde da população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Braga LL, Melo RMV, Mistro S, Latado AL; Obtenção de dados: Braga LL, Melo RMV, Lira YM, Oliveira NFC, Galindo YS, Viana T, Passos LCS; Análise e interpretação dos dados: Braga LL, Melo RMV, Mistro S; Análise estatística: Braga LL, Melo RMV, Mistro S, Nascimento HF.

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.

Errata

Edição de Novembro de 2021, vol. 117(5), págs. 988-996

No Artigo Original “Análise de Custo-Efetividade da Terapia com Evolocumabe em Pacientes com Alto Risco de Eventos Cardiovasculares no Contexto do SUS – Brasil”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200690>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Arq Bras Cardiol. 2021; 117(5):988-996, na página 1, alterar o nome da autora Luiza Latado para: Luisa Latado.

Referências

1. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ, Souts J, Maron B, Seidman JG. et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation*. 2002;105(4):446-451. doi:10.1161/hc0402.102990
2. Kowallick JT, Vieira MS, Kutty S, Lotz J, Hasenfu G, Charibin A, Schuster A. Left Atrial Performance in the Course of Relation to Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis. *Invest Radiol* 2017;52(3):177-85. doi:10.1097/RLI.0000000000000326
3. De Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 2001;38(1):13-8. doi:10.1161/01.HYP.38.1.13
4. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):12-15. doi:10.1186/1532-429X-14-13
5. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):875-887. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.007
6. Rakowski H, Carasso S. Quantifying diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: The ongoing search for the Holy Grail. *Circulation*. 2007;116(23):2662-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742395
7. Vasquez N, Ostrander BT, Lu D, Ventoulis I, Haileselassie, Goyal S, et al. Low Left Atrial Strain Is Associated With Adverse Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(5):593-603. e1. doi:10.1016/j.echo.2019.01.007
8. Sachdev V, Shizukuda Y, Brenneman CL, birdsall CW, Waclawiw MA, Arai AE, et al. Left atrial volumetric remodeling is predictive of functional capacity in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2005;149(4):730-6. doi:10.1016/j.ahj.2004.07.017
9. Nistri S, Olivetto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol*. 2006;98(7):960-5. doi:10.1016/j.amjcard.2006.05.013
10. Hoit BD. Left atrial size and function: Role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(6):493-505. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.055
11. Williams LK, Chan RH, Carasso S, Durand M, Misurka J, Crean AH, et al. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Left Atrial Mechanics in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:481245.
12. Maron BJ, Haas TS, Maron MS, Durand M, Misurka J, Crean AM, et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy and susceptibility markers for atrial fibrillation identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1394-400. doi:10.1016/j.amjcard.2013.12.045
13. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: Echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):463-478. doi:10.1016/j.echo.2014.01.021
14. Marques-Alves P, Marinho AV, Domingues C, Baptista R, Castro G, Martins R, et al. Left atrial mechanics in moderate mitral valve disease: earlier markers of damage. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;36(1):23-31. doi:10.1007/s10554-019-01683-w
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;16(3):233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014
16. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11. doi:10.1093/ehjci/jev184
17. Todaro MC, Choudhuri I, Belohlavek M, Jahangir A, Carery S, Oretto L, et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(12):973-84. doi:10.1093/ehjci/jev174
18. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham T, Aurigemma G, Edvardsen J, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: A consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591-600. doi:10.1093/ehjci/ey042
19. Alves P, Leite L, Baptista R. Left atrial mechanics through strain analysis can differentiate hypertrophic cardiomyopathy from hypertrophy secondary to arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2017 Aug 20;38(Suppl_1):P2417. doi:10.1093/eurheartj/ehx502.P2417
20. Badran HM, Faheem N, Elnoamany ME. Characterization of Left Atrial Mechanics in Hypertrophic Cardiomyopathy and Essential Hypertension Using Vector Velocity Imaging. 2015;1527-38. doi:10.1111/echo.12885
21. Essayagh B, Resseguier N, Michel N, Casalta AC, Renard S, Donghi V, et al. Left atrial dysfunction as marker of poor outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020; 114(2):96-104. doi:10.1016/j.acvd.2020.06.004
22. Latif SR, Nguyen VQ, Peters DC, Soufer A, Henry ML, Grunseich K, et al. Left atrial fibrosis correlates with extent of left ventricular myocardial delayed enhancement and left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(7):1309-18. doi:10.1007/s10554-019-01551-7
23. Kobayashi Y, Moneghetti KJ, Bouajila S, Clolfio D, Achley E, Wheeler M, et al. Time based versus strain based myocardial performance indices in hypertrophic cardiomyopathy, the emerging role of left atrial strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(3):334-42. doi:10.1093/ehjci/jev097
24. Sabatino J, Di Salvo G, Prota C, Bucciarelli V, Josen M, Paredes J, et al. Left Atrial Strain to Identify Diastolic Dysfunction in Children with Cardiomyopathies. *J Clin Med*. 2019;8(8):1243. doi:10.3390/jcm8081243
25. Sivalokanathan S, Zghaib T, Greenland G V, Vasquez N, Kudchadkar S, Kontari E, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Have a High Burden of Left Atrial Fibrosis by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(3):364-75. doi:10.1016/j.jacep.2018.10.016



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

O Desafio de Incorporar Tecnologias de Alto Custo: Uma Análise dos Inibidores de PCSK9

The Challenge of Incorporating High-Cost Technologies: An Analysis of PCSK9 Inhibitors

Miriam Allein Zago Marcolino,^{1,2} Sérgio Renato da Rosa Decker,^{3,4} Eduardo Gehling Bertoldi,^{1,3,5} Carisi A. Polanczyk^{1,2,6,7}

Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde - INCT/IATS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ RS - Brasil

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),² Porto Alegre, RS - Brasil

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),³ Porto Alegre, RS - Brasil

Programa de Residência Médica em Medicina Interna - Hospital Nossa Senhora da Conceição,⁴ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital Escola, Universidade Federal de Pelotas,⁵ Pelotas, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁶ Porto Alegre, RS - Brasil

Serviço de Cardiologia, Hospital Moinhos de Vento,⁷ Porto Alegre, RS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Análise de Custo-Efetividade da Terapia com Evolocumabe em Pacientes com Alto Risco de Eventos Cardiovasculares no Contexto do SUS – Brasil

Desde a descoberta em 2003 que mutações com perda de função no gene que codifica a pró-proteína convertase subtilisin-kexin tipo 9 (PCSK9) reduzem os níveis de colesterol LDL, há um interesse crescente no uso de vias da PCSK9 para tratar pacientes com risco cardiovascular aumentado e aterosclerose.^{1,2} Em múltiplos ensaios clínicos randomizados, os inibidores de PCSK9 (iPCSK9) reduziram os níveis de LDL, com redução significativa de eventos cardiovasculares, embora o efeito na mortalidade tenha sido menos consistente.³ O ensaio clínico FOURIER foi o maior dos ensaios clínicos randomizados com esses fármacos, tendo incluído 27.564 pacientes de alto risco e demonstrou redução de eventos cardiovasculares maiores com uso de iPCSK9, sem impacto significativo na mortalidade cardiovascular.⁴

Contudo, o alto custo da terapia, de uso contínuo por toda a vida, é um obstáculo importante à sua utilização. O custo impacta diretamente a prescrição desses fármacos pelos médicos, a adesão dos pacientes e a adoção em larga escala pelos sistemas de saúde.⁵ Este não é um problema exclusivo de países de baixa e média renda. Vários estudos internacionais apontaram que, na perspectiva econômica, os preços desses fármacos estavam desproporcionais ao benefício esperado.^{6,7} Houve grande apelo da comunidade internacional para que o preço dos fármacos fosse reduzido, o que vem acontecendo no decorrer dos anos.^{7,8}

No Brasil, o cenário também é bastante crítico, pois essa classe não foi aprovada para incorporação no SUS, nem

está prevista no rol da saúde suplementar. Nesse sentido, a análise de custo-efetividade do evolocumabe em pacientes com alto risco cardiovascular no contexto do SUS – Brasil⁹ é muito oportuna.

Os autores utilizaram uma coorte de pacientes atendidos em hospital público da Bahia em combinação com dados do estudo FOURIER, extrapolado para o período em 10 anos, em um modelo de redução de risco cardiovascular para projetar os eventos em uma coorte brasileira. A população é aquela de maior probabilidade de benefício do uso de iPCSK9 no contexto da dislipidemia não-familiar,¹⁰ pois inclui pacientes com síndrome coronariana aguda no último ano (57% com infarto agudo do miocárdio) e níveis de LDL > 100 mg/dL apesar do uso de atorvastatina e ezetimibe. Os autores demonstraram um custo adicional de R\$189.619 e uma razão incremental de custo-efetividade superior a R\$1 milhão por desfecho cardiovascular evitado.

Alguns aspectos metodológicos do estudo merecem ser apontados antes de interpretarmos os dados. A redução de eventos cardiovasculares foi uma extrapolação da redução prevista nos níveis de colesterol, na ordem de 35% de redução relativa e 12% na redução absoluta em 10 anos. Contudo, no estudo FOURIER, apesar de uma redução em 59% no colesterol LDL ocorreu uma redução relativa do desfecho primário de 15% e redução absoluta de apenas 1,5%.⁴ Certamente uma superestimação do benefício no modelo proposto pelos autores.

Quanto aos custos aplicados, foram utilizados custos diretos de aquisição dos medicamentos e reembolsos tabelados pelo SUS para internações por infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização do miocárdio, ponderando pela frequência dos eventos observada no FOURIER. No entanto, os valores de reembolso praticados pelo SUS para estes procedimentos não são atualizados, representando valores frequentemente subestimados em comparação com os custos reais das internações.¹¹

Adicionalmente, o custo da atorvastatina, baseado no valor da aquisição por hospital público de referência local,

Palavras-chave

Gastos em Saúde; Análise de Custo-Benefício; Pró-Proteína Convertase 9/uso terapêutico; Avaliação de Tecnologia Biomédica; Aterosclerose; Sistema Único de Saúde (SUS).

Correspondência: Carisi A. Polanczyk •

Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde - INCT/IATS - Ramiro Barcelos, 2350, sala 21507. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: cpolanczyk@hcpa.edu.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210840>

provavelmente é inferior ao custo da aquisição direta pelos pacientes, cenário plausível para análise sob a perspectiva da sociedade. O custo unitário do tratamento com evolocumabe não foi descrito, mas é conhecido que houve redução nos últimos anos do preço ao consumidor. Os autores optaram por apresentar os resultados na forma de custo por evento cardiovascular evitado; embora a decisão tenha mérito, o uso do desfecho medido em custo por ano ajustado para qualidade de vida é considerado o padrão-ouro, e permitiria comparação com outras terapias em saúde.¹²

Essas questões metodológicas demonstram o quanto são complexos e sensíveis os estudos desta natureza. Precisamos unir esforços para produção do conhecimento em análise econômica no cenário de saúde do Brasil, e nesse sentido congratulamos os autores.

Com esse tema cabe a reflexão de como podemos oferecer aos nossos pacientes terapias com valor clínico agregado, mas muito custosas. Os recursos são finitos e devemos priorizar terapias com boa relação de custo-efetividade. Ou seja, aquelas que trazem um maior benefício a um custo razoável. Para resolver esta equação, o caminho é maximizar a escolha de pacientes de mais alto risco e buscar redução de preços para os pacientes.¹³

Sabemos que as inovações tecnológicas estão na fronteira da nossa prática e queremos oferecer o máximo a quem precisa. Para isso, precisamos repensar nosso sistema e modelo médico-assistencial, reduzindo ineficiências e cortando desperdícios. Incorporar tecnologias de alto custo, principalmente para o controle das doenças cardiovasculares, depende de otimização do recurso existente, supressão de ações que não agregam valor ao paciente e pactuação de preços de acordo com o benefício esperado.¹³

O estudo⁹ se debruça sobre a custo-efetividade dos iPCSK9, encontrando razão incremental de custo-efetividade desfavorável para incorporação, com base nos parâmetros utilizados. O estudo representa um passo na direção da ampliação do papel das análises econômicas para a tomada de decisão no sistema de saúde brasileiro. Para oferecer as melhores intervenções aos nossos pacientes, devemos almejar por mais estudos econômicos, melhorando a compreensão do papel dos iPCSK9 e de outras terapias de alto custo.

Agradecimento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Referências

1. Dullaart RPF. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1790–1.
2. Ferrari F, Stein R, Motta MT, Moriguchi EH. PCSK9 Inhibitors: Clinical Relevance, Molecular Mechanisms, and Safety in Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):453–60.
3. Mu G, Xiang Q, Zhou S, Liu Z, Qi L, Jiang J, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients at High Cardiovascular Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Randomized Controlled Trials. *Advances in therapy*. 2020;37(4):1496–521.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22.
5. Braunwald E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion. *Eur Heart J*. 2021;1–2.
6. Azari S, Rezapour A, Omid N, Alipour V, Behzadifar M, Safari H, Tajdini M, Bragazzi NL. Cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors in cardiovascular diseases: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2020 Nov;25(6):1077–1088.
7. Institute for Clinical and Economic Review Final Report. PCSK9 Inhibitors for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. [Boston, MA]: Institute for Clinical and Economic Review, November 24, 2015. [citado em 2020 out 01]. Disponível em: <http://resource.nlm.nih.gov/101672684>.
8. Amgen. Press releases. Amgen To Make Repatha® (evolocumab) Available Exclusively At Its Lower List Price Option In 2020. [citado em 2021 out 01]. Disponível em: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2019/10/amgen-to-make-repatha-evolocumab-available-exclusively-at-its-lower-list-price-option-in-2020>
9. Latado L, Melo RMV, Mistro S, Latado AL, Nascimento HF, Lira YM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Evolocumab Therapy in Patients at High Risk of Cardiovascular Events in the Context of the Brazilian Unified Health System. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(5):988–996.
10. Behr PEB, Moriguchi EH, Castro I, Bodanese LC, Dutra OP, Leães PE, et al. Indications of PCSK9 inhibitors for patients at high and very high cardiovascular risk. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):104–8.
11. Silva GSD, Colósimo FC, Sousa AG, Piotto RF, Castilho V. Coronary Artery Bypass Graft Surgery Cost Coverage by the Brazilian Unified Health System (SUS). *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017 Jul-Aug;32(4):253–9. doi: 10.21470/1678-9741-2016-0069.
12. Safanelli J, Vieira LGDR, Araujo T, Manchope LFS, Kuhlhoff MHR, Nagel V, Conforto AB, Silva GS, Mazin S, Magalhães PSC, Cabral NL. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Jul 15;77(6):404–11. doi: 10.1590/0004-282X20190059.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília; 2014. 132p.



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

A Remodelação do Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco pode Desempenhar um Papel na Fibrilação Atrial: Um Estudo do Sistema Nervoso Autônomo e Receptores Miocárdicos

Cardiac Autonomic Nervous System Remodeling May Play a Role in Atrial Fibrillation: A Study of the Autonomic Nervous System and Myocardial Receptors

Ítalo Martins de Oliveira,^{1,2} Evilásio Leobino da Silva Júnior,^{1,2} Yasmin de Oliveira Martins,³ Hermano Alexandre Lima Rocha,⁴ Maurício Ibrahim Scanavacca,¹ Paulo Sampaio Gutierrez¹

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Messejana de Coração e Pulmão Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,² Fortaleza, CE - Brasil

Hospital Geral de Fortaleza (HGF),³ Fortaleza, CE - Brasil

Harvard T.H. Chan School of Public Health,⁴ Boston - EUA

Resumo

Fundamento: Alterações do substrato elétrico e anatômico do coração são fatores que originam e perpetuam a fibrilação atrial (FA), porém, os mecanismos envolvidos não foram totalmente elucidados ainda.

Objetivo: Avaliar o papel do remodelamento do sistema nervoso cardíaco intrínseco (SNCI), incluindo fibras nervosas e receptores muscarínicos e β -adrenérgicos, na FA permanente humana.

Métodos: Foram avaliadas 4 amostras em átrios de 13 corações obtidos em necrópsias de pacientes com doença cardíaca e FA permanente, e em 13 controles com as mesmas doenças, porém, sem FA. Utilizando imunoperoxidase e histomorfometria, quantificamos a densidade das fibras do SNCI, bem como a porcentagem positiva de miocárdio para receptores β -adrenérgicos 1, 2 e 3, receptor quinase 5 acoplado à proteína G (GRK-5), e receptores muscarínicos 1 a 5. Os resultados foram comparados usando ANOVA e ANOVA hierarquizada e ajustados pelo volume do átrio esquerdo e, para avaliação da expressão de receptores β e GRK-5, pelo uso de β -bloqueadores. Adotamos como significativo $\alpha = 0,05$.

Resultados: Houve aumento na densidade das fibras ($p < 0,01$), especialmente nas fibras simpáticas ($p = 0,02$). Quanto aos receptores muscarínicos, só houve diferença nos M1, que estavam aumentados ($5,87 \pm 4,52$ vs $2,85 \pm 2,40$; $p = 0,03$). Quanto aos componentes do sistema adrenérgico analisados, houve expressão aumentada de β -3 ($37,41$ vs $34,18$, $p = 0,04$) e GRK-5 ($51,16$ vs $47,66$; $p < 0,01$). O uso de β -bloqueadores não teve impacto na expressão de receptores beta.

Conclusão: O aumento na inervação do SNCI e a alteração na expressão de receptores em regiões suscetíveis de desencadear FA podem ter um papel na fibrilação atrial permanente.

Palavras-chave: Fibrilação Atrial/fisiopatologia; Sistema Nervoso Autônomo; Neurotransmissores; Miocárdio.

Abstract

Background: The primary factors that originate and perpetuate atrial fibrillation (AF) are electrical and anatomical substrate alterations. However, the central mechanisms governing AF perpetuation have not been elucidated yet, which is reflected on the modest results of the treatment in patients with long persistent AF.

Objective: To evaluate if human intrinsic cardiac autonomic nervous system (ICANS) remodeling, including nervous system fibers and muscarinic and β -adrenergic receptors, play a role in permanent AF.

Methods: Heart necropsy samples from thirteen patients with heart disease and permanent AF and thirteen controls without AF were used. By using immunoperoxidase and histomorphometry quantification, we identified the following: the density of all fibers of the ICANS, sympathetic and parasympathetic fibers; and the percentage of myocardium positive for β -adrenergic receptors 1, 2 and 3; G protein-coupled receptor kinase-5 (GRK-5); and muscarinic receptors M1 to M5. The results were compared using ANOVA and nested ANOVA and were adjusted

Correspondência: Paulo Sampaio Gutierrez •

Laboratório de Anatomia Patológica - Instituto do Coração, Hospital das Clínicas FMUSP - Av. Enéas Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: paulo.gutierrez@incor.usp.br

Artigo recebido em 29/06/2020, revisado em 29/09/2020, aceito em 25/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200725>

according to the left atrium volume for all variables, and β -blocker use to evaluate the expression of β -receptors and GRK-5.

Results: There was an overall increase in the density of fibers of the ICANS ($p=0.006$), especially in atrial sympathetic nerve fibers ($p=0.017$). Only M1 muscarinic receptors were increased (5.87 vs 2.35, $p=0.032$). For adrenergic receptors, the results were positive for increased expression of β -3 (37.41 vs 34.18, $p=0.039$) and GRK-5 (51.16 vs 47.66; $p<0.001$). β -blocker use had no impact on β -receptor expression.

Conclusion: Increased ICANS innervation and remodeling receptor expression in regions prone to triggering AF may play a role in permanent AF.

Keywords: Atrial Fibrillation/physiopathology; Autonomic Nervous System; Neurotransmitter Agents; Myocardium.

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

Introdução

Alterações nos substratos elétrico e anatômico do coração constituem o fator primário que origina e perpetua a fibrilação atrial (FA). Em pacientes com FA sem doença estrutural do coração, focos ectópicos originados nas veias pulmonares têm papel bem definido como desencadeante de FA paroxística.¹ No entanto, a FA é, na maior parte dos casos, secundária a doenças cardíacas estruturais, como doença isquêmica do coração, doenças valvares e outras, que apresentam consequências hemodinâmicas e anatômicas, tais como aumento do átrio esquerdo, que estão associadas à progressão da arritmia.¹

A fibrose é também amplamente vista como fator independente relacionado à FA persistente em corações com alterações estruturais.² Ela, porém, não explica totalmente a arritmia, sendo mais associada às doenças subjacentes do que à FA persistente em si.³

A avaliação eletrofisiológica demonstrou não só uma efetiva heterogeneidade do período refratário, mas também a anisotropia das propriedades de condução, tanto nas veias pulmonares quanto nos seus óstios atriais, o que pode causar a reentrada de estímulos elétricos.⁴ Entretanto, os mecanismos cruciais que governam a perpetuação da FA não foram elucidados por completo - o que se reflete em resultados modestos no tratamento de pacientes com FA persistente prolongada.⁵

Estudos básicos e clínicos sugeriram haver participação significativa do sistema nervoso autônomo cardíaco intrínseco (SNACI) no desencadeamento e na manutenção da FA.^{6,7} A ativação do SNACI pode causar mudanças importantes no período refratário atrial, inclusive aumento na dispersão da refratariedade, que é um dos importantes mecanismos de desenvolvimento da FA persistente.^{1,8-10}

Estudos experimentais mostraram hiperinervação simpática em cães com FA, e aumento na inervação simpática e parassimpática em áreas relacionadas a essa arritmia em animais com insuficiência cardíaca.¹¹ Uma relação entre o SNACI e a FA foi também relatada em seres humanos, porém, em comparação com pacientes saudáveis.^{2,12} A possibilidade de envolvimento de distúrbios em fibras e receptores do SNACI na fibrilação atrial humana foi pouco explorada.

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o sistema nervoso autônomo cardíaco intrínseco, incluindo fibras simpáticas e parassimpáticas, e a expressão atrial de cinco tipos de receptores muscarínicos e três adrenérgicos, assim como do receptor quinase 5 acoplado à proteína G (a qual

controla a expressão dos receptores adrenérgicos). Estudamos corações de pacientes com doença estrutural e fibrilação atrial permanente e, como controles (o que foi um fator importante), os de pacientes portadores das mesmas doenças, mas sem fibrilação atrial.

Métodos

Este estudo foi guiado pelos princípios da Declaração de Helsinque e aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil (#SDC 3043/07/118).

Pacientes

Foram utilizadas partes das amostras de estudo anterior.³ Analisamos 13 corações de adultos (acima dos 18 anos) com FA permanente registrada em prontuário com duração mínima de 2 anos,¹ que foram submetidos a necrópsia (realizada em até menos de 24 horas após a morte) no Laboratório de Anatomia Patológica do InCor. Todos os pacientes tinham doenças subjacentes: doença isquêmica do coração (4), valvopatias (4), miocardiopatia hipertensiva (2), miocardiopatia dilatada idiopática (2) ou doença de Chagas, forma crônica cardíaca (1). Para evitar fatores de interferência ligados às doenças de base, corações de 13 pacientes submetidos a necrópsia no mesmo laboratório foram selecionados como controles, com pareamento de acordo com as doenças dos que tinham fibrilação atrial, mas sem qualquer referência a essa arritmia em seus prontuários. Em ambos os grupos, pacientes que tivessem sido submetidos a cirurgia ou a qualquer procedimento com potencial de modificar a estrutura cardíaca ou com cardiopatias congênitas foram excluídos.

Amostras dos corações

De cada coração foram obtidas quatro amostras, contendo epicárdio, miocárdio e endocárdio: na parede posterior do átrio direito (Figura 1A); na junção da veia pulmonar superior esquerda com o átrio esquerdo (Figura 1B); na porção medial do trajeto da veia de Marshall (Figura 1C); e em torno do coxim gorduroso superior esquerdo (os coxins gordurosos são concentrações de gordura epicárdica nas quais há tecido nervoso, sendo conhecidos como *fat-pads*). Tais áreas foram escolhidas porque foram antes implicadas na fibrilação atrial, e são comumente analisadas em outros estudos,^{3,12,13} com

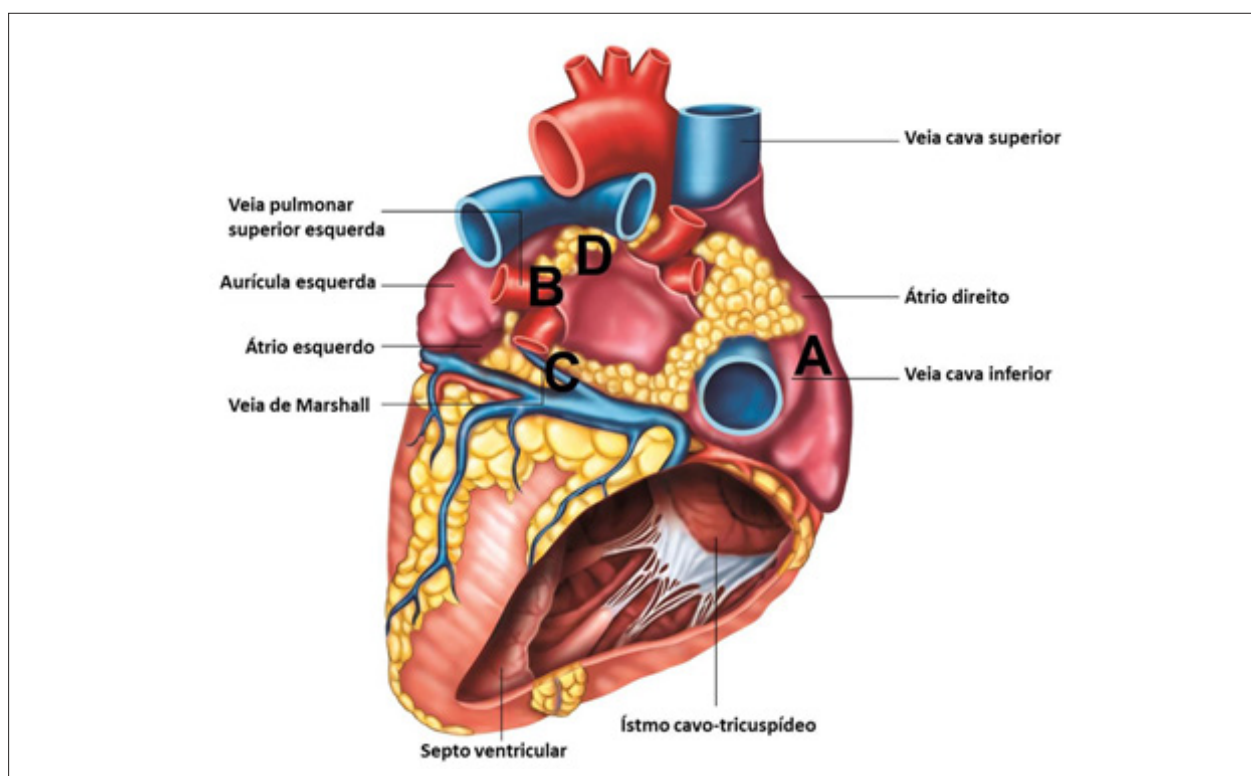


Figura 1 – Imagem fotorrealística de vista posterior do coração humano. Quatro amostras foram coletadas nas seguintes localizações: A) parede posterior do átrio direito. B) junção da veia pulmonar superior esquerda com o átrio esquerdo; C) Segmento medial da rota da veia de Marshall; D) coxim gorduroso superior esquerdo.

exceção da parede posterior do átrio direito, selecionada para verificar se eventuais alterações seriam difusas nos átrios. As localizações são apresentadas na figura 1.

Após processamento histológico convencional e embebição em parafina, cortes dessas amostras com 4 micrômetros de espessura foram preparados para a quantificação da inervação autonômica, receptores adrenérgicos e muscarínicos e expressão de GRK-5.

Quantificação dos receptores e das fibras nervosas autonômicas

A positividade forte para receptores adrenérgicos e muscarínicos, GRK-5 e área total de miocárdio considerada foram medidas por detecção automática de cor em 3 campos microscópicos em cada lâmina. Para evitar viés de seleção na escolha dos campos, foram analisados os mais distantes da etiqueta das lâminas.

As fibras nervosas autonômicas também foram quantificadas nas amostras. A proteína S-100 tem positividade em todos os nervos, enquanto a tirosina hidroxilase (TH) marca apenas as fibras adrenérgicas (simpáticas) pós-ganglionares. Assim como outros autores,¹⁴ avaliamos custo-efetividade e consideramos os nervos TH-positivos como pertencendo ao sistema nervoso simpático; já os parassimpáticos corresponderam aos positivos para S-100 e negativos para TH. Diferentemente do que o empregado com os receptores, os cortes histológicos foram analisados por inteiro, e suas áreas e números de nervos

foram quantificados em cada lâmina. Foram, então, calculadas as seguintes variáveis: porcentagem de área positiva (área positiva/ área do corte), densidade média de nervos positivos (número de nevros positivos/ área do corte) e área média dos nervos (área positiva/ número de nervos). Calculamos também o número total de fibras nervosas (S-100 positivas), fibras nervosas simpáticas (TH-positivas) e fibras nervosas parassimpáticas (S100-positivas e TH-negativas, diferença entre o total de fibras e as simpáticas).

Para aumentar o contraste entre positividade fraca e forte, as diluições para os receptores e o GRK-5 foram supraótimas¹⁵ quando comparadas ao padronizado em outros tecidos. Como controle das reações, o anticorpo primário foi omitido em 5 lâminas escolhidas ao acaso. Os cortes foram examinados em sistema de análise de imagens *Axiovision* 4.6, acoplado ao microscópio *Axion imager A1* (ambos da *Carl Zeiss*, Alemanha) por observador que desconhecia a que grupo pertenciam as lâminas.

Especificação e diluição dos anticorpos: receptor muscarínico 1 (AB5164)- 1:100; receptor muscarínico 2 (AB9452)- 1:800; receptor muscarínico 3 (AB9451)- 1:200; receptor muscarínico 4 (AB9219)- 1:400; receptor muscarínico 5 (AB9453)- 1:400; receptor adrenérgico β 1 (SC568) - 1:200; receptor adrenérgico β 2 (SC570) - 1:50; receptor adrenérgico β 3 (SC1473) - 1:20; quinase GRK-5 (SC 565) - 1:200; S-100 (Z0311) - 1:300; tirosina hidroxilase (MAB318) - 1:50.

O anticorpo para S-100 foi fornecido por *Dako*, Dinamarca; os anticorpos para tirosina hidroxilase e receptores muscarínicos, por *Chemicon*, Estados Unidos da América; e os anticorpos para receptores adrenérgicos e GRK-5, por *Santa Cruz Biotechnology*, Estados Unidos da América.

Análises estatísticas

Inicialmente, as frequências absolutas e relativas foram calculadas para as variáveis categóricas, e as medidas de tendência central e dispersão para as numéricas. Para comparar casos com controles foram utilizados os testes de qui-quadrado e t de Student. Os testes paramétricos foram usados após o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade em todas as variáveis, e estimativas de erros robustos foram usadas em modelos regressivos. A análise de variância (ANOVA) *one-way* foi aplicada considerando-se cada conjunto de amostras iguais para identificar as diferenças entre elas. A análise de covariância foi também realizada para ajuste das dimensões do átrio e uso de β -bloqueadores, quando apropriado, ao analisar os cortes individuais. Modelos lineares gerais (também conhecidos como análise de variância hierarquizada [*nested ANOVA*]) de todas as amostras histológicas dos participantes individuais) foram também aplicados para identificar o impacto do determinante principal (a saber, tratamento, um fator intersujeitos) nas diferentes variáveis dependentes. Finalmente, múltiplos modelos hierarquizados lineares gerais foram aplicados a todos os cortes histológicos para cada caso. Consideramos significantes valores de p iguais a ou menores que 0,05. Em

todos os modelos, foram realizados ajustes de Bonferroni nos valores de p. As análises foram efetuadas no programa SPSS, versão 23 (*IBM, Inc*, Estados Unidos da América).

Assim como em nosso estudo prévio de aspectos histológicos, inclusive fibrose, já que o volume atrial difere entre pacientes com e sem fibrilação atrial, fizemos a análise de sensibilidade com métodos de ajuste considerando as diferenças no tamanho do átrio esquerdo. A seguir, estimamos os resultados de cada variável em corações de qualquer grupo com um tamanho específico de átrio esquerdo para verificar se potenciais diferenças entre grupos poderiam estar ligadas a essa covariável. Adicionalmente, o uso de β -bloqueadores foi incluído para ajuste da avaliação de receptores β -adrenérgicos e de GRK-5.

Resultados

As características clínicas, morfológicas e ecocardiográficas dos pacientes com fibrilação atrial permanente e seus controles são mostradas na tabela 1.

Dados relativos às fibras nervosas, considerando cada território amostrado, bem como todos em conjunto, são apresentados na tabela 2. Levando-se em consideração separadamente cada localização, não são observadas diferenças quanto à densidade de fibras autonômicas intrínsecas. A análise englobando todas as amostras demonstra aumento de nervos simpáticos nos pacientes com FA ($8,53 \pm 20,25/\text{cm}^2$ vs $2,67 \pm 4,57/\text{cm}^2$, $p=0,04$). Após ajuste quanto ao tamanho do átrio esquerdo, aparece um aumento

Tabela 1 – Dados clínicos e ecocardiográficos de pacientes com FA permanente e controles

Variáveis	Casos com FAp (n=13)	Controles (n=13)	p
Pacientes do sexo masculino [n/(%)]	5 (38,5)	8 (61,5)	0,24
Idade (anos) [média/(dp)]	67,5 (15,4)	65,5 (11,4)	0,71
Doença cardíaca subjacente [n/(%)]			
Doença isquêmica do coração	4 (30,8)	4 (30,8)	
Doença da válvula, incluindo DR	4 (30,8)	4 (30,8)	
Cardiopatía hipertensiva	2 (15,4)	2 (15,4)	
Cardiomiopatía dilatada idiopática	2 (15,4)	2 (15,4)	
Doença de Chagas	1 (7,7)	1 (7,7)	
Peso (kg) [média/(dp)]	66,5 (14,1)	63,8 (15,0)	0,67
Altura (cm) [média/(dp)]	162,4 (14,7)	160,8 (8,8)	0,78
IMC (kg/m ²) [média/(dp)]	25,0 (2,9)	24,5 (4,2)	0,74
Diabetes mellitus [n/(%)]*	3 (23,1)	3 (25,0) (n=12)	0,99
Uso de beta-bloqueadores	5 (38,4)	5 (38,4)	
Hipertensão arterial sistêmica - [n/(%)]*	9 (69,2)	4 (33,3) (n=12)	0,07
Volume de átrio esquerdo no eco [média/(dp)]	83,2 (38,4)	47,9 (40,8)	0,03
Espessura do septo do VE [média/(dp)]	10,3 (2,4)	10,4 (1,6)	0,94
Fração de ejeção do VE [média/(dp)]	49,8 (20,1)	46,1 (19,8)	0,67
Razão colágeno/colágeno+miocárdio [média +(dp)]	0,26 (0,09)	0,23 (0,06)	0,35

FAp: fibrilação atrial permanente; n: número de casos; dp: desvio padrão; DR: doença reumática; IMC: índice de massa corporal; * sem informação sobre um paciente controle; eco - ecocardiograma; VE: ventrículo esquerdo. Adaptado de Oliveira IM et al.³

Tabela 2 – Fibras nervosas autonômas de corações de pacientes com FA permanente e de controles

Fibras	Todos (S100) (unidades/cm ²)		Nervo simpático (TH+) (unidades/cm ²)		Nervo parassimpático (TH-) (unidades/cm ²)	
	FAP	Controle	FAP	Controle	FAP	Controle
AD - parede posterior	8,85±9,40 p 0,935,	9,10±5,15 0,710 ^y	0,37±0,99 p 0,753,	0,50±1,14 0,905 ^y	8,48±9,57 p 0,971,	8,59±5,07 0,700 ^y
AE - junção da veia pulmonar superior esquerda	41,61±35,79 p 0,181,	25,78±20,90 0,256 ^y	19,74±34,26 p 0,140,	4,95±6,78 0,158 ^y	21,86±14,78 p 0,884,	20,83±20,47 0,918 ^y
AE - meio da rota da veia de Marshall	40,15±60,28 p 0,149,	14,90±9,48 0,390 ^y	5,58±9,56 p 0,292,	2,39±4,76 0,230 ^y	34,56±58,07 p 0,189,	12,51±9,48 0,500 ^y
FP - superior à esquerda	38,05±55,72 p 0,246,	19,25±11,95 0,637 ^y	8,42±16,07 p 0,248,	2,85±2,82 0,666 ^y	29,62±40,56 p 0,325,	17,47±10,53 0,681 ^y
Amostras em conjunto	32,16±45,76 p 0,136 ^e ,	17,26±14,20 0,001 [†]	8,53±20,25 p 0,044 ^e ,	2,67±4,57 0,017 [†]	23,63±36,77 p 0,237 ^e ,	14,80±13,27 0,001 [†]

Dados apresentados como média ± desvio padrão. FAP: fibrilação atrial permanente; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; FP: coxim gorduroso ("fat pad"). p valor ANOVA não ajustado, ^y ANOVA ajustado pelo tamanho de átrio esquerdo; ^e ANOVA hierarquizado não ajustado; [†] ANOVA hierarquizado ajustado pelo tamanho de átrio esquerdo.

também nos nervos parassimpáticos e na quantidade total de nervos. A figura 2 (A e B) mostra a imunexpressão das fibras nervosas em nossas amostras.

Os resultados da expressão de receptores muscarínicos e adrenérgicos e de GRK-5 são apresentados na tabela 3. Estão divididos conforme a localização das amostras, havendo ainda dados da reunião de todas elas.

A imunomarcagem de receptores muscarínicos é mostrada na figura 2, C e D. Não existe diferença considerável entre as regiões subepicárdica e subendocárdica. Em corações de pacientes com FA permanente, a expressão de todos os tipos de receptores muscarínicos, com exceção do 5, estava aumentada em ao menos um território. Houve mais alterações no coxim gorduroso superior esquerdo e na veia oblíqua do átrio esquerdo (veia de Marshall). No entanto, após ajuste quanto ao tamanho do átrio esquerdo, apenas a expressão de M1 no átrio direito (e, consequentemente, a avaliação global) e M2 junto ao coxim gorduroso permaneceram significantes.

Em relação aos receptores β-adrenérgicos e GRK-5, não foi encontrada diferença na análise global dos subtipos 1 e 2 (apenas aumento em uma amostra de cada). Porém, β-3 e GRK-5 apresentaram aumento em todas as localizações na análise ajustada. Não foi detectada diferença entre pacientes que tomavam β-bloqueadores e os que não o faziam (dados não apresentados).

Discussão

O sistema nervoso autônomo cardíaco intrínseco na fibrilação atrial permanente

O SNACI corresponde a uma rede neural composta por fibras nervosas e plexos ganglionares (simpáticos e parassimpáticos) encontrados no coração e nas grandes veias adjacentes.¹⁶ Tem papel importante na fisiopatologia da FA, como demonstrado por estimulação elétrica ou por injeções

de parassimpatomiméticos.¹⁷ Os dados atuais indicam não somente uma função importante na ativação dos eixos simpático e parassimpático, mas também que a modificação do balanço entre suas ações está envolvida na iniciação da FA.^{8,18}

Neste estudo, realizamos análise abrangente do SNACI, enfocando tanto nos nervos quanto nos receptores muscarínicos e beta-adrenérgicos. Observamos aumento de fibras nervosas autonômicas atriais, em particular dos nervos simpáticos. Entretanto, ao se analisar cada localização isoladamente, tais diferenças não se mantêm. Por outro lado, quando se faz ajuste considerando o volume do átrio esquerdo, os resultados permanecem os mesmos. Esses últimos dados sugerem que há alteração significativa na densidade de nervos em pacientes com FA permanente, ainda que levando em conta o aumento do átrio esquerdo.

Diversos artigos^{12,14,19,20} relataram inervação autonômica aumentada em áreas eletrofisiologicamente relacionadas à FA, tais como as veias pulmonares, os seios coronários e a veia de Marshall. Esses estudos compararam apenas a densidade de nervos (simpáticos ou parassimpáticos) nessas regiões, ou em outras, com o plexo ganglionar no miocárdio atrial. No entanto, esses territórios próximos aos plexos ganglionares têm grande densidade de nervos, mas que não obrigatoriamente estão vinculados à FA. Nossos dados revelam grande concentração do SNACI nessas áreas, especialmente inervação simpática. A densidade aumentada de nervos simpáticos pode ser um potencial desencadeante de arritmia causada pela inervação próxima ao plexo ganglionar e à resultante ativação do sistema nervoso autônomo, como já demonstrado em estudos experimentais.¹²⁻²⁰

Receptores muscarínicos na fibrilação atrial permanente

A estimulação dos neurônios parassimpáticos pós-ganglionares libera acetilcolina (mediador colinérgico), a qual atua nos receptores muscarínicos na membrana celular em órgãos-alvo (no caso do coração, na membrana

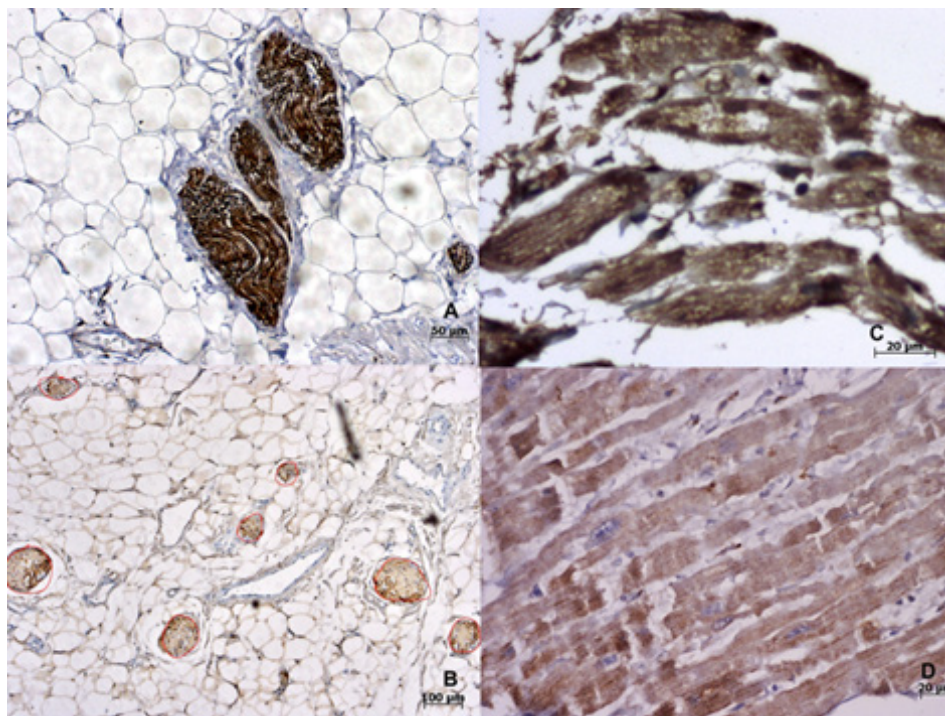


Figura 2 – A) Fibras nervosas fortemente positivas para tirosina-hidroxilase, portanto consideradas fibras simpáticas; B) Fotomicrografia da tela do sistema de análise de imagens mostrando nervos marcados para proteína S-100; C e D) Áreas positivas (C) e negativas (D) em cortes histológicos de miocárdio com reação imuno-histoquímica para o receptor muscarínico 1.

dos miócitos).²¹ Foram descritos cinco tipos de receptores muscarínicos (M1 a M5), cuja presença em seres humanos foi demonstrada por Wang et al.²² em estudo descritivo de amostras de átrios direitos obtidas de 4 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.²² No presente trabalho, a expressão de todos esses receptores (exceto M5) estava aumentada em corações de portadores de FA em comparação à dos controles. A mais significativamente alterada foi a do receptor M1, inclusive nas análises ajustadas, como apresentado na tabela 3. Todas as localizações exibiam aumento significativo desse receptor, com exceção da junção da veia pulmonar superior esquerda. O aumento de M1 no miocárdio de pessoas com FA permanente pode estar diretamente relacionado com a fibrilação em si, e ajuda a explicar o aumento anteriormente descrito do tônus simpático por liberação de catecolaminas nos terminais nervosos simpáticos, com efeito estimulador induzido por estas.²³

Os receptores 2, 3 e 4 estavam aumentados nos pacientes com FA em apenas um local: 2 e 3 próximos ao coxim gorduroso superior esquerdo, e 4 na região da veia de Marshall. Além dos receptores M1 e M2, o M4 foi encontrado nos gânglios simpáticos e pode ser induzido por catecolaminas, de forma similar ao receptor M1. De acordo com estudo de Makino et al., a região da veia de Marshall tem grande número de fibras nervosas simpáticas e de gânglios parassimpáticos, e pode de fato ter um papel ligado à expressão aumentada desses receptores.¹⁴ Assim, as áreas afetadas são de fato as

mais relacionadas à FA; apenas o M1 parece ter alteração mais difusa, atingindo o átrio direito e o esquerdo.

Foram descritas alterações na expressão de receptores muscarínicos em modelos experimentais, o que pode sugerir que eles tenham uma função na fisiopatologia, e talvez no tratamento, da FA. Em modelo experimental de insuficiência cardíaca em cães, as densidades dos receptores M2 e M4 estavam reduzidas, e as dos receptores, aumentadas nos átrios com FA, em comparação com os sem FA.²⁴ Deve-se salientar que M2 e M4 inibem os canais de cálcio, e o M2 tem ações inotrópicas e cronotrópicas.^{21,22} Assim, seria possível esperar que esses receptores estivessem diminuídos, e não aumentados, na FA permanente. O mesmo não se aplica aos receptores M1 e M3, de quem foram documentadas funções estimuladoras em outros órgãos.²² O receptor M5 e suas ações são pouco conhecidos nos corações humanos, mas de todo modo quanto a ele não houve diferença entre os grupos.

Nossos resultados sugerem que o tecido miocárdico adjacente aos plexos ganglionares pode estar associado à expressão aumentada de receptores muscarínicos, exceto no caso do M5. A expressão aumentada do receptor muscarínico ocorreu mais frequentemente na porção do átrio esquerdo, onde se situa a veia de Marshall.

Embora não tenhamos avaliado função, algumas considerações sobre a fisiopatologia da FA permanente podem ser feitas com base em nossas observações morfológicas. Primeiramente, é necessário considerar a possibilidade de

Tabela 3 – Expressão dos receptores muscarínicos e β-adrenérgicos em corações de pacientes com AF permanente e controles

Receptor	Grupo	AD - parede posterior			AE - ponto médio da veia Marshall			AE - junção da veia pulmonar superior esquerda			AE - perto da coxim de gordura superior esquerda			Amostras em conjunto		
		p	p*		p	p*		p	p*		p	p*		p	p*	
M1	FAp	6,47±3,39	0,001	0,002	5,56±4,64	0,021	0,131	6,32±5,33	0,286	0,270	5,15±4,89	0,038	0,220	5,87±4,52	<0,001	0,032
	Controle	2,77±1,38			2,22±1,48			4,30±4,03			2,12±0,93			2,85±2,40		
M2	FAp	7,60±5,95	0,762	0,982	5,64±3,54	0,110	0,066	7,84±4,13	0,198	0,107	5,65±2,41	0,039	0,038	6,69±4,26	0,760	0,666
	Controle	6,93±5,15			3,73±2,12			14,24±16,88			3,62±2,41			7,14±9,73		
M3	FAp	43,50±19,08	0,105	0,315	37,61±20,97	0,296	0,281	41,90±18,88	0,546	0,281	31,00±13,27	0,025	0,151	38,51±18,34	0,069	0,291
	Controle	31,04±18,61			29,10±18,80			46,50±19,61			20,10±9,58			31,71±19,21		
M4	FAp	9,14±5,47	0,201	0,169	9,90±6,67	0,023	0,049	7,64±4,00	0,690	0,618	8,18±11,72	0,192	0,678	8,71±7,37	0,016	0,213
	Controle	5,76±4,74			4,44±4,56			8,42±5,66			3,76±1,95			5,59±5,45		
M5	FAp	18,94±11,93	0,302	0,704	12,90±11,34	0,368	0,645	20,92±22,81	0,737	0,946	12,06±9,32	0,570	0,977	16,21±14,88	0,212	0,507
	Controle	14,51±9,37			8,67±12,14			18,30±15,91			9,83±10,39			12,83±12,47		
β1	FAp	43,90±12,39	0,975	0,742	47,59±21,40	0,036	<0,001	37,48±21,90	0,438	0,288	40,23±22,37	0,552	0,214	42,05±19,75	0,295	0,520
	Controle	44,10±17,81			28,98±19,34			43,60±17,42			34,89±22,83			37,89±19,93		
β2	FAp	23,81±11,96	0,785	0,445	32,42±19,20	0,180	0,589	20,57±13,48	0,323	0,257	23,47±16,69	0,037	<0,001	24,80±15,61	0,408	0,081
	Controle	25,48±17,51			23,04±13,88			27,63±21,32			12,38±7,00			22,14±16,46		
β3	FAp	39,32±20,29	0,911	0,469	36,36±26,36	0,422	0,940	36,45±11,81	0,351	0,281	37,50±18,53	0,177	0,314	37,41±18,17	0,406	0,039
	Controle	38,40±20,45			29,04±20,40			42,38±19,10			26,89±20,31			34,18±20,53		
GRK5	FAp	49,81±18,49	0,899	0,976	44,84±18,78	0,999	0,147	53,43±15,28	0,796	0,862	55,45±16,53	0,086	0,320	51,16±17,17	0,284	<0,001
	Controle	50,53±7,61			44,85±19,75			52,95±13,26			43,29±18,00			47,66±15,39		

Dados apresentados como proporção média (%) ± desvio padrão. FAp: fibrilação atrial permanente; AD: átrio direito; AE:átrio esquerdo; GRK5: receptor acoplado à proteína G. p valor ANOVA não ajustado.
*Anova ajustada pelo tamanho do átrio esquerdo para M1 a M5, e pelo volume de átrio esquerdo e uso de β-bloqueadores em β1 a β3 e GRK-5. *Anova hierarquizado ajustado pelo tamanho de átrio esquerdo para M1 a M5 e pelo tamanho de átrio esquerdo e uso de bloqueador de β em β1 a β3 e GRK-5.

que as alterações que encontramos sejam não a causa, mas o efeito da FA, por mecanismo não esclarecido. Por outro lado, o desequilíbrio do SNACI, como demonstrado em estudos experimentais e eletrofisiológicos, pode ser causado por baixa atividade da inervação cardíaca autonômica (na qual a redução da área média dos nervos com manutenção geral da densidade de fibras poderia ter uma função, ainda que seja importante mencionar que não houve alteração na área de nervos), com aumento desproporcional da inervação simpática. É importante salientar que o aumento da expressão cardíaca de receptores muscarínicos, especialmente dos relacionados à atividade induzida por catecolaminas (M1, M2 e M4) e em regiões específicas relacionadas à FA (M1 e M3), aponta para a existência de possível desequilíbrio na atividade autonômica que poderia perpetuar essa arritmia de modo permanente em corações humanos, ao aumentar a sensibilidade a estímulos atriais causados pela acetilcolina.

Receptores β -adrenérgicos na fibrilação atrial permanente e o uso de β -bloqueadores

Em que pese a grande importância do controle β -adrenérgico do ritmo cardíaco, nossos dados indicam que não há diferença na expressão de seus receptores ou da quinase GRK-5 com o uso de β -bloqueadores.

Não foi encontrada diferença significativa nos receptores β -adrenérgicos tipos 1 ou 2. Por outro lado, os receptores β_3 e GRK-5 estavam bastante aumentados nas amostras de pacientes com FA permanente.

Considerações metodológicas e limitações do estudo

Há relativamente poucos trabalhos que usam métodos anatomopatológicos para estudar arritmias cardíacas, principalmente porque grande parte das alterações subjacentes a elas são essencialmente eletrofisiológicas, com poucas repercussões morfológicas, e porque frequentemente requerem trabalhosos mapeamentos cardíacos. Porém, uma vez que tais desafios sejam encarados, esses métodos têm potencial de contribuir de forma significativa para o entendimento dessas doenças. Nossa abordagem no presente estudo foi a de verificar tipos e áreas das fibras nervosas autonômicas, a expressão de receptores muscarínicos e adrenérgicos e a quinase desses últimos (GRK-5) na fibrilação atrial humana.

Nossos achados demonstram que esse método é útil para identificar alterações eventualmente presentes (como nos receptores). Claramente, uma das limitações desse tipo de estudo é que a expressão morfológica das fibras nervosas e dos receptores não implica diretamente que sejam funcionais, mas pode-se inferir que mudanças em suas concentrações miocárdicas podem refletir alterações em sua atividade.

Vale reforçar a importância da escolha de controles adequados para os estudos patológicos: ainda que a FA em geral ocorra em pacientes como acompanhante de alguma doença estrutural, a maioria dos artigos anteriores utilizou corações normais como controles.¹¹ Desse modo, é impossível determinar com precisão suficiente quais

achados são, de fato, ligados à arritmia. Para evitar esse viés, nossos pacientes-controle tinham as mesmas doenças que aqueles com FA, como se tivéssemos “excluído” as doenças acima e abaixo de uma linha de fração, deixando apenas a arritmia para explicar as diferenças. Além disso, usamos amostras de pacientes com pelo menos 2 anos desde o diagnóstico, para ter certeza de que qualquer alteração potencial fosse fixa.

Conclusões

O aumento da inervação do sistema nervoso autônomo cardíaco intrínseco, assim como o remodelamento da expressão de receptores em regiões propensas a desencadear fibrilação atrial, podem ter uma função na condição de pacientes com fibrilação atrial permanente secundária à doença cardíaca estrutural.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Solange Consorti e Ângela Santos por seu suporte técnico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira IM, Silva Júnior EL, Scanavacca MI, Gutierrez PS; Obtenção de dados: Oliveira IM, Silva Júnior EL, Martins YO; Análise e interpretação dos dados e Obtenção de financiamento: Oliveira IM, Silva Júnior EL, Gutierrez PS; Análise estatística: Oliveira IM, Rocha HAL; Redação do manuscrito: Oliveira IM, Silva Júnior EL, Martins YO, Rocha HAL, Scanavacca MI, Gutierrez PS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira IM, Martins YO, Scanavacca MI, Gutierrez PS.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP, processo nº 07/56648-8.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Ítalo Martins de Oliveira, no Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e de Evilásio Leobino da Silva Júnior, pela mesma Faculdade, em conjunto com a Universidade Estadual do Ceará.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração sob o número de protocolo 3043/07/118. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;127(18):1916-26.
2. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*. 2004;90(4):400-5.
3. Oliveira IM, Oliveira BD, Scanavacca MI, Gutierrez PS. Fibrosis, myocardial crossings, disconnections, abrupt turns, and epicardial reflections: Do they play an actual role in human permanent atrial fibrillation? A controlled necropsy study. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(1):65-9.
4. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2281-9.
5. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018;20(1):157-208.
6. Scanavacca MI, Pisani CF, Hachul D, Lara S, Hardy C, Darrieux F, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114(9):876-85.
7. Carnagarin R, Kiuchi MG, Ho JK, Matthews VB, Schlaich MP. Sympathetic nervous system activation and its modulation: role in atrial fibrillation. *Front Neurosci*. 2019 Jan 23;12:1058.
8. Linz D, Elliott AD, Hohl M, Malik V, Schotten U, Dobrev D, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019 Jul 15;287:181-8.
9. Tomita T, Takei M, Saikawa Y, Hanaoka T, Uchikawa S, Tsutsui H, et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(6):559-64.
10. Berg MP, Hassink RJ, Baljé-Volkers C, Crijns HJGM. Role of the autonomic nervous system in vagal atrial fibrillation. *Heart*. 2003;89(3):333-5.
11. Razavi M, Zhang S, Yang D, Sanders RA, Kar B, Delapasse S, et al. Effects of pulmonary vein ablation on regional atrial vagal innervation and vulnerability to atrial fibrillation in dogs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(8):879-84.
12. Kim DT, Lai AC, Hwang C, Fan LT, Karagueuzian HS, Chen PS, et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1324-7.
13. Ulphani JS, Arora R, Cain JH, Villuendas R, Shen S, Gordon D, et al. The ligament of Marshall as a parasympathetic conduit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(3):H1629-35.
14. Makino M, Inoue S, Matsuyama TA, Ogawa G, Sakai T, Kobayashi Y, et al. Diverse myocardial extension and autonomic innervation on ligament of Marshall in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(6):594-9.
15. Aiello VD, Higuchi ML, Lopes EA, Lopes AAB, Barbero-Marcial M, Ebaid M. An immunohistochemical study of arterial lesions due to pulmonary hypertension in patients with congenital heart defects. *Cardiol Young*. 1994;4(1):37-43.
16. Hopkins DA, Macdonald SE, Murphy DA, Armour JA. Pathology of intrinsic cardiac neurons from ischemic human hearts. *Anat Rec*. 2000;259(4):424-36.
17. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtaukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):483-90.
18. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, Edwards J, Zhou J, Wu R, et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm*. 2006;3(2):201-8.
19. Lin WS, Prakash VS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Yu WC, et al. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation. *Circulation*. 2000;101(11):1274-81.
20. Tan AY, Chen PS, Chen LS, Fishbein MC. Autonomic nerves in pulmonary veins. *Heart Rhythm*. 2007;4(3 Suppl):S57-60.
21. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*. 1998;50(2):279-90.
22. Wang H, Han H, Zhang L, Shi H, Schram G, Nattel S, et al. Expression of multiple subtypes of muscarinic receptors and cellular distribution in the human heart. *Mol Pharmacol*. 2001;59(5):1029-36.
23. Hardouin SN, Richmond KN, Zimmerman A, Hamilton SE, Feigl EO, Nathanson NM. Altered cardiovascular responses in mice lacking the M(1) muscarinic acetylcholine receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301(1):129-37.
24. Shi H, Wang H, Li D, Nattel S, Wang Z. Differential alterations of receptor densities of three muscarinic acetylcholine receptor subtypes and current densities of the corresponding K⁺ channels in canine atria with atrial fibrillation induced by experimental congestive heart failure. *Cell Physiol Biochem*. 2004;14(1-2):31-40.



Papel do Sistema Nervoso Autônomo na Fibrilação Atrial

Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation

Enrique Indalécio Pachón Mateo¹

Hospital do Coração,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A Remodelação do Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco pode Desempenhar um Papel na Fibrilação Atrial: Um Estudo do Sistema Nervoso Autônomo e Receptores Miocárdicos

Desde o final dos anos 90 estamos estudando profundamente o papel do sistema nervoso autônomo na gênese e manutenção da fibrilação atrial (FA) e da síncope neurocardiogênica.¹

A FA pode ocorrer tanto em corações normais, como naqueles com importantes alterações estruturais.² Episódios de FA em indivíduos jovens e com corações aparentemente normais sempre nos chamaram a atenção. O fato desses pacientes terem frequentemente manifestações do tipo disautônomicas, nos levou a pensar que a denervação proposital poderia ser uma forma de tratamento desses casos sendo esta técnica pioneiramente publicada em 2004.³ O efeito da inervação não parece apenas ser devido ao estímulo neural, mas também por promover desordem na arquitetura sincicial atrial, nos locais da penetração dos neurônios, que afastam as células miocárdicas, desconectando-as. Esse desarranjo promove também alterações que podem ser detectadas no endocárdio pelo sinal elétrico local, o que chamamos Ninhos de FA (NFA), e no caso da inervação, chamamos de NFA tipo I.

Os NFA fazem parte do substrato da FA, porém, para que seja sustentada, é necessário a existência de um mantenedor que chamamos de taquicardia de Background (TBK).⁴ A eliminação da FA parece depender da eliminação do substrato e do fator mantenedor, de acordo com nossas observações e também conforme achados de vários autores mais recentemente.⁵ A estimulação vagal reduz de forma importante o período refratário das células cardíacas, favorecendo a indução da FA.⁶ O mais interessante é que essa alteração do período refratário não é homogênea, o que facilita mais a arritmia.

Outro dado importante é que as regiões inervadas pelo vago direito e esquerdo, embora parcialmente superponíveis, não são exatamente as mesmas.⁷ Além disso, a estimulação dos gânglios estrelados ou a infusão de simpaticomiméticos associadas à estimulação vagal reduz significativamente o limiar de FA dos pacientes avaliados, mostrando que o equilíbrio entre o sistema simpático e parassimpático é primordial para manutenção do ritmo cardíaco regular. Os autores deste estudo também encontraram dados semelhantes ao estudar tanto a inervação intrínseca cardíaca como seus receptores.⁸ O trabalho está muito bem conduzido, selecionando 2 grupos muito semelhantes e com as mesmas patologias, nos quais a diferença é que apenas um grupo apresentava FA. Os autores tiveram o cuidado de ajustar as variáveis com ferramentas estatísticas, o tamanho do átrio esquerdo e o tempo mínimo de diagnóstico, para evitar interferência nos resultados. As amostras também foram coletadas em regiões próximas aos principais gânglios paracardíacos e, portanto, locais mais densamente inervados e previamente relacionados à FA.⁹ Além disso, não somente os nervos, mas também os diversos receptores foram avaliados. O aumento de inervação simpática nessas regiões nos portadores de FA corrobora dados da literatura, mas ainda não tem explicação adequada que a justifique. O desequilíbrio da inervação simpática/parassimpática certamente é arritmogênico, como já foi extensamente descrito.¹⁰ É possível que isso comprove a eficiência do uso de beta-bloqueadores no tratamento de muitos casos de FA, recuperando o equilíbrio entre os dois sistemas, embora o número de receptores não foi modificado pelo uso desta medicação como observado neste trabalho.

Ficou claro, com os dados obtidos neste artigo, que a inervação intrínseca cardíaca tem papel primordial na manutenção da FA, independentemente da cardiopatia estrutural, e o tratamento desta arritmia deve incluir a abordagem do sistema nervoso autônomo, quer seja através do uso drogas ou mesmo através da ablação destas regiões mais densamente inervadas, para que possamos ter resultados mais robustos e duradouros. Desta forma, consideramos fundamental insistir profundamente na pesquisa do sistema nervoso autônomo do coração como é descrito neste artigo, para entendimento da gênese dos diversos tipos de FA, assim como para identificar diferentes formas de tratamento desta arritmia tão prevalente atualmente na população geral.

Palavras-chave

Sistema Nervoso Autônomo; Fibrilação Atrial; Cardioneuroablação; Sistema Nervoso Cardíaco.

Correspondência: Enrique Indalécio Pachón Mateo •

Hospital do Coração - Rua Cubatão, 86 Sala 508. CEP 04004-030, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: epachon@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210771>

Referências

- 1 Pachon MJC, Pachon MEI, Pachon MJC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, et al. A New Treatment for Atrial Fibrillation Based on Spectral Analysis to Guide the Catheter RF-Ablation. *Europace*. 2004;6(6):590-601. doi: 10.1016/j.eupc.2004.08.005.
- 2 Cintra FD, Figueiredo MJO. Atrial Fibrillation (Part 1): Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Basis. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(1):129-39. doi: 10.36660/abc.20200485.
- 3 Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, et al. "Cardioneuroablation"--New Treatment for Neurocardiogenic Syncope, Functional AV Block and Sinus Dysfunction Using Catheter RF-Ablation. *Europace*. 2005;7(1):1-13. doi: 10.1016/j.eupc.2004.10.003.
- 4 Pachón-M JC, Pachón-M EI, Santillana P TG, Lobo TJ, Pachón CTC, Pachón-MJC, et al. Ablation of "Background Tachycardia" in Long Standing Atrial Fibrillation: Improving the Outcomes by Unmasking a Residual Atrial Fibrillation Perpetuator. *J Atr Fibrillation*. 2017;10(2):1583. doi: 10.4022/jafib.1583.
- 5 Oketani N, Lockwood E, Nademanee K. Incidence and Mode of AF Termination During Substrate Ablation of AF Guided Solely by Complex Fractionated Atrial Electrogram Mapping. *Circulation* 2008;118(Suppl 18):925. doi: 10.1161/circ.118.suppl_18.S_925-a.
- 6 Pachon MJC, Pachon MEI, Santillana P TG, Lobo TJ, Pachon CTC, Pachon MJC, et al. Simplified Method for Vagal Effect Evaluation in Cardiac Ablation and Electrophysiological Procedures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(5):451-60. doi: 10.1016/j.jacep.2015.06.008.
- 7 Pachon-M EI, Pachon-Mateos JC, Higuti C, Santillana-P TG, Lobo T, Pachon C, et al. Relation of Fractionated Atrial Potentials with the Vagal Innervation Evaluated by Extracardiac Vagal Stimulation During Cardioneuroablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(4):e007900. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007900.
- 8 Oliveira IM, Silva EL Jr, Martins YO, Rocha HAL, Scanavacca MI, Gutierrez PS. A Remodelação do Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco pode Desempenhar um Papel na Fibrilação Atrial: Um Estudo do Sistema Nervoso Autônomo e Receptores Miocárdicos. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(5):999-1007.
- 9 Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, van den Berg NWE, Neefs J, Piersma FR, et al. Ganglion Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation: The AFACT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1155-65. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.036.
- 10 Xi Y, Cheng J. Dysfunction of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation. *J Thorac Dis*. 2015;7(2):193-8. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.12.



Arritmias Cardíacas em Pacientes com COVID-19

Cardiac Arrhythmias in Patients with COVID-19

Mauricio Pimentel,¹ Ana Paula Arbo Magalhães,¹ Camila Valvassori Novak,¹ Bruna Miers May,² Luiz Gustavo Bravosi da Rosa,¹ Leandro Ioschpe Zimerman¹

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

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal do Rio Grande do Sul,² Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: A doença pelo novo coronavírus (COVID-19) está associada a manifestações clínicas cardiovasculares, incluindo a ocorrência de arritmias cardíacas.

Objetivos: Avaliar a incidência de arritmias cardíacas (taquiarritmia atrial, bradiarritmia e taquicardia ventricular sustentada) e de parada cardiorrespiratória (PCR) em uma coorte de pacientes internados com COVID-19 em hospital universitário terciário.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo realizado por meio de revisão dos registros de prontuário médico. Para comparação entre os grupos, foi considerado como estatisticamente significativo valor de $P < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 241 pacientes consecutivos com diagnóstico de COVID-19 (idade média, $57,8 \pm 15,0$ anos; 51,5% homens; 80,5% de raça branca) e 35,3% com necessidade de ventilação mecânica invasiva (VM). A mortalidade geral foi de 26,6%, sendo de 58,8% entre aqueles em VM. Arritmias cardíacas ocorreram em 8,7% dos pacientes, sendo a mais comum taquiarritmia atrial (76,2%). Pacientes com arritmias apresentaram maior mortalidade, 52,4% versus 24,1% ($p=0,005$). Em análise multivariada, apenas a presença de insuficiência cardíaca foi associada a maior risco de arritmias (*hazard ratio*, 11,9; IC 95%: 3,6-39,5; $p<0,001$). Durante a internação, 3,3% dos pacientes foram atendidos em PCR, com predomínio de ritmos não chocáveis. Todos os atendidos em PCR evoluíram com óbito durante a internação.

Conclusão: A incidência de arritmias cardíacas em pacientes internados com COVID-19 em hospital terciário brasileiro foi de 8,7%, sendo a mais comum taquiarritmias atrial. A presença de insuficiência cardíaca foi associada a maior risco de arritmias. Pacientes com COVID-19 atendidos em PCR apresentam elevada mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19; Arritmias Cardíacas; Parada Cardiorrespiratória; Fibrilação Atrial.

Abstract

Background: The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with cardiovascular clinical manifestations, including cardiac arrhythmias.

Objective: To assess the incidence of cardiac arrhythmias (atrial tachyarrhythmia, bradyarrhythmia, and sustained ventricular tachycardia) and cardiac arrest (CA) in a cohort of patients hospitalized with COVID-19 in a tertiary university-affiliated hospital.

Methods: Cohort study with retrospective analysis of electronic medical records. For comparison between groups, a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: We included 241 consecutive patients diagnosed with COVID-19 (mean age, 57.8 ± 15.0 years; 51.5% men; 80.5% white), 35.3% of whom received invasive mechanical ventilation (MV). The overall mortality was 26.6%, being 58.8% among those on MV. Cardiac arrhythmias were identified in 8.7% of the patients, the most common being atrial tachyarrhythmia (76.2%). Patients with arrhythmias had higher mortality (52.4% versus 24.1%, $p = 0.005$). On multivariate analysis, only the presence of heart failure (HF) was associated with a higher risk of arrhythmias (*hazard ratio*, 11.9; 95% CI: 3.6-39.5; $p < 0.001$). During hospitalization, 3.3% of the patients experienced CA, with a predominance of non-shockable rhythms. All patients experiencing CA died during hospitalization.

Conclusions: The incidence of cardiac arrhythmias in patients admitted with COVID-19 to a Brazilian tertiary hospital was 8.7%, and atrial tachyarrhythmia was the most common. Presence of HF was associated with an increased risk of arrhythmias. Patients with COVID-19 experiencing CA have high mortality.

Keywords: COVID-19; Cardiac Arrhythmias; Heart Arrest; Atrial Fibrillation.

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

Correspondência: Leandro Ioschpe Zimerman •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Cardiologia – Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: lizimerman@gmail.com

Artigo recebido em 31/08/2020, revisado em 17/11/2020, aceito em 25/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200963>

Introdução

A doença causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), denominada COVID-19, teve seus primeiros casos reportados na China e, em decorrência de sua rápida disseminação mundial, foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020. No Brasil, o número de casos confirmados de COVID-19 ultrapassou 3 milhões em agosto de 2020.¹

Nas descrições das séries de casos de COVID-19, foram reportadas complicações cardiovasculares, incluindo injúria miocárdica, arritmias, miocardite, insuficiência cardíaca e choque cardiogênico.² O dano ao sistema cardiovascular provavelmente tem causa multifatorial, incluindo lesão cardíaca direta pelo vírus, resposta inflamatória sistêmica exacerbada e fenômenos tromboembólicos.³ A ação do vírus por meio do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 e seu efeito de *down regulation* são fatores envolvidos na resposta inflamatória exacerbada.⁴ No caso das arritmias cardíacas, pode-se considerar também a possibilidade de efeitos pró-arrítmicos de drogas utilizadas para tratamento da COVID-19, hipóxia causada por envolvimento viral pulmonar, isquemia miocárdica, distúrbios hidroeletrólitos, “strain” miocárdico e alterações de volume intravascular.⁵ A resposta inflamatória desbalanceada por células T *helper* dos tipos 1 e 2 constitui ainda outro mecanismo proposto para explicar inflamação e arritmogênese em pacientes com COVID-19.⁶ As primeiras séries de casos da China mostraram incidência de arritmias cardíacas de 17%, podendo chegar a 44% em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI).⁷ Esses estudos, porém, não descreveram de modo detalhado o tipo e as características das arritmias apresentadas. Trabalhos mais recentes em centros norte-americanos apontam incidência geral de arritmias de 6% e de taquiarritmias atriais de 16%.⁸⁻¹⁰

Este trabalho tem como objetivo avaliar a incidência de parada cardiorrespiratória e de arritmias cardíacas em uma coorte de pacientes internados com COVID-19 em hospital universitário terciário brasileiro.

Métodos

Estudo de coorte incluindo pacientes consecutivos internados com diagnóstico de COVID-19 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, a partir de 1 de março até 20 de julho de 2020. Foram analisados os primeiros 241 pacientes consecutivos que tiveram diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2 através de RT-PCR de aspirado nasofaríngeo.

Todos os registros de prontuário médico eletrônico foram revisados para obtenção de informações demográficas e comorbidades e ainda de dados sobre desfecho da internação hospitalar (óbito ou alta hospitalar), necessidade de ventilação mecânica invasiva (VM) e ocorrência de parada cardiorrespiratória atendida e de arritmias cardíacas. Foram analisados os registros de evolução médica, de enfermagem e os traçados eletrocardiográficos quando disponíveis no sistema de prontuário eletrônico.

Para os casos de parada cardiorrespiratória, foi revisada informação sobre ritmo inicial, classificado em: fibrilação

ventricular/taquicardia ventricular (FV/TV), assistolia, bradiarritmia e atividade elétrica sem pulso (AESP). A ocorrência de arritmias cardíacas foi definida pela presença de taquiarritmias atriais sustentadas (fibrilação atrial, *flutter* atrial), bradiarritmias e taquicardia ventricular sustentada. Não foram incluídas arritmias já presentes na admissão hospitalar, apenas casos incidentes durante a internação. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas através de média e desvio-padrão. O tempo de internação não apresentou distribuição normal pelo teste Shapiro-Wilk, sendo apresentado na forma de mediana e intervalo interquartil e comparado com teste de Mann-Whitney. As características demográficas e clínicas foram comparadas entre pacientes com e sem arritmias cardíacas utilizando-se o teste *t* de Student não pareado para variáveis contínuas e qui-quadrado para variáveis categóricas. A associação entre variáveis clínicas e a ocorrência de arritmias cardíacas foi avaliada com modelos de análise univariada e multivariada de Cox. Foi considerado como estatisticamente significativo um valor de *p* bicaudal < 0,05. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa SPSS, versão 14.0 para Windows.

Resultados

Neste estudo de coorte foram incluídos 241 pacientes consecutivos internados com COVID-19 e idade média de $57,8 \pm 15,0$ anos, sendo 51,5% homens e 80,5% de raça branca. A mediana do tempo de internação foi de 9 (intervalo interquartil 5-17) dias, sendo que 35,3% dos pacientes necessitaram de VM. O tempo de internação foi maior naqueles que apresentaram arritmias cardíacas. A mortalidade geral foi de 26,6%, sendo 58,8% entre os que necessitaram de VM e 9% entre os que não necessitaram de VM (*p*=0,001).

A ocorrência de arritmias cardíacas, definida pela presença de taquiarritmias atriais sustentadas, bradiarritmias e taquicardia ventricular sustentada, foi observada em 21 pacientes (8,7%). A Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem arritmias. Entre aqueles com arritmias, 16 (76,2%) apresentaram taquiarritmias atriais sustentadas, 3 (9,5%) taquicardia ventricular sustentada e 2 (9,5%) bradiarritmias. Pacientes com arritmias apresentaram maior mortalidade, 52,4% *versus* 24,1% (*p*=0,005). A ocorrência de arritmias cardíacas foi mais frequente em homens, pacientes em VM e com história de insuficiência cardíaca. A Tabela 2 mostra os resultados da análise univariada e multivariada de Cox para ocorrência de arritmias cardíacas. Nesse modelo, apenas a presença de insuficiência cardíaca foi associada significativamente a maior risco de arritmias cardíacas (*hazard ratio*, 11,9; IC 95% 3,6-39,5; *p*<0,001). Em modelo ajustado para a presença de insuficiência cardíaca, a ocorrência de arritmias cardíacas foi associada a maior risco de mortalidade total (*hazard ratio*, 3,4; IC 95% 1,8-6,7; *p*<0,05).

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes com e sem arritmias cardíacas

	Todos os pacientes (n = 241)	Com arritmia (n = 21)	Sem arritmia (n = 220)	Valor p
Idade, anos	57,8 ± 15,0	62,6 ± 13,4	57,3 ± 15,0	0,11
Homens	124 (51,5)	15 (72,4)	109 (49,5)	0,05
IMC, kg/m ²	30,4 ± 6,3	29,3 ± 5,0	30,5 ± 6,4	0,43
Raça branca	194 (80,5)	17 (81)	177 (80,5)	0,24
Ventilação mecânica	85 (35,3)	14 (66,7)	71 (32,2)	0,002
Internação, dias	9 (5-17)	25 (12-43)	9 (5-16)	0,001
Óbito	64 (26,6)	11 (52,4)	53 (24,1)	0,005
Comorbidades				
HAS	123 (51)	14 (66)	109 (49,5)	0,13
DM	64 (26,6)	7 (33,3)	57 (25,9)	0,46
IC	15 (6,2)	5 (23,8)	10 (4,5)	0,001
Doença pulmonar	52 (21,6)	7 (33,3)	45 (20,5)	0,17
Doença renal crônica	29 (12)	-	29 (13,2)	0,07
Medicações				
Hidroxicloroquina	43 (17,8)	3 (14,3)	40 (18,2)	0,65
Anticoagulantes	39 (16,2)	2 (9,5)	37 (16,8)	0,24

Dados expressos como média ± desvio-padrão ou números absolutos (percentual). O tempo de internação foi expresso pela mediana e intervalo interquartil. IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; IC: insuficiência cardíaca.

Tabela 2 – Análise univariada e multivariada para o desfecho arritmias cardíacas

	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Homens	2,04	0,79-5,32	0,14	1,65	0,62-4,40	0,31
Ventilação mecânica	2,13	0,75-6,04	0,15	2,57	0,88-7,49	0,08
Insuficiência cardíaca	11,10	3,48-35,3	0,01	11,91	3,59-39,46	0,01

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

Durante o período de internação, 8 pacientes (3,3%), todos admitidos em UTI, foram atendidos em parada cardiorrespiratória e suas características clínicas são apresentadas na Tabela 3. A Figura 1 mostra a distribuição dos ritmos de parada cardiorrespiratória, sendo FV/TV em 2 pacientes (25%), AESP em 3 (37,5%) e assistolia em 3 (37,5%). Todos os pacientes atendidos em parada cardiorrespiratória evoluíram para óbito durante a internação.

Discussão

Neste estudo de coorte que incluiu pacientes consecutivos internados com COVID-19 em hospital de referência, a mortalidade geral foi de 26,6%, a incidência de arritmias, de 8,7% e a de parada cardiorrespiratória, de 3,3%. A taquiarritmia atrial foi mais comum, correspondendo a 76,2% das arritmias. A presença de insuficiência cardíaca foi a única variável associada a maior risco de arritmias cardíacas em análise multivariada. O tempo de internação de pacientes com arritmias foi maior do que o daqueles sem; isso pode

se dever à necessidade de tratamento da própria arritmia ou representar a presença de maior complexidade e gravidade nos casos que desenvolvem arritmias.

As séries iniciais mostraram incidência de arritmias cardíacas em pacientes com COVID-19 variando de 7% a 17%, porém não há descrição específica sobre o seu tipo.^{7,10} Na coorte do estado de Nova York, a incidência de arritmias foi associada a diferentes combinações de drogas utilizadas para tratamento da COVID-19, variando de 10% a 20%, porém sem definição dos tipos de arritmia avaliados.¹¹ Em nosso estudo, não encontramos associação do uso de hidroxicloroquina com maior risco de arritmias. A incidência específica de cada tipo de arritmia foi descrita apenas recentemente. Dados de registro internacional que incluiu 1197 profissionais de eletrofisiologia mostram que fibrilação atrial foi a arritmia mais frequentemente descrita em pacientes com COVID-19.¹² Em estudo com 115 pacientes, a incidência de taquiarritmias atriais foi de 16,5%, sendo de 27,5% entre os admitidos em UTI.⁸ No maior estudo específico sobre arritmias publicado

Tabela 3 – Características das paradas cardiorrespiratórias em pacientes com COVID-19

Paciente número	Dia de internação da PCR	Ritmo da PCR	Descrição clínica	Desfecho
1	1	AESP	26 anos, asma, obesidade e esquizofrenia	ROSC 20 minutos, encefalopatia anóxica, instituídas medidas de conforto, óbito
2	26	AESP	54 anos, transplantada renal	ROSC 2 minutos, evolução hospitalar com choque refratário, óbito
3	25	FV/TV	58 anos, miocardiopatia dilatada, portador de CDI, SARA e VM	ROSC 20 minutos, choque refratário, óbito
5	10	FV/TV	45 anos, miocardiopatia dilatada	ROSC 12 minutos, choque refratário, óbito
6	43	Assistolia	71 anos, cardiopatia isquêmica	Óbito
7	12	Assistolia	63 anos, HAS, DM	Óbito
8	01	AESP	76 anos, cardiopatia isquêmica	Óbito
9	25	Assistolia	41 anos, HAS, obesidade	ROSC 35 min, disfunção múltiplos órgãos, óbito

PCR: parada cardiorrespiratória; AESP: atividade elétrica sem pulso; FV/TV: fibrilação ventricular/taquicardia ventricular; ROSC: retorno da circulação espontânea; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; SARA: síndrome da angústia respiratória do adulto; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; VM: ventilação mecânica.

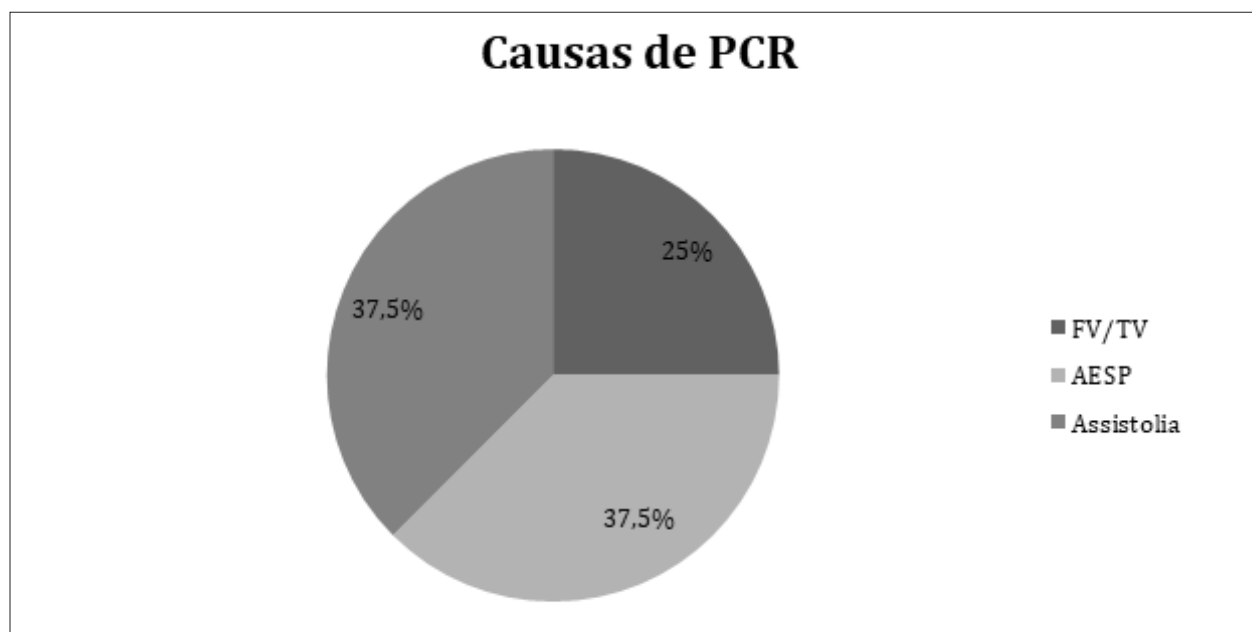


Figura 1 – Ritmos de parada cardiorrespiratória em pacientes com COVID-19. PCR: parada cardiorrespiratória; AESP: atividade elétrica sem pulso; FV/TV: fibrilação ventricular/taquicardia ventricular.

até o momento, foram avaliados 700 pacientes hospitalizados por 9 semanas.⁹ Durante o acompanhamento, 44 deles (6,3%) apresentaram arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, bradiarritmias e taquicardia ventricular não sustentada, sendo fibrilação atrial a mais frequente (57%). Presença de insuficiência cardíaca e internação em UTI foram associadas significativamente a maior risco de arritmias. Naquela coorte, 11% dos pacientes foram admitidos em UTI e a mortalidade geral foi de 4%. Nossa incidência de arritmia de 8,7% pode ser considerada próxima à daquele estudo, assim como o predomínio de arritmias atriais e a associação da presença de insuficiência cardíaca com maior risco de arritmias. Por

outro lado, em nosso estudo foram incluídos pacientes de maior gravidade (35% com necessidade de VM) e a presença de taquicardia ventricular não sustentada não foi elencada como desfecho. A utilização de VM foi associada à tendência de maior risco de arritmias, porém não foi considerada estatisticamente significativa. A confirmação do achado de que pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior risco de arritmias pode orientar a necessidade de maior monitorização desses pacientes durante internação.

Na pesquisa internacional entre profissionais de eletrofisiologia, 4,8% reportaram casos de FV/TV e 5,6%, de AESP.¹² Nas séries iniciais da China, não houve indicação

específica sobre a ocorrência de parada cardiorrespiratória e seus ritmos.^{2,7} Em um dos trabalhos, a incidência de FV/TV foi de 5,9%, sendo maior entre pacientes com troponina elevada.² Na coorte do estado de Nova York, a incidência de parada cardiorrespiratória descrita foi de 6% a 15%, variando de acordo com diferentes combinações de drogas utilizadas no tratamento da COVID-19.¹¹ Não foram descritos os ritmos de parada cardiorrespiratória. No estudo de Bhatla et al. já descrito acima, foram relatados 9 casos de parada cardiorrespiratória (1,3%), sendo 6 casos de AESP, 2 de assistolia e 1 de *torsades de pointes*.⁹ Em nosso estudo, a incidência de parada cardiorrespiratória foi de 3,3%, também com predomínio de ritmos não chocáveis. A redução da ocorrência de casos de FV/TV em relação a dos estudos iniciais pode hipoteticamente ser atribuída a mudanças no tratamento da COVID-19, com menor utilização de drogas que podem prolongar o intervalo QT, além da evolução da curva de aprendizado dos profissionais de saúde com a doença. O predomínio de ritmos não chocáveis também pode ser atribuído ao acometimento sistêmico e à intensa resposta inflamatória presente nos casos graves de COVID-19.

Nosso estudo apresenta limitações que devem ser consideradas. O número de pacientes incluídos é relativamente pequeno, refletindo a experiência inicial de atendimento. Os pacientes internados em enfermaria não estavam em monitorização cardíaca contínua, assim, episódios de arritmia assintomáticos podem não ter sido relatados. O diagnóstico de arritmias foi obtido a partir da revisão dos registros de prontuário, sendo que em alguns casos a arritmia descrita foi visualizada apenas em monitor e não foi feito o registro em eletrocardiograma de 12 derivações. Não foram obtidos dados laboratoriais de marcadores de lesão e/ou disfunção miocárdica, como troponina e BNP, dados sobre formas de ventilação não invasiva, momento e doses no uso de drogas vasoativas, distúrbios hidroeletrólitos e histórico prévio de arritmias, todos potencialmente associados à ocorrência de arritmias durante a internação. Trata-se de estudo com coleta de dados retrospectiva e em centro único terciário. Dessa forma, seus resultados não podem ser generalizados para outros cenários clínicos.

Referências

1. Coronavírus Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>.
2. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
3. Costa IBSS, 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.
4. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma Inflammatory Cytokines and Chemokines in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
5. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B, et al. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1193-204. doi: 10.1016/j.jacep.2020.08.002.

Conclusões

Neste estudo de coorte de pacientes com COVID-19 internados em hospital de referência brasileiro, a incidência de arritmias cardíacas foi de 8,7%, sendo taquiarritmia atrial a mais comum. A presença de insuficiência cardíaca foi associada a maior risco de arritmias cardíacas. Pacientes com COVID-19 atendidos em parada cardiorrespiratória apresentam elevada mortalidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pimentel M, Zimmerman LI; Obtenção de dados: Pimentel M, Magalhães APA, Novak CV, May BM, Rosa LGB, Zimmerman LI; Análise e interpretação dos dados: Pimentel M, Magalhães APA, Zimmerman LI.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número de protocolo 12744919500005327. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

6. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human Immunopathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008;133(1):13-9. doi: 10.1016/j.virusres.2007.02.014.
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
8. Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, McElwee SK, Russell DW, Maddox WR, et al. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1189-90. doi: 10.1016/j.jacep.2020.05.015.
9. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439-44. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
10. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372-4. doi: 10.1056/NEJMc2010419.

11. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493-502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
12. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias: A Global Perspective on Arrhythmia Characteristics and Management Strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2):329-36. doi: 10.1007/s10840-020-00789-9.



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

Arritmias Cardíacas e COVID-19: Lado a Lado na Pandemia

Cardiac Arrhythmias and COVID-19: Side-By-Side in the Pandemic

Bruno Moreira dos Santos¹ e Luciana Sacilotto¹ 

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

Minieditorial referente ao artigo: Arritmias Cardíacas em Pacientes com COVID-19

A atual pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-COV-2), detectado inicialmente em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China, mudou a dinâmica da saúde em todo o mundo. De acordo com os últimos registros da Organização Mundial da Saúde, o número de casos de COVID-19 no mundo passa de 224 milhões, com o total de mortos superando 4,6 milhões.¹ O aumento exponencial no número de casos gerou alta demanda nos serviços de saúde, e novos dados sobre a doença e seu tratamento são constantemente atualizados.

O acometimento mais marcante na COVID-19 faz-se sobre o sistema respiratório. Entretanto, outros sistemas são frequentemente acometidos, como o sistema cardiovascular, levando a injúria miocárdica e arritmias.^{2,3}

A primeira descrição dos 138 casos na China mostrou que as arritmias cardíacas foram uma complicação em 16,7% do total de casos, subindo para 44,4% nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), sem distinção quanto ao tipo das arritmias encontradas.³ Em outro relato italiano de fevereiro de 2020, observou-se um aumento no número de paradas cardíacas extra-hospitalares de 58% em relação ao mesmo período do ano anterior. Porém, o estudo não apresentou registros dos ritmos cardíacos no atendimento desses pacientes, além da não confirmação de infecção pelo SARS-COV-2.⁴ Nesse contexto, novos estudos foram publicados com o objetivo de melhor compreender a associação entre COVID-19 e arritmias.

Os mecanismos fisiopatológicos para as arritmias permanecem incertos na infecção pelo novo coronavírus. As hipóteses são de internalização e redução de receptores da enzima conversora de angiotensina 2, hiperativação inflamatória e imune com aumento de citocinas, disfunção endotelial, hipoxemia, hiperativação simpática ou disautonomia, além de distúrbios hidroeletrólitos, os quais, em conjunto, causariam alterações na despolarização e repolarização dos miócitos, principalmente nos casos mais graves da doença.^{5,6} A presença de comorbidades prévias e eventual substrato arritmogênico associado, além do uso frequente de medicações que aumentam o intervalo QT podem predispor à arritmia.^{2,3,7}

As arritmias apresentadas pelos pacientes são variadas, com ocorrência de bradicardias sinusais, bloqueio atrioventricular, e taquicardias (supraventricular e ventricular). Em um estudo em hospital americano incluindo 700 pacientes que testaram positivo para SARS-COV-2, com 11% de internados em UTI, verificaram-se 53 eventos de arritmias, incluindo 25 casos de fibrilação atrial, nove casos de bradicardia, 10 casos de taquicardia ventricular não sustentada, além de nove paradas cardiorrespiratórias sendo seis em ritmo de atividade elétrica sem pulso, dois em assistolia e um em torsades de pointes.⁸ Em uma outra análise de dados mundiais,⁹ englobando 4526 pacientes hospitalizados pela COVID-19 em 12 países, incluindo o Brasil e a atual publicação, 827 apresentaram arritmias durante a internação, dos quais 81,8% tiveram taquicardias supraventriculares (principalmente fibrilação atrial), 20,7% tiveram taquicardias ventriculares e 22,6% tiveram bradicardias, com uma taxa de incidência de arritmias de 12,9%. Nesse registro, a presença de arritmias esteve associada a um pior prognóstico, com uma maior taxa de morbimortalidade.⁹

No atual cenário, informações sobre registros brasileiros são relevantes. Pimentel et al.¹⁰ trouxeram informações de 241 pacientes internados em hospital terciário com diagnóstico de COVID-19, confirmado por PCR, baseadas em revisão de prontuário. Foram constatados idade média de 57,8 anos, necessidade de UTI em 35,3% dos casos, uso de ventilação mecânica em 58,8%, e taxa de mortalidade de 26,6%. A incidência de arritmias nessa população foi de 8,7%, sendo 76,2% taquicardias supraventriculares, 14,3% taquicardias ventriculares sustentadas e 9,5% bradicardias. Houve oito casos de parada cardiorrespiratória em UTI, com apenas dois em ritmo chocável (fibrilação ventricular / taquicardia ventricular sem pulso). Dentre as comorbidades elencadas, apenas a insuficiência cardíaca prévia mostrou-se como fator de risco significativo para arritmias. Pacientes com arritmias durante a internação tiveram uma maior chance de evolução a óbito (*hazard ratio*, 3,4, IC 95% 1,8-6,7, $p < 0,05$), em concordância com achados internacionais.⁹

Dessa forma, o presente estudo agrega dados sobre a associação entre infecção pelo SARS-COV-2 e as arritmias cardíacas, apesar de um número limitado de pacientes em registro unicêntrico. Ademais, vale destacar que a maioria dos estudos realizados mundialmente até o momento consiste em revisão de prontuário, com o diagnóstico das arritmias por meio de monitores, nem sempre documentadas com ECG de 12 derivações, além da baixa taxa de utilização de telemetria em leitos de enfermagem, podendo subestimar sua real incidência.⁸⁻¹⁰ Estudos multicêntricos com maior número de pacientes de diversos níveis de gravidade são necessários para uma melhor compreensão da relação causa-consequência entre arritmias e mortalidade, e definição das medidas de prevenção, vigilância e tratamento.

Palavras-chave

Arritmias Cardíacas; COVID-19; Pandemias.

Correspondência: Luciana Sacilotto •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Unidade de Arritmia – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 01421-001, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: luciana.sacilotto@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210810>

Referências

1. World Health Organization. Weekly Epidemiological Update. 57th ed. Geneva: WHO Library; 2021.
2. Nascimento JHP, Costa RLD, Simvoulidis LFN, Pinho JC, Pereira RS, Porto AD, et al. COVID-19 and Myocardial Injury in a Brazilian ICU: High Incidence and Higher Risk of In-Hospital Mortality. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):275-82. doi: 10.36660/abc.20200671.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
4. Chan PS, Girotra S, Tang Y, Al-Araji R, Nallamothu BK, McNally B. Outcomes for Out-of-Hospital Cardiac Arrest in the United States During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Cardiol.* 2021;6(3):296-303. doi: 10.1001/jamacardio.2020.6210.
5. Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 Associated Atrial Fibrillation: Incidence, Putative Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;30:100631. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100631.
6. Koc M, Sumbul HE, Gulumsek E, Koca H, Bulut Y, Karakoc E, et al. Disease Severity Affects Ventricular Repolarization Parameters in Patients With COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):907-13. doi: 10.36660/abc.20200482.
7. Desai AD, Boursiquot BC, Melki L, Wan EY. Management of Arrhythmias Associated with COVID-19. *Curr Cardiol Rep.* 2020;23(1):2. doi: 10.1007/s11886-020-01434-7.
8. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439-44. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
9. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldberg S, et al. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(3):e009458. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009458.
10. Pimentel M, Magalhães APA, Novak CV, May BM, Rosa LGBD, Zimmerman LI. Cardiac Arrhythmias in Patients with COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(5):1010-1015.



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

Proteína C-reativa como Marcador Prognóstico de Mortalidade no Primeiro Ano após Implante de Válvula Aórtica Transcateter em Estenose Aórtica

C-reactive Protein as a Prognostic Marker of 1-Year Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in Aortic Stenosis

André Luiz Silveira Sousa,^{1,2} Luiz Antônio Ferreira Carvalho,² Constantino González Salgado,² Rafael Lauria de Oliveira,² Luciana Cristina Correia Lima e Lima,² Nelson Durval Ferreira Gomes de Mattos,² Francisco Eduardo Sampaio Fagundes,² Alexandre Siciliano Colafranceschi,² Evandro Tinoco Mesquita¹

Universidade Federal Fluminense - Hospital Antonio Pedro - Cardiologia,¹ Niterói, RJ - Brasil

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

Resumo

Fundamento: A proteína C-reativa (PCR) é um biomarcador de inflamação preditor de eventos adversos em procedimentos cardiovasculares. Na avaliação do implante da válvula aórtica transcaterter (*transcatheter aortic valve implantation*, TAVI) em relação ao prognóstico de longo prazo ainda é incipiente.

Objetivo: Avaliar a PCR como marcador prognóstico no primeiro ano pós-TAVI na estenose aórtica (EAO).

Métodos: A PCR foi avaliada na primeira semana do peroperatório numa coorte de casos retrospectiva com EAO. Correlacionou-se a PCR pré- e pós-TAVI com a mortalidade e foram pesquisados fatores preditores de mortalidade em 1 ano. Realizada regressão de Cox multivariada para identificar os preditores independentes de óbito em 1 ano.

Resultados: Estudados 130 pacientes submetidos a TAVI, com mediana de idade de 83 anos, sendo 49% deles do sexo feminino. A PCR pré-TAVI elevada ($> 0,5$ mg/dL) ocorreu em 34,5% dos casos. O pico de PCR foi 7,0 (5,3-12,1) mg/dL no quarto dia. A mortalidade em 1 ano foi 14,5% ($n = 19$), sendo maior nos grupos com PCR pré-TAVI elevada (68,8% vs 29,1%; $p = 0,004$) e pico de PCR $\geq 10,0$ mg/dL (64,7% vs 30,8%; $p = 0,009$). Os fatores preditores independentes de mortalidade foram insuficiência renal aguda (IRA) [razão de risco (RR) = 7,43; intervalo de confiança de 95% (IC95%), 2,1-24,7; $p = 0,001$], PCR pré-TAVI elevada [RR = 4,15; IC95%, 1,3-12,9; $p = 0,01$] e hemotransfusão volumosa [HR = 4,68; 1,3-16,7; $p = 0,02$].

Conclusões: A PCR pré-TAVI elevada mostrou-se fator preditor independente de mortalidade no primeiro ano, assim como a ocorrência de IRA e hemotransfusões volumosas.

Palavras-chave: Proteína C- Reativa; Inflamação; Biomarcadores; Implante de Prótese de Valva Cardíaca; Substituição da Valva Aórtica Transcateter; Prognóstico; Estenose Aórtica.

Abstract

Background: C-reactive protein (CRP) is an inflammation biomarker that can be a predictor of adverse events in cardiovascular procedures. Its use in the assessment of long-term prognosis of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is still incipient.

Objective: To evaluate CRP as a prognostic marker in the first year after TAVI in aortic stenosis (AoS).

Methods: CRP was assessed on the first postoperative week in a retrospective cohort of patients with AoS. Pre- and post- CRP levels were correlated with mortality, and predictors of 1-year mortality were investigated. Multivariate Cox regression was performed to identify independent factors of 1-year mortality.

Results: This study evaluated 130 patients who underwent TAVI, with median age of 83 years, and 49% of women. High pre-TAVI CRP (> 0.5 mg/dL) was observed in 34.5% of the cases. Peak CRP was 7.0 (5.3-12.1) mg/dL on the fourth day. The rate of 1-year mortality was 14.5% ($n = 19$), being greater in the groups with high pre-TAVI CRP (68.8% vs 29.1%; $p = 0,004$) and with peak CRP ≥ 10.0 mg/dL (64.7% vs 30.8%; $p = 0,009$).

Correspondência: Andre Silveira Sousa •

Universidade Federal Fluminense - Hospital Antonio Pedro - Cardiologia - Av. Marquês do Paraná, 303. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: andreluizsousa@gmail.com

Artigo recebido em 28/10/2019, revisado em 17/08/2020, aceito em 02/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190715>

Independent predictors of mortality were acute renal failure (ARF) (hazard ratio [HR] = 7.43; 95% confidence interval [95%CI], 2.1-24.7; $p = 0,001$), high pre-TAVI CRP (HR 4.15; 95%CI, 1.3-12.9; $p = 0,01$), and large blood transfusion [HR 4,68; 1,3-16,7; $p = 0,02$].

Conclusions: High pre-TAVI CRP showed to be an independent predictor of 1-year mortality, as well as the presence of ARF and large blood transfusions.

Keywords: C-Reactive Protein; Inflammation; Biomarkers; Heart Valve Prosthesis Implantation; Transcatheter Aortic Valve Replacement; Aortic Valve Stenosis.

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

Introdução

A estenose aórtica (EAO) fibrocálcica é uma doença degenerativa que, segundo projeções, deve ter sua casuística triplicada no Brasil nos próximos 20 anos, devido ao envelhecimento da população.¹

O implante da válvula aórtica transcatheter (*transcatheter aortic valve implantation*, TAVI) é um tratamento em crescente utilização entre idosos, um grupo em que ocorre a inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade (*inflammaging*),² cuja presença está associada a maior: (1) disfunção de órgãos e fragilidade; (2) comprometimento do sistema imunológico e risco de infecções; e (3) taxa de eventos cardiovasculares (CV) e mortalidade.³ Essa inflamação sistêmica soma-se à inflamação valvar aórtica no processo degenerativo valvar desde o estágio inicial de infiltração lipídica⁴ até a fase tardia de calcificação e neovascularização dos folhetos.⁵ Sendo assim, tanto a inflamação sistêmica quanto a valvar encontram-se presente antes da realização do TAVI e aumentam em graus diferentes após a sua realização, conforme as técnicas e estratégias adotadas.

Entretanto, há um pequeno número de estudos sobre o papel da inflamação sistêmica relacionada ao prognóstico no médio e longo prazos pós-TAVI através dos biomarcadores. O presente estudo avaliou os níveis de inflamação sistêmica antes e durante 1 semana após a realização do TAVI através da dosagem de proteína C reativa (PCR) sérica e correlacionou essa dosagem com o prognóstico em 1 ano.

Métodos

População

Este é um estudo observacional, tipo coorte, retrospectivo, que incluiu pacientes sintomáticos com EAO grave que se submeteram a TAVI em um hospital privado entre junho de 2009 e maio de 2015. Nesse período, foram realizados 137 procedimentos de TAVI em válvula nativa, sendo excluídos quatro casos de complicações mecânicas do procedimento com óbito em 24 horas, e três casos realizados em pacientes em estado crítico. Foram estudados 130 pacientes portadores de EAO grave, com sintomas de insuficiência cardíaca (IC), angina ou síncope, que se submeteram a TAVI com: (1) válvula aórtica nativa ao ecocardiograma transtorácico (EcoTT), com a presença mínima de um dos critérios: gradiente transvalvar aórtico médio > 40 mmHg, ou velocidade do jato aórtico > 4 m/s, ou área valvar aórtica (AVA) < 1 cm² (ou AVA indexada pela superfície corporal < 0,6 cm²/m²);⁶ (2) alto risco para cirurgia de troca da válvula aórtica (CTVA) definido pela equipe cardiológica; e (3) viabilidade de acesso vascular: transfemoral (TF), transsubclávia (TSC) e transaórtico.

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki e revistos em 2000 (Escócia 2000) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pró-Cardíaco sob o nº 423. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Procedimentos de investigação

Foram estudadas variáveis demográficas, da técnica do procedimento e do pós-procedimento correlacionadas a parâmetros clínicos e laboratoriais referentes à resposta inflamatória após TAVI.

Os exames laboratoriais incluíram hemograma completo, creatinina e PCR. Amostras de conveniência foram enviadas ao laboratório de análises clínicas e os resultados imediatamente disponibilizados. A dosagem de PCR ultrasensível sérica foi realizada por imunoensaio turbidimétrico na rotina laboratorial hospitalar (valor de referência adotado < 0,5 mg/dL) com o equipamento *Dimension EXL 200 Clinical Chemistry System* (Siemens, Alemanha).

Os procedimentos foram realizados sob sedação consciente com monitorização por EcoTT ou anestesia geral com monitorização por ecocardiograma transesofágico tridimensional (EcoTE). O acesso vascular foi realizado de forma cirúrgica. As próteses utilizadas foram: a autoexpansível Medtronic CoreValve bioprosthesis (Medtronic, Minneapolis, EUA) e a expansível por balão Edwards-Sapien XT (Edwards Lifesciences, Irvine, EUA).

A população estudada foi acompanhada por 1 ano após o implante. Os eventos adversos da fase pós-hospitalar foram coletados por meio de contatos telefônicos sistemáticos com os pacientes e/ou seus familiares e/ou seus médicos assistentes, e também por meio de laudos de exames e registros de hospitalizações e intervenções posteriores. Os contatos telefônicos e os registros do seguimento foram realizados aos 30 dias, 180 dias, e em 1 ano. Houve apenas um caso de perda de seguimento em 1 ano.

As definições do sucesso do implante do dispositivo e complicações seguiram a proposta do Valve Academic Research Consortium: foi considerado como sucesso o implante de apenas uma prótese, gradiente transvalvar médio final < 20 mm Hg, área efetiva do orifício valvar indexada > 0,85 cm²/m² (> 0,7 cm²/m² em pacientes com índice de massa corporal > 30 kg/m²), regurgitação aórtica < 2+/4 e sobrevivência em 30 dias. A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) foi diagnosticada pela presença de dois ou mais dos critérios: febre (> 38°C), taquicardia (> 90 batimentos/minuto), taquipneia (> 20 respirações/minuto) e leucocitose (> 12000 leucócitos/mL).

Eventos CVs foram definidos como óbito CV ou de causa súbita e indeterminada; hospitalização por qualquer causa relacionada ao sistema cardiovascular, seja por arritmias, descompensações de insuficiência cardíaca, doença coronariana, intervenções percutâneas ou cirúrgicas; infarto agudo do miocárdio; realização de angioplastia coronariana; e acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico.

Análise estatística

A análise descritiva foi apresentada sob a forma de tabelas e os dados observados expressos pela mediana e intervalo interquartil (Q1 e Q3) para dados numéricos, e frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos, além de alguns gráficos ilustrativos.

A análise inferencial foi composta pelos seguintes métodos: (1) na análise univariada para verificar a associação dos dados clínicos e cardiológicos com a sobrevida em 1 ano, foi utilizada a regressão de Cox individualmente; (2) na análise multivariada para identificar os preditores independentes para o desfecho óbito até 1 ano de acompanhamento, foi aplicada a regressão de Cox com o método de seleção das variáveis avançar passo a passo (*stepwise forward*); (3) a curva de Kaplan-Meier foi construída para ilustrar a sobrevida em 1 ano estratificada por subgrupos da PCR pós e comparadas pela estatística de *log-rank*; (4) na análise univariada para verificar a associação dos dados clínicos e cardiológicos com a sobrevida em 1 ano entre os sobreviventes após alta hospitalar, foi utilizada a regressão de Cox individualmente; (5) na análise multivariada para identificar os preditores independentes para os desfechos óbito entre os sobreviventes após alta hospitalar até 1 ano de acompanhamento, foi aplicada a regressão de Cox com o método de seleção das variáveis avançar passo a passo (*stepwise forward*); e (6) foi realizada uma análise adicional, ao final, incluindo apenas os pacientes sobreviventes à fase intra-hospitalar, com análise multivariada para identificar os preditores independentes para o desfecho óbito até 1 ano de acompanhamento, utilizando-se a regressão de Cox com o método de seleção das variáveis avançar passo a passo (*stepwise forward*).

Foram aplicados métodos não paramétricos, pois todas as variáveis, em pelo menos um dos subgrupos, não apresentaram distribuição normal (Gaussiana), pela rejeição da hipótese de normalidade segundo o teste de Shapiro-Wilks. O nível de significância estatística adotado foi valor de $p < 0,05$. A análise estatística foi processada pelo software estatístico SAS System, versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, EUA).

Resultados

Características da população

Entre julho de 2009 e maio de 2015, 130 pacientes foram submetidos a TAVI em válvula nativa em um único hospital privado e acompanhados por 1 ano.

As características demográficas e clínicas da população estudada estão descritas na Tabela 1. A creatinina sérica inicial foi 1,1 (0,9-1,4) mg/dL e o *clearance* de creatinina estimado foi de 48,0 (21,8) mL/min pela fórmula Cockcroft-Gault. A hemoglobina inicial foi 11,9 (10,4-13,1) mg/dL. Nove (6,9%) pacientes receberam hemotransusão antes do procedimento.

Ao EcoTT inicial, a AVA foi 0,6 (0,6-0,8) cm² e o gradiente VE-Ao médio 45,5 (34,0-57,3) mmHg. A presença de insuficiência aórtica moderada ou grave associada ocorreu em 14 (10,8%) casos. A fração de ejeção do VE (método Simpson) foi de 64,0% (48,0-73,0%).

Valvuloplastia aórtica por balão e intervenção coronariana percutânea (ICP) dias antes do TAVI foi realizado em 4 (3,1%) e em 13 (10,0%) pacientes, respectivamente.

Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral em 80,8% dos casos. O acesso vascular foi realizado por TF em 123 (94,6%) pacientes, TSC em 6 (4,6%), e transaórtico em 1 paciente (0,8%). A realização de ICP no mesmo tempo cirúrgico do TAVI ocorreu em 8 (6,2%) casos. A pré-dilatação da válvula foi realizada em 107 (82,3%) pacientes. A prótese CoreValve foi implantada em 132 (97,0%) pacientes, e a prótese Edwards-Sapien XT em 4 (3,0%). O número de "corridas" de *rapid pacing* foi 1,0 (1,0-2,0). Manobras para a correção de regurgitação paraprotética foram realizadas em 43 pacientes, sendo: pós-dilatação em 38 (36,9%) casos, implante de segunda válvula em 4 (3,1%), e tração por laço em 1 (0,8%) caso.

O gradiente VE-Ao médio ao EcoTT inicial foi reduzido de 45,5 (34,0-57,3) mmHg para 7,0 (5,0-10) mmHg ($p < 0,001$) após o procedimento. Ao final foi encontrada regurgitação paraprotética moderada em 7 (5,4%) pacientes.

A necessidade de implante de novo marca-passo definitivo ocorreu em 30 (23,1%) casos. Complicações vasculares maiores ocorreram em 7 (5,4%) pacientes. Hemotransfusões ocorreram em 28 (21,5%) pacientes, dos quais 10 (7,6%) receberam 1 unidade de hemácias (UH), 9 (6,9%) receberam de 2 a 3 UHs, e 9 (6,9%) receberam 4 UHs ou mais.

Insuficiência renal aguda (IRA) foi encontrada em 31 (23,8%) pacientes, ocorrendo em 25 (19,5%), 4 (3,1%) e 2 (1,6%) para os estágios I, II e III, respectivamente, nas primeiras 72 horas. Hemodiálise foi realizada em 5 (3,9%) pacientes ao longo da internação. As plaquetas variaram de 194 (158-237) mil/mm³ para 135 (101-165) mil/mm³ com nadir em 72 horas ($p < 0,0001$).

O sucesso do implante do dispositivo ocorreu em 115 (88,5%) pacientes. O tempo de internação hospitalar após TAVI foi 7 (6-7) dias, variando de 3-212 dias.

A mortalidade intra-hospitalar ocorreu em 8 (6,2%) pacientes, com 1 caso de óbito após 30 dias por sépsis.

Resposta inflamatória antes e após TAVI

ASRIS foi identificada em 55 (42,6%) pacientes. Infecções urinárias ou respiratórias foram tratadas com uso de antibióticos em 13 (10,0%) pacientes. Hemoculturas ou urinoculturas foram positivas em 4 casos.

A leucometria variou de 6675 (5535-8623) células/mm³ no basal para 10520 (8570-13800) células/mm³ no pico em 24 horas após TAVI ($p < 0,001$).

O PCR inicial foi 0,3 (0,2-1,0) mg/dL, sendo que 41 (34,5%) pacientes apresentaram PCR elevada ($> 0,5$ mg/dL). O pico de PCR foi 7,0 (5,3-12,1) mg/dL e ocorreu no quarto dia após TAVI (Figura 1).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas da população estudada

Características	n = 130 n (%)
Idade (anos) (mediana)	83,0 (80,0-87,0)
Sexo masculino	67 (51,5)
IMC (mediana)	25,3 (22,5-29,4)
Quadro clínico	
Síncope	38 (29,2)
Angina do peito	27 (20,8)
IC classe funcional NYHA	
II	6 (4,8)
III	70 (53,8)
IV	54 (41,5)
Hipertensão arterial sistêmica	94 (72,3)
Diabetes mellitus	48 (36,9)
Doença arterial coronariana	70 (53,8)
IAM prévio	15 (11,5)
CRVM prévia	30 (23,1)
ICP prévia	42 (32,3)
AVE prévio	7 (5,4)
Doença vascular periférica	31 (23,8)
DPOC	12 (9,2)
Doença renal crônica*	101 (77,7)
Hipertensão arterial pulmonar	40 (30,8)
Marca-passo prévio	25 (19,2)
STS mortalidade (%)	8,6 (4,8-19,3)
STS morbidade (%)	34,6 (24,8-63,1)
Anemia	83 (63,8)
Fibrilação atrial	17 (13,1)
Disfunção do VE (FEVE<50%)	33 (25,4)

IMC: índice de massa corporal; IC: insuficiência cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdio; CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronariana percutânea; AVE: acidente vascular encefálico; NYHA: New York Heart Association; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; STS: Society of Thoracic Surgeons; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do VE.

* Taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula Cockcroft-Gault < 60 mL/min.

Seguimento de 30 dias e 1 ano

No seguimento de 30 dias, a mortalidade ocorreu em 7 (5,4%) pacientes. Houve reinternação em 10 (7,8%) casos, dos quais 8 por eventos CV.

A mortalidade global em 1 ano foi de 14,6%. As causas de óbito foram CV em 8 (42,0%) pacientes e não CV em 11 (58,0%), sendo que neste último houve predomínio de sepsis (n = 9).

Foi realizada uma comparação entre os casos de sobreviventes e de óbitos em 1 ano (Tabela 2). Os preditores

independentes de mortalidade em 1 ano foram presença de IRA, PCR inicial elevado e hemotransfusão ≥ 4 UH (Tabela 3), e as curvas de sobrevivência em 1 ano estratificadas para estas variáveis foram demonstradas na Figura 2. Quando avaliamos apenas os pacientes após alta hospitalar, observamos que PCR inicial $> 0,5$ mg/dL permaneceu como preditora independente de óbito em 1 ano (Tabela 4).

A comparação entre os grupos com PCR inicial elevada ($> 0,5$ mg/dL) e normal é demonstrada na Tabela 5.

O valor de PCR $\geq 10,0$ mg/dL no pico exibiu sensibilidade de 64,7% e especificidade de 69,2% para mortalidade ao final de 1 ano na curva ROC, com área sob a curva = 0,71 [intervalo de confiança (IC) de 95%, 0,57-0,86; $p = 0,005$]. A PCR no pico após TAVI foi preditora de mortalidade em 1 ano apenas na análise univariada, com razão de risco (RR) = 1,14 (IC95%, 1,06-1,22; $p < 0,0001$).

Discussão

Este estudo avaliou o impacto da resposta inflamatória na mortalidade do primeiro ano pós-TAVI através da dosagem de PCR no peroperatório, com predomínio de implantação da válvula CoreValve pela via TF. A inflamação crônica de baixa intensidade (PCR $> 0,5$ mg/dL) antes do TAVI ocorreu em um terço dos pacientes, sendo fator preditor independente de mortalidade no primeiro ano (RR = 4,1; $p = 0,01$). O pico de elevação da PCR ocorreu entre o terceiro e o quarto dias, sendo que valores de pico de PCR ≥ 10 mg/dL associaram-se à maior mortalidade, mas foram influenciados pela ocorrência de IRA e por hemotransfusões volumosas.

A avaliação do prognóstico através de biomarcadores de inflamação pré-TAVI também foi realizado por Sinning et al.,⁷ que relataram que o biomarcador de inflamação GDF-15 e o escore de risco cirúrgico EuroSCORE II foram os melhores preditores de mortalidade no primeiro ano pós-TAVI. Naquele trabalho, a PCR pré-TAVI acarretou maior risco para óbito (RR = 1,2; IC95%, 1,0-1,4; $p = 0,012$). De forma semelhante, encontramos que a PCR mediana pré-TAVI indicou maior risco de morte ao final de 1 ano (RR = 1,2; IC95%, 1,0-1,3; $p < 0,001$). Entretanto, julgamos que a análise da PCR como variável categórica mostrou-se mais útil, principalmente ao adotar o valor de corte ($> 0,5$ mg/dL) baseado em publicações que envolveram cirurgia cardíaca⁸ e, mais recentemente, TAVI.^{9,10}

A PCR elevada no pré-operatório de cirurgias cardíacas foi associada a maior mortalidade no estudo de Cappabianca et al.,⁸ que avaliaram a PCR no pré-operatório de 597 pacientes submetidos a diferentes tipos de cirurgia cardíaca (CTVA em 15%) e observaram que aqueles com PCR $> 0,5$ mg/dL evoluíram com maior mortalidade em 3 anos de seguimento (odds ratio [OR], 1,93; $p = 0,05$). O valor normal da PCR $< 0,3$ mg/dL foi proposto a partir de um estudo epidemiológico que avaliou eventos CV sem a realização de procedimentos invasivos e possivelmente não represente o melhor valor de corte no contexto de cirurgias.

Neste estudo, a PCR inicial elevada foi associada à IC descompensada, observando-se maior proporção de pacientes em classe funcional IV e níveis mais elevados de *brain natriuretic peptide* (BNP). Villacorta et al.,¹¹

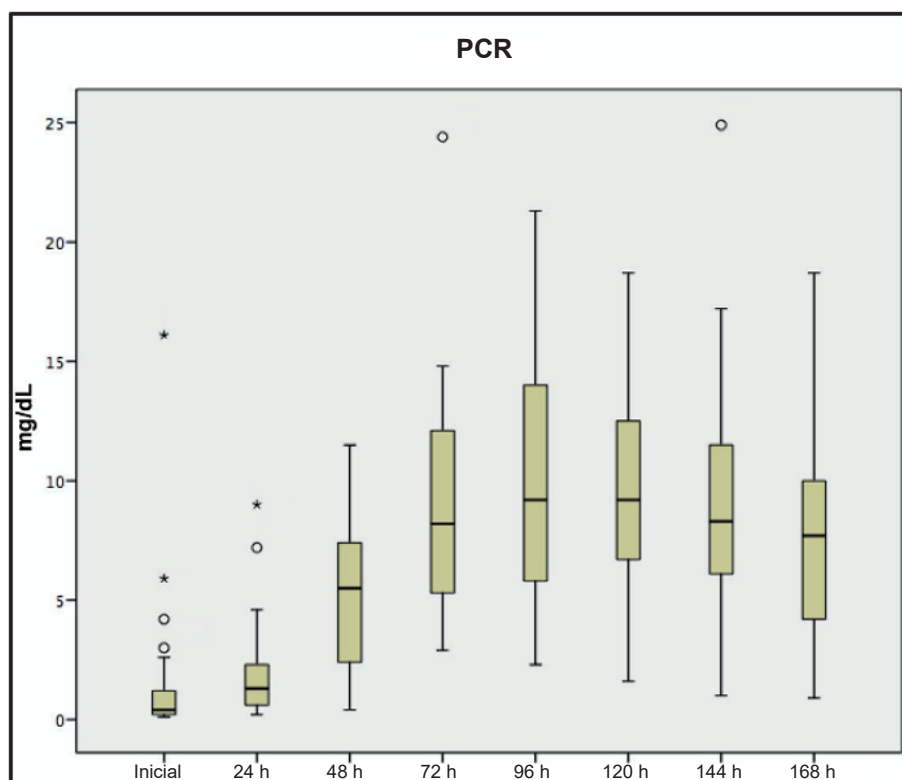


Figura 1 – Dosagem da PCR na primeira semana. PCR: proteína C-reativa.

descreveram que pacientes com disfunção sistólica do VE e IC descompensada apresentaram PCR mais elevada na internação. Jensen et al. descreveram a relação da PCR com o BNP na IC descompensada.¹² Entretanto é pouco plausível que o pior prognóstico relacionado à PCR possa ser atribuído exclusivamente à sua relação com a IC uma vez que mais da metade das mortes foi de causa não CV.

A PCR cronicamente elevada também tem sido descrita entre idosos, com crescentes evidências de que a inflamação sistêmica crônica tem impacto na qualidade de vida e na sobrevivência. O termo *inflammaging* foi proposto para descrever inúmeras condições relacionadas à presença de inflamação nos idosos.¹³ Numa metanálise, foram identificados 20 biomarcadores circulantes no sangue com potencial para avaliação prognóstica em idosos, sendo a PCR foi preditora de mortalidade global (RR = 1,4; $p < 0,001$) e mortalidade CV (RR = 1,3; $p = 0,03$).¹⁴ No presente estudo não foi observada relação entre PCR e idade mais avançada, mas observou-se que no grupo com PCR inicial elevada o escore STS foi maior (19% vs 7%; $p = 0,001$), o que sugere se correlacionar com a saúde global dos pacientes. O grupo com PCR pré-TAVI $> 0,5$ mg/dL teve evolução intra-hospitalar com maior pico na elevação da PCR e IRA, além de plaquetopenia mais intensa.

Após o TAVI, a cinética da PCR em resposta ao procedimento na primeira semana mostrou pico de elevação entre 72-96 horas, com valores ainda elevados até o sétimo dia, semelhante a outros estudos.^{9,15} A cinética da PCR nos

pacientes submetidos a TAVI por via TF é diferente daquela encontrada na CTVA.

Tradicionalmente, o valor de pico de um biomarcador de inflamação é considerado a resposta inflamatória máxima obtida. No curto prazo, o valor de pico da PCR foi avaliado por Krumdordf et al.,⁹ que observaram em análise univariada que a PCR ≥ 10 mg/dL foi associada à maior mortalidade em 30 dias. Esse achado no curto prazo não foi confirmado por Ruparelia et al.,¹⁵ No longo prazo, o valor prognóstico da elevação da PCR não foi ainda descrito. No presente trabalho encontrou-se que o pico de PCR ≥ 10 mg/dL foi capaz de prever óbito no primeiro ano (RR = 3,74; $p = 0,009$), entretanto esta variável não foi fator independente.

Na presente casuística, não foi encontrada associação entre alguns aspectos técnicos e o grau de inflamação, como: o número de corridas de *rapid pacing* ou o implante direto (sem pré-dilatação por balão antes do TAVI). Sinning et al.,¹⁶ observaram correlação entre SRIS e o número de corridas de *rapid pacing* e/ou pós-dilatação. Ruparelia et al.¹⁵ encontraram PCR pico no terceiro dia mais elevado entre aqueles com pré-dilatação [11,0 (0,8) mg/dL vs 5,1 (0,3) mg/dL; $p < 0,001$).

Neste estudo, os fatores preditores independentes pós-operatórios de mau prognóstico em 1 ano foram a IRA e a hemotransfusão volumosa (≥ 4 UH), confirmado por outros autores.^{17,18} A mortalidade de causas CV (42%) foi quase tão frequente quanto causas de óbito não CV (58%), o que também foi decrito do estudo PARTNER.¹⁹

Tabela 2 – Características dos grupos óbito e sobreviventes em 1 ano

Características		Óbito 1 ano n=19	Vivos 1 ano n=111	RR (IC 95%)	Valor de p
Idade (anos)		84 (81-87)	83 (80-87)	-	0,3
Sexo masculino		36,8%	54,1%	-	0,2
IMC (kg/m ²)		26,2 (22,6-27,4)	25,2 (22,5-30,1)	-	0,8
IC CF NYHA IV		57,9%	38,7%	-	0,1
Diabetes mellitus		42,1%	36,0%	-	0,6
DAC		42,1%	36%	-	0,6
DVP		26,3%	23,4%	-	0,4
DPOC		15,8%	8,1%	-	0,3
Escore STS (%)		17,9 (8,1-30,2)	8,1 (4,7-17,1)	1,03 (1,01-1,06)	0,02
Creatinina inicial (mg/dL)		1,3 (0,8-1,5)	1,1 (0,9-1,3)	-	0,8
FEVE (%)		55 (31-73)	64 (50,5-73,0)	0,98 (0,95-1,00)	0,04
Hemoglobina inicial (mg/dL)		11,2 (10,2-12,9)	12,0 (10,6-13,3)	-	0,4
Hemoglobina nadir (mg/dL)		8,1 (7,4-9,9)	9,8 (8,4-10,9)	0,68 (0,49-0,94)	0,01
PCR inicial (mg/dL)		1,5 (0,2-2,8)	0,3 (0,2-0,9)	1,19 (1,06-1,34)	<0,0001
PCR inicial > 0,5 mg/dL		68,8%	29,1%	4,70 (1,63-13,5)	0,004
PCR pico pós-TAVI (mg/dL)		14,3 (6,0-16,2)	7,8 (5,1-11,1)	1,14 (1,06-1,22)	<0,0001
SRIS		47,3%	41,8%	-	0,6
IAo pos TAVI ≥ +2/4		5,3%	5,4%	-	0,99
Complicação vascular maior		10,5%	4,5%	-	0,2
Sangramento	Maior	26,3%	20,7%	-	0,2
	Risco à vida	26,3%	4,5%	7,85 (2,62-23,5)	<0,001
Hemotransfusão	2 a 3 UH	15,8%	5,5%	4,3 (1,20-15,5)	0,02
	≥ 4 UH	26,3%	3,6%	9,4 (3,24-27,2)	<0,001
IRA	Estágio I	52,6%	58,2%	8,2 (3,0-23)	<0,001
	Estágio II	10,5%	1,8%	14,4 (2,9-72)	0,001
	Estágio III	5,3	0,9	14,7 (1,8-123)	0,013
Novo marca-passo		42,1%	19,8%	2,72 (1,09-6,8)	0,03
IC CF NYHA III 30 dias		38,5%	0,0%	66,8 (16-279)	<0,001

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; DAC: doença arterial coronariana; DVP: doença vascular periférica DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; STS: Society of Thoracic Surgeons; IRA: insuficiência renal aguda; PCR: proteína C-reativa; IAo: insuficiência aórtica; SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; CF: classe funcional; TAVI: implante de válvula aórtica transcaterter (transcatheter aortic valve implantation); UH: unidade de hemácias. Foram aplicados os testes de Mann-Whitney (variáveis numéricas) e qui-quadrado ou exato de Fisher (variáveis categóricas).

Tabela 3 – Análise multivariada segundo a regressão de Cox para óbito em 1 ano

Variáveis no modelo	Coefficiente	EP	RR	IC 95%	Valor de p
IRA	1,983	0,624	7,43	2,1-24,7	0,001
PCR inicial >0,5 mg/dL	1,422	0,577	4,15	1,3-12,9	0,01
Hemotransfusão ≥ 4 UH	1,543	0,649	4,68	1,3-16,7	0,02

EP: erro-padrão do coeficiente; RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; IRA: insuficiência renal aguda; PCR: proteína C-reativa; UH: unidade de hemácias. Método de seleção de variáveis utilizado: stepwise forward

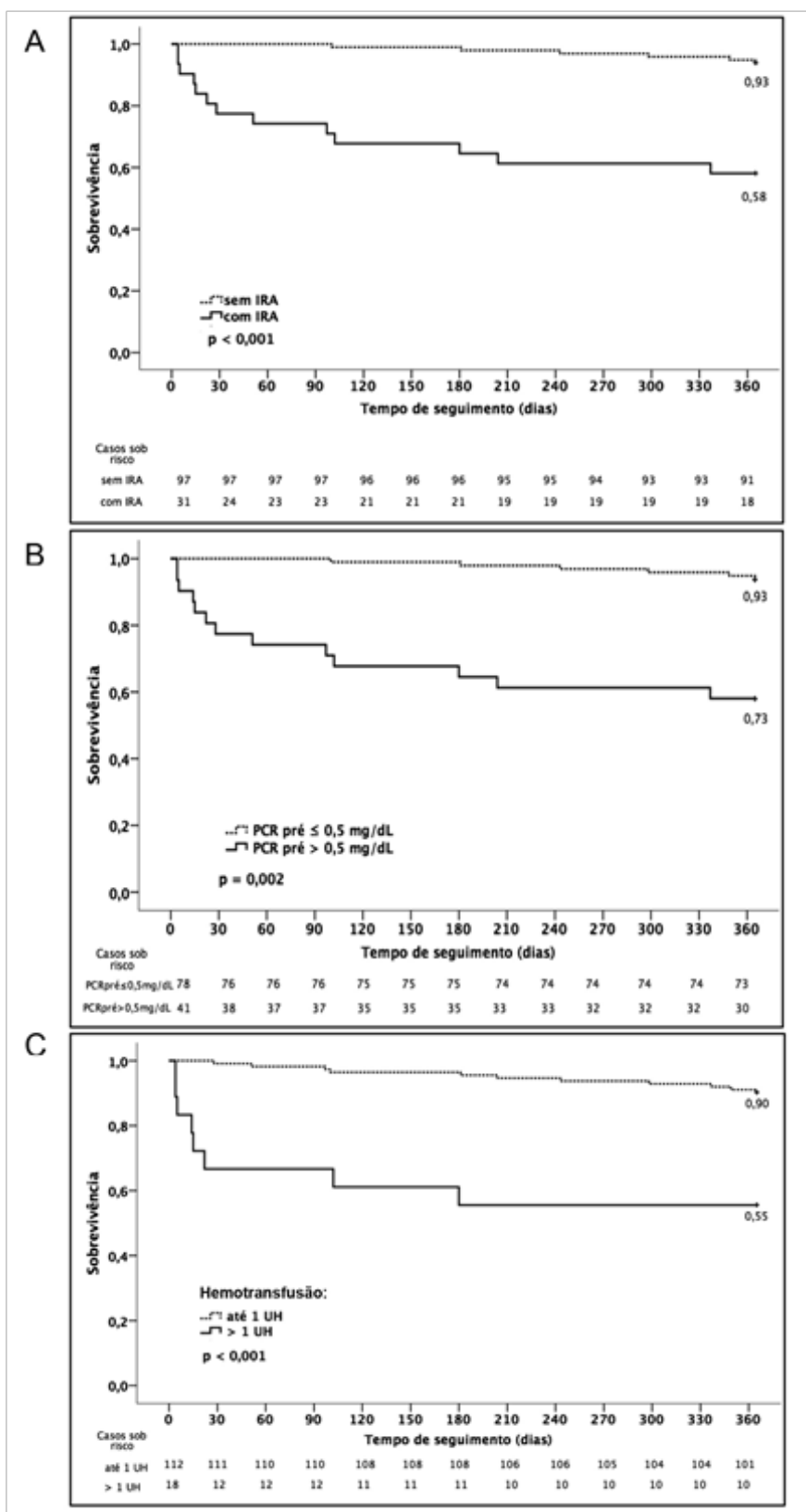


Figura 2 – Sobrevivência em 1 ano estratificada por (A) presença de IRA, (B) PCR inicial $> 0,5$ mg/dL e (C) hemotransusão > 1 UH. PCR: proteína C-reativa; IRA: insuficiência renal aguda; UH: unidade de hemácias.

Tabela 4 – Análise multivariada segundo a regressão de Cox para óbito em 1 ano nos pacientes com alta hospitalar

Variáveis no modelo	coeficiente	EP	RR	IC 95%	Valor de p
IC CF NYHA III 30 dias	3,3	1,0	27,5	3,8-199	0,001
Sexo masculino	-4,1	1,3	0,02	0,001-0,23	0,002
Novo marca-passo	2,3	0,8	10,2	2,0-52,3	0,005
PCR inicial >0,5 mg/dL	2,1	0,8	8,9	1,6-48,0	0,01

EP: erro-padrão do coeficiente; RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança. IRA: insuficiência renal aguda; PCR: proteína C-reativa; UH: unidade de hemácias. Método de seleção de variáveis utilizado: stepwise forward.

Tabela 5 – Características dos grupos com PCR inicial >0,5 mg/dL e ≤0,5 g/dL

Características	PCR inicial >0,5 mg/dL n=46	PCR inicial ≤0,5 mg/dL n=84	Valor de p
Idade (anos)	84 (80-88)	83 (80-87)	0,3
Sexo masculino	53,7%	48,7%	0,6
IMC (kg/m ²)	25,5 (23,3-27,2)	25,3 (22,2-30,1)	0,7
IC CF NYHA IV	61,0%	29,5%	0,001
Diabetes mellitus	31,7%	38,5%	0,5
DAC	58,5%	51,3%	0,4
DVP	26,8%	23,1%	0,6
DPOC	14,6%	5,1%	0,09
Escore STS (%)	18,8 (7,7-26,6)	6,9 (4,2-15,3)	0,001
FEVE (%)	60 (44-68)	66 (52-74)	0,3
Creatinina inicial (mg/dL)	1,3 (0,9-1,5)	1,1 (0,9-1,3)	0,06
Hemoglobina inicial (mg/dL)	11,8 (10,0-13,2)	12,1 (10,9-13,3)	0,2
Hemoglobina nadir (mg/dL)	9,3 (8,0-10,9)	9,9 (8,4-10,6)	0,5
Plaquetas inicial (x10 ³ /mm ³)	200 (145- 287)	194 (165-226)	0,4
Plaquetas nadir (x10 ³ /mm ³)	149 (101-192)	125 (102-152)	0,04
Pico de PCR (mg/dL)	11,5 (6,5-14,8)	7,2 (4,6-10,3)	0,002
IAo pós TAVI ≥+2/4	2,4%	6,4%	0,6
Sangramento	Maior	14,6%	0,2
	Risco à vida	9,8%	
Hemotransfusão	2 a 3 UH	9,8%	0,4
	≥ 4 UH	7,3%	
	Sem IRA	66,7%	
IRA	Estágio I	25,6%	0,04
	Estágio II	7,7%	
	Estágio III	0%	
SRIS	47,5%	42,3%	0,6
Novo marcapasso	26,8%	21,8%	0,6

IMC: índice de massa corporal; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; CF: classe funcional; DVP: doença vascular periférica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; STS: Society of Thoracic Surgeons; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PCR: proteína C-reativa; TAVI: implante de válvula aórtica transcater; IAo: insuficiência aórtica; IRA: insuficiência renal aguda; SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; DAC: doença arterial coronariana; UH: unidade de hemácias. Foram aplicados os testes de Mann-Whitney (variáveis numéricas) e qui-quadrado ou exato de Fisher (variáveis categóricas).

A avaliação de fatores prognósticos relativos ao TAVI tem inúmeras implicações que estão relacionadas desde a estratégia cirúrgica até a avaliação da futilidade do procedimento. A contribuição deste trabalho pode auxiliar outros estudos na comparação de técnicas e próteses valvares. É importante ressaltar que as próteses utilizadas neste estudo já foram substituídas por novas versões, que necessitam bainhas introdutoras menores, em um curto período de tempo, o que deverá reduzir complicações vasculares. Portanto, este estudo poderá servir como parâmetro para futuras comparações.

O presente estudo tem limitações relacionadas à natureza observacional, retrospectiva e não consecutiva de seu desenho. Embora a casuística represente umas das maiores experiências nacionais unicêntricas, o tamanho da amostra é pequeno, se comparado a estudos internacionais multicêntricos, e a avaliação de eventos CVs não contou com centro de adjudicação de eventos. A dosagem do PCR e do BNP no seguimento após alta poderia esclarecer a relação entre IC e inflamação valvar, assim como o potencial papel inflamatório da permanência dos folhetos valvares não ressecados que ficaram encarcerados pela prótese valvar implantada.

Conclusões

A PCR >0,5 mg/dL pré-TAVI está presente em um terço dos casos e mostrou-se fator preditor independente de mortalidade no primeiro ano, assim como a ocorrência de IRA e hemotransfusões volumosas. O pico de PCR ocorre entre o terceiro e o quarto dias pós-TAVI e, quando

atinge ≥ 10 mg/dL, se correlacionou com maior mortalidade em 1 ano, embora seja dependente de outros fatores como IRA e hemotransfusão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sousa ALS, Carvalho LAF, Salgado CG, Fagundes FES, Mesquita ET; Obtenção de dados: Sousa ALS, Carvalho LAF, Salgado CG, Oliveira RL, Lima LCCL, Mattos NDFG, Fagundes FES, Colafranceschi AS; Análise e interpretação dos dados: Sousa ALS, Carvalho LAF, Fagundes FES, Colafranceschi AS, Mesquita ET; Análise estatística: Sousa ALS, Oliveira RL; Obtenção de financiamento: Sousa ALS; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sousa ALS, Mesquita ET.

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 Andre Silveira Sousa pela Pós-graduação de Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Brasil. Presidência da República. Secretaria de Direitos Humanos. Secretaria Nacional de Promoção Defesa dos Direitos Humanos. [Internet]. Dados sobre o envelhecimento no Brasil. [acesso em 2016 set. 21]. Disponível em: <<http://www.sdh.gov.br/assuntos/pessoa-idosa/dados-estatisticos/DadosobreoenvelhecimentoNoBrasil.pdf>>
2. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl 1):S4-9.
3. Wu IC, Lin CC, Hsiung CA. Emerging roles of frailty and inflammaging in risk assessment of age-related chronic diseases in older adults: the intersection between aging biology and personalized medicine. *Biomedicine (Taipei)*. 2015;5(1):1.
4. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach D, Gown A, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-53.
5. Mazzone A, Epistolato MC, De Caterina R, Storti S, Vittorini S, Sbrana S, et al. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1670-6.
6. Kappetein AP, Head SJ, G  n  reux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1438-54.
7. Sinning JM, Wollert KC, Sedaghat A, Wiedera C, Radermacher MC, Descamps C, et al. Risk scores and biomarkers for the prediction of 1-year outcome after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2015;170(4):821-9.
8. Cappabianca G, Paparella D, Visicchio G, Capone G, Lionetti G, Numis F, et al. Preoperative C-reactive protein predicts mid-term outcome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2170-8.
9. Krumdorf U, Chorianopoulos E, Pleger ST, Kallenbach K, Karck M, Katus HA, et al. C-reactive protein kinetics and its prognostic value after transfemoral aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(6):282-6.
10. St  hli BE, Gr  nenfelder J, Jacobs S, Falk V, Landmesser U, Wischnowsky MB, et al. Assessment of inflammatory response to transfemoral transcatheter aortic valve implantation compared to transapical and surgical procedures: a pilot study. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(8):407-11.
11. Villacorta H, Masetto AC, Mesquita ET. C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):585-9.
12. Jensen J, Ma LP, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(7):445-52.
13. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92-105.
14. Barron E, Lara J, White M, Mathers JC. Blood-borne biomarkers of mortality risk: systematic review of cohort studies. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127550.
15. Ruparel N, Panoulas VF, Frame A, Ariff B, Sutaria N, Fertleman M, et al. Impact of clinical and procedural factors upon C-reactive protein dynamics following transcatheter aortic valve implantation. *World J Cardiol*. 2016;8(7):425-31.

16. Sinning JM, Scheer AC, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Schueler R, et al. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1459-68.
17. Tchetché D, Van der Boon RM, Dumonteil N, Chieffo A, Van Mieghem NM, Farah B, et al. Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: insights from the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. *Am Heart J*. 2012;164(3):402-9.
18. Seiffert M, Conradi L, Terstesse AC, Koschyk D, Schirmer J, Schnabel RB, et al. Blood transfusion is associated with impaired outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(3):460-7.
19. Svensson LC, Blackstone EH, Rajeswaran J, Brozzi N, Leon MB, Smith CR, et al; PARTNER Trial Investigators. Comprehensive analysis of mortality among patients undergoing TAVR: results of the PARTNER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):158-68.



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

O Papel da Inflamação nos Desfechos Pós-TAVI

The Role of Inflammation in Post-TAVI Outcomes

Pedro H. M. C. de Melo¹ e Rodrigo Modolo² 

Departamento de Cardiologia Intervencionista - Hospital Sírio Libanês,¹ São Paulo, SP - Brasil

Departamento de Clínica Médica - Divisão de Cardiologia - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),² Campinas, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo Proteína C-reativa como Marcador Prognóstico de Mortalidade no Primeiro Ano após Implante de Válvula Aórtica Transcateter em Estenose Aórtica

Na experiência inicial de implantação transcater da válvula aórtica (TAVI, do inglês *transcatheter aortic valve implantation*) em pacientes com risco extremo ou alto para substituição cirúrgica da válvula aórtica, a mortalidade global em um ano era de até 25%.¹ Desde então, o acesso à TAVI foi estendido para pacientes de risco baixo e intermediário, e o volume anual de procedimentos aumentou significativamente. As taxas de mortalidade pós-alta diminuíram em paralelo com a introdução de novos dispositivos e a adoção de indicações mais amplas. Entretanto, a mortalidade em um ano após a TAVI permanece relevante, superando 15% na prática contemporânea.²

Ao longo do tempo, regurgitação paravalvar significativa pós-procedimento, insuficiência renal aguda e comorbidades como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca, doença renal crônica (DRC) e acidente vascular cerebral (AVC) prévio foram associados a taxas mais altas de mortalidade.^{3,4} Os escores de risco originalmente validados para estimar a mortalidade após SAVR e biomarcadores séricos relacionados à insuficiência cardíaca congestiva e a outras condições tiveram seu desempenho testado em pacientes submetidos à TAVI.⁵ Entretanto, não existe uma ferramenta específica e amplamente adotada para prever a mortalidade tardia de pacientes pós-TAVI.

Em pacientes com estenose aórtica (EAO) degenerativa, a inflamação é um estágio crucial no processo patogênico que culmina em calcificação e estenose,⁶ e faltam dados suficientes a respeito do impacto da inflamação crônica nos desfechos de pacientes pós-TAVI. A proteína C-reativa (PCR) é um preditor de longo prazo de eventos cardíacos na população em geral.⁷ Este parâmetro bioquímico, que está relacionado à inflamação sistêmica crônica, também foi extensivamente investigado em pacientes com doença arterial coronariana, nos quais os níveis plasmáticos

aumentados de PCR foram associados a piores desfechos clínicos.^{8,9} Na presente edição do Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Sousa et al.,¹⁰ avaliaram o valor prognóstico do biomarcador inflamatório PCR em pacientes submetidos à TAVI.

Os autores avaliaram a PCR ultrasensível (PCR-us) como marcador prognóstico no primeiro ano pós-TAVI para estenose aórtica. O imunoensaio turbidimétrico foi utilizado para medir os níveis séricos de PCR-us antes da TAVI e ao longo da primeira semana após a intervenção. Os pesquisadores analisaram retrospectivamente 137 pacientes com EAO grave sintomática submetidos a TAVI de 2009 a 2015 em um único centro. Pacientes em estado crítico e procedimentos com complicações mecânicas foram excluídos, totalizando uma população de 130 pacientes.

No estudo, os pacientes eram em sua maioria octogenários (mediana de idade de 83,0 anos), com alto risco cirúrgico (mediana do escore da Society of Thoracic Surgeons - STS - de 8,6). A anestesia geral foi predominante (80,8% dos procedimentos), assim como a via transfemoral (94,6%). Quase todos os dispositivos implantados foram CoreValve (97%), com 3% de Edwards-Sapien XT.

A mortalidade hospitalar foi de 6,2%. Os critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS, do inglês *systemic inflammatory response syndrome*) estiveram presentes em 42,6% dos casos e 10% dos pacientes tiveram infecções tratadas com antibióticos durante a hospitalização. O pico de PCR ultrasensível (PCR-us) foi de 7,0 (5,3-12,1) mg/dL e ocorreu com maior frequência 96h após a TAVI. Um nível de PCR-us basal maior que 0,5 mg/dL, presente em um terço dos pacientes, foi um preditor independente de mortalidade em 1 ano (razão de risco de 4,1). Outros preditores independentes de mortalidade foram insuficiência renal aguda e transfusão de sangue ≥ 4 unidades de hemácias. O pico de PCR pós-TAVI foi um preditor de mortalidade em 1 ano apenas na análise univariada.

O estudo forneceu informações detalhadas sobre a cinética da PCR pós-TAVI. Os autores acrescentaram algumas informações a respeito de questões ainda não totalmente respondidas: A inflamação crônica em pacientes com EAO é um reflexo do estado de saúde global e comorbidades ou uma consequência do envelhecimento? Qual é o mecanismo do pior prognóstico em pacientes com EAO e níveis elevados de PCR pré-TAVI?

O achado dos autores de PCR-us basal $\geq 0,5$ mg/dL como um preditor independente de mortalidade em 1 ano pós-TAVI é apoiado por estudos retrospectivos anteriores utilizando PCR

Palavras-chave

Substituição da Valva Aórtica Transcateter/métodos; Valva Aórtica/cirurgia; Mortalidade; Comorbidade; Biomarcadores; Proteína C-Reativa; Inflamação.

Correspondência: Rodrigo Modolo •

Departamento de Clínica Médica - Divisão de Cardiologia, Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, 13084-971, Campinas, SP - Brasil
E-mail: modolo.rodrigo@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210809>

ou PCR-us e diferentes pontos de corte.¹¹⁻¹³ O impacto da PCR-us elevada na mortalidade em um ano pode indicar um pior estado basal de saúde (maior incidência de DPOC, maior STS escore e insuficiência cardíaca mais avançada). Curiosamente, mais da metade das mortes por todas as causas no estudo teve uma causa não-cardiovascular. Isso pode estar relacionado ao pior prognóstico de doenças infecciosas e neoplasias em pacientes com níveis elevados de PCR.¹⁴

Vale ressaltar, que esse estudo observacional e retrospectivo não permitiu aos autores estabelecer uma relação causal entre os níveis de PCR e os desfechos. Esta investigação unicêntrica utilizou uma amostra pequena e os eventos cardiovasculares não foram avaliados por um comitê de avaliação de eventos.

A PCR ultrasensível pode melhorar a estratificação de risco em pacientes submetidos à implantação transcatheter de válvula aórtica. Sousa et al.¹⁰ adicionaram informações valiosas ao corpo de dados que apoiam os biomarcadores inflamatórios como um árbitro de prognóstico pós-TAVI em pacientes com EAO. No entanto, mais estudos prospectivos são necessários para esclarecer o impacto dos níveis séricos elevados de PCR na mortalidade em pacientes submetidos à TAVI.

A adição dos níveis séricos de biomarcadores inflamatórios a parâmetros como o escore de risco cirúrgico, dados ecocardiográficos e fragilidade, pode ajudar na identificação de pacientes que terão desfechos negativos após a TAVI bem-sucedida e, em última análise, melhorar o manejo pós-alta.

Referências

1. Grover FL, Vemulapalli S, Carroll JD, Edwards FH, Mack MJ, Thourani VH, et al. 2016 Annual Report of The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(10):1215-30.
2. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2492-516.
3. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro C, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123(3):299-308.
4. de Brito FS, Jr., Carvalho LA, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, et al. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(5):E153-62.
5. Sinning JM, Wollert KC, Sedaghat A, Widera C, Radermacher MC, Descoups C, et al. Risk scores and biomarkers for the prediction of 1-year outcome after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2015;170(4):821-9.
6. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-53.
7. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973-9.
8. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331(7):417-24.
9. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349(9050):462-6.
10. Sousa ALS, Carvalho LAF, Salgado CG, Oliveira RL, Lima LCCL, Mattos NDFC, et al. C-reactive Protein as a Prognostic Marker of 1-Year Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in Aortic Stenosis. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(5):1018-1027.
11. Hioki H, Watanabe Y, Kozuma K, Yamamoto M, Naganuma T, Araki M, et al. Effect of Serum C-Reactive Protein Level on Admission to Predict Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2018;122(2):294-301.
12. Zielinski K, Kalinczuk L, Chmielak Z, Mintz GS, Dabrowski M, Pregowski J, et al. Additive Value of High-Density Lipoprotein Cholesterol and C-Reactive Protein Level Assessment for Prediction of 2-year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2020;126:66-72.
13. Stundl A, Busse L, Leimkuhler P, Weber M, Zur B, Mellert F, et al. Combination of high-sensitivity C-reactive protein with logistic EuroSCORE improves risk stratification in patients undergoing TAVI. *EuroIntervention*. 2018;14(6):629-636.
14. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48(4):155-70.



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

Retenção das Habilidades de Ressuscitação Cardiopulmonar nos Estudantes de Medicina

Retention of Cardiopulmonary Resuscitation Skills in Medical Students

Miguel Antônio Moretti,¹ Adriana de Oliveira Camboim,¹ Caroline Awoki Ferrandez,¹ Isabela Corralo Ramos,¹ Iago Bemini Costa,¹ Juliana Seidler Canonaco,¹ Vanessa Lopes Mathia,¹ João Fernando Monteiro Ferreira,¹ Antonio Carlos Palandri Chagas¹

Faculdade de Medicina da Fundação do ABC – Cardiologia,¹ Santo André, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A redução da mortalidade e das sequelas de uma vítima de parada cardíaca depende de um atendimento eficaz, rápido e iniciado o mais precocemente possível. O suporte básico de vida (SBV) compreende uma série de etapas que podem ser iniciadas fora do ambiente hospitalar, e ensinadas para qualquer pessoa em cursos específicos. Porém, é importante que o socorrista retenha o conhecimento e as habilidades, pois nunca se sabe quando será necessário realizar uma ressuscitação cardiopulmonar (RCP). Entretanto, estudos mostram que existe uma perda das habilidades em executar uma RCP já com 30 dias após o treinamento, com variações segundo algumas características das pessoas e da atividade profissional.

Objetivo: Avaliar se os estudantes de medicina são capazes de reter as habilidades por mais de seis meses.

Métodos: Estudo prospectivo, caso controle, observacional. Estudantes de medicina realizaram um curso sobre morte súbita e parada cardíaca de 40 horas. A avaliação das habilidades foi realizada imediatamente após o curso e seis meses depois. Foram comparadas as notas individuais entre dois momentos, foi avaliada a porcentagem de acerto em cada etapa e uma análise global do atendimento foi classificada como ótimo, bom e ruim. Os avaliadores e critérios foram os mesmos nos dois momentos. Os dados foram analisados pelos teste-t pareado e teste de McNemar, onde para um nível de confiança de 95% o critério para significância foi $p < 0,05$.

Resultados: Cinquenta estudantes (27 do sexo feminino) do primeiro ano, com idade entre 18 e 24 anos (média 21), realizaram o curso. O número de etapas cumpridas de forma correta após seis meses foi significativamente menor que logo após o curso (10,8 vs 12,5 $p < 0,001$). O sexo e idade não interferiram nos resultados. A qualidade global foi considerada ótima em 78% dos atendimentos realizados logo após o curso, significativamente, maior que os 40% após seis meses ($p < 0,01$). Após seis meses, maior número de erros foi observado nas etapas relacionadas às habilidades mais práticas (como posicionamento das mãos).

Conclusão: Seis meses após o curso observamos uma perda significativa das habilidades, entre estudantes de medicina, prejudicando a eficácia global do atendimento.

Palavras-chave: Reanimação Cardiopulmonar; Mortalidade; Parada Cardíaca; Estudantes de Medicina; Educação; Aprendizagem; Habilidade.

Abstract

Background: Reduction of mortality and sequelae of cardiac arrest depends on an effective and fast intervention, started as soon as possible. Basic life support involves a series of steps that may be initiated out of the hospital setting and taught to any person in specific courses. However, it is important that the rescuers retain the knowledge and skills to perform cardiopulmonary resuscitation (CPR), as one never knows when they will be required. Studies have shown that a loss of skills occurs as early as 30 days after the training course, with variations according to personal and professional characteristics.

Objectives: to assess whether medical students are able to retain skills acquired in a BLS course for more than six months.

Methods: Prospective, case-control, observational study. Medical students attended a 40-hour course on sudden death and cardiac arrest. Skills acquired during the course were evaluated immediately after and six months after the course. Students' individual scores were compared between these time points, the percentage of correct answers was evaluated, and overall performance was rated as excellent, good, and poor. Observers and evaluation criteria were the same immediately after the course and six months later. Data were analyzed using the paired t-test and the McNemar test. The 95% confidence interval was established, and a $p < 0.05$ was set as statistically significant.

Correspondência: Miguel Antônio Moretti •

Faculdade de Medicina da Fundação do ABC – Av. Príncipe de Gales, 821. CEP 09060-650, Santo André, SP – Brasil

E-mail: mamoretti@uol.com.br

Artigo recebido em 27/05/2020, revisado em 19/10/2020, aceito em 02/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200546>

Results: Fifty students (27 female) in the first year of medical school aged from 18 to 24 years (mean of 21 years) attended the course. The number of steps successfully completed by the students at six months was significantly lower than immediately after the course (10.8 vs 12.5 $p < 0.001$). Neither sex nor age affected the results. Overall performance of 78% of the students was considered excellent immediately after the course, and this percentage was significantly higher than six months later ($p < 0.01$). After six months, the steps that the students failed to complete at six months were those related to practical skills (such as a correct hand positioning).

Conclusion: A significant loss of skills was detected six months after the BLS course among medical students, compromising their overall performance.

Keywords: Cardiopulmonary Resuscitation; Mortality; Heart Arrest; Medical Students; Education; Learning; Ability.

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

Introdução

As doenças isquêmicas do coração são as principais causas de morte por doenças cardiovasculares,¹ morte súbita (MS), e de parada cardiorrespiratória (PCR)² na população brasileira. A tentativa de reversão da PCR é feita por manobras de ressuscitação cardiopulmonar (RCP) e a redução da mortalidade e de sequelas de uma vítima de PCR depende de um atendimento eficaz, rápido e mais precoce possível, de preferência no local de sua ocorrência.^{2,3}

O suporte básico de vida (SBV) compreende uma série de etapas que podem ser iniciadas fora do ambiente hospitalar.^{4,5} Em um curso de SBV, as técnicas de RCP abordadas vão desde o reconhecimento precoce da parada cardíaca, do início imediato das manobras de compressão torácica e ventilação, até o uso do desfibrilador externo automático (DEA), e podem ser ensinadas para qualquer pessoa.⁵⁻⁷ Como a maioria dos eventos de PCR ocorre fora do ambiente hospitalar, é importante que a população saiba executar as técnicas de RCP⁸⁻¹⁰ mesmo que as pessoas achem que somente os profissionais da área da saúde sejam capazes de agir adequadamente em emergências.

Contudo, não basta apenas um treinamento adequado; é importante que o socorrista retenha o conhecimento e as habilidades para manter a eficiência da RCP, pois nunca se sabe quando será necessário colocar esses conhecimentos em prática. Diversos estudos foram realizados para avaliar a capacidade de retenção dessas informações e habilidades ao longo do tempo.^{11,12} No entanto, eles não são unânimes em apontar as principais causas da queda na retenção e nem em quanto tempo isso acontece. Isso dificulta, por exemplo, estabelecer com qual periodicidade deve-se realizar o retraining.

Estudos mostram que, mesmo entre profissionais da saúde existe uma perda das habilidades em executar uma RCP e apontam como causas desse insucesso o treinamento insuficiente e/ou falta de retenção de habilidades.¹³ Mesmo esses profissionais, às vezes, passam muito tempo sem utilizar esses conhecimentos. Smith et al.,¹¹ demonstraram que as habilidades psicomotoras na RCP têm uma queda após 10 semanas em estudantes de graduação em enfermagem, e outros estudos destacam que as habilidades práticas se deterioraram já a partir dos primeiros 30 dias após o curso de suporte de vida avançado (SVA) e essa perda vai se acentuando até se estabilizar ao final de um ano.¹⁴ Estudo publicado em 2014 ressalta uma redução na retenção de habilidades entre estudantes de medicina após um e dois anos do curso de RCP.^{15,16}

Como qualquer pessoa, os estudantes de medicina também estão sujeitos a testemunharem eventos de MS ou de PCR fora do ambiente hospitalar, o que já justificaria um treinamento sobre manobras de RCP.^{17,18} Desde seu ingresso na faculdade, logo nos primeiros meses, os estudantes já são cobrados pela sociedade e por eles mesmos a agirem como médicos, esperando que tenham as mesmas habilidades de um profissional.^{19,20} Por isso, defendemos que o treinamento para o atendimento à PCR faça parte do currículo do curso de medicina,¹² onde o SBV seria ensinado logo no primeiro ano e o SVA mais no final do curso quando o estudante já possui uma carga maior de conhecimento, habilidades e logo estará trabalhando na assistência a pessoas. Entendemos que os cursos do *American Heart Association* (AHA) – por exemplo, o *Basic Life Support* (BLS) e o *Heart Saver* – e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Treinamento de Emergências Cardiovasculares Básico – TECA B) atendem as necessidades do treinamento para profissionais da saúde já formados ou para uma população leiga. Mas, para os estudantes do primeiro ano de medicina, o curso básico deveria incluir não somente o treinamento de habilidades, mas também proporcionar uma base teórica mais ampla, para que o aprendizado seja mais fácil e a retenção das habilidades aprendidas de maneira mais duradoura.^{12,17}

Nossa hipótese é de que a perda de conhecimento e de habilidades para realizar as manobras de RCP já está presente entre estudantes de medicina seis meses após um treinamento de SBV, mesmo no caso de cursos mais elaborados e de maior duração.

Metodologia

Cinquenta estudantes (27 do sexo feminino) do primeiro ano da graduação do curso de medicina, com idade entre 18 e 24 anos (média 21), realizaram o curso de “Morte Súbita e Ressuscitação Cardiopulmonar”. Esse é um curso optativo dentro da grade curricular da graduação com carga horária de 32 horas-aula, sendo cerca de 30% de aulas teóricas e 70% de aulas práticas, com ênfase no desenvolvimento de habilidades e simulações de situações de MS e/ou PCR.

Além de um conteúdo teórico sobre a história, epidemiologia e fisiopatologia da MS, o curso também contempla uma parte prática onde os alunos são treinados para executar o atendimento a uma situação de PCR. Durante as aulas práticas são desenvolvidas e treinadas habilidades como reconhecer os sinais de uma PCR e quais atitudes tomar – verificar a segurança do local, saber quem e como chamar ajuda, como

executar uma compressão torácica eficiente (força, frequência, profundidade, localização e posicionamento das mãos), como executar uma ventilação segura e eficaz utilizando dispositivos adequados, identificar a necessidade do uso de um DEA, como utilizá-lo e como dar sequência ou decidir pela interrupção do atendimento. Esse treinamento prático é baseado nos cursos de padronização do atendimento da PCR recomendado pela AHA¹⁶ (o BLS) e pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (o TECA B).⁵

Após o curso, os estudantes tiveram os conhecimentos e as habilidades para o atendimento de uma PCR avaliados em ambiente extra-hospitalar. Para tanto, foi utilizada uma ficha padronizada com etapas que deveriam ser cumpridas de forma correta (Quadro 1).

Cada etapa realizada pelo aluno foi avaliada como cumprida ou não (SIM se realizou de forma correta e NÃO se não realizou de forma correta, ou se não realizou). Ao final, o atendimento como um todo (atendimento global) foi avaliado em: ótimo, bom ou ruim. Para um ótimo desempenho, o aluno poderia cometer até dois erros (o que estaria acima dos 84% de acertos que é exigido pelo AHA¹⁶); para um bom desempenho, três ou quatro erros (mais de 70% de acertos); e ruim se cometesse mais de quatro erros (menos de 70% de acertos). Setenta por cento de acertos é o mínimo esperado para o aluno ser aprovado no curso de acordo com os critérios da faculdade.

Após seis meses do curso, os estudantes foram submetidos a uma reavaliação, onde realizaram um atendimento simulado de PCR em manequim, sem agendamento prévio. Foi utilizada a mesma ficha de avaliação e os mesmos critérios (mesmos instrutores/professores). O atendimento global também foi classificado.

Todos os alunos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido aceitando participar do estudo. O estudo,

a aprovação pelo comitê de ética e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados e registrados na Plataforma Brasil (CAAE: 81721317.7.0000.0082).

Análise Estatística

Trata-se de um estudo prospectivo, onde cada indivíduo foi controle dele mesmo, em uma amostra por conveniência. Quando se comparou etapa por etapa, os resultados foram avaliados pelo teste de McNemar para as variáveis categóricas (apresentadas em valores absolutos e em porcentagem). As médias e desvios padrões das variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t pareado usando o programa Excel da Microsoft Office 365™, após confirmação da normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. O nível de confiança de 95% foi calculado e valor de p menor que 0,05 foi estabelecido para significância estatística.

Resultados

Todos os alunos foram avaliados logo após o curso e seis meses depois. Das 14 etapas avaliadas, os estudantes cumpriram de forma correta, em média, 12,5 etapas logo após o curso e em média 10,8 etapas na avaliação após seis meses. Houve uma diferença significativa ($p < 0,001$), demonstrando uma perda na retenção do conhecimento e das habilidades após o período de seis meses. Também observamos que, apesar de os homens terem uma média de idade maior que as mulheres (21,7 anos vs. 20,2 anos – $p = 0,006$), a idade e o sexo dos alunos não interferiram de forma independente no resultado das avaliações. Os homens tiveram uma redução de acertos (12,8 acertos antes e 10,9 acertos depois) significativa ($p = 0,003$), assim como as mulheres (12,2 acertos antes e 10,7 acertos depois) significativa ($p = 0,013$). Na avaliação do atendimento global, também foi observado uma piora

Quadro 1 – Formulário usado para avaliar conhecimento e habilidades adquiridos no curso “Morte Súbita e Ressuscitação Cardiopulmonar” aplicado imediatamente após e seis meses depois do curso

ETAPAS A SEREM EXECUTADAS APÓS IDENTIFICAR UM INDIVÍDUO INCONSCIENTE, QUE NÃO SE MEXE E NÃO RESPIRA
Avaliar a segurança do local e da execução de atendimento
Solicitar ajuda a outra pessoa de forma clara e objetiva, dizendo o que é para fazer
Definir para quem ligar - 192/193
Solicitar o desfibrilador externo automático (DEA)
Colocar vítima na posição correta e verificar pulso e respiração
Iniciar compressões torácicas de imediato
Colocar as mãos na posição correta sobre o esterno
Exercer cada compressão na profundidade correta (4-5 cm)
Exercer compressões na frequência correta (100 vezes por minuto)
Realizar ventilação somente com dispositivo de proteção
Manter os 5 ciclos de 30 compressões e 2 ventilações antes de reavaliar a vítima
Não interromper a ressuscitação cardiopulmonar na chegada do DEA
Utilizar o DEA de acordo com instruções do aparelho
Retomar as manobras de ressuscitação (RCP) após uso do DEA se necessário

significativa na qualidade do atendimento, com 39 (78%) atendimentos considerados ótimos logo após o curso e 20 (40%) atendimentos considerados ótimos seis meses após ($p < 0,01$). As porcentagens de alunos que executaram de forma correta cada etapa avaliada logo após o curso e na reavaliação após seis meses encontram-se na Tabela 1 e Figura 1.

Discussão

O nosso estudo demonstrou uma redução significativa ($p < 0,01$) das habilidades para o atendimento da PCR. Os alunos completaram corretamente, em média, 12,5 etapas do atendimento logo após o curso contra 10,8 etapas corretas

Tabela 1 – Resultado da avaliação do conhecimento adquirido no curso “Morte Súbita e Ressuscitação Cardiopulmonar”, por número e porcentagem de alunos que cumpriram cada etapa, logo após o curso e seis meses depois

Etapa	Porcentagem de alunos que realizaram de forma correta		p*
	Imediato (N)	Seis meses (N)	
1 - Avaliar a segurança	42 (21)	54 (27)	0.307
2 - Solicitar ajuda	88 (44)	84 (42)	0.683
3 - Definir para quem ligar	94 (47)	68 (34)	0.002
4 - Solicitar o DEA	92 (46)	80 (40)	0.181
5 - Verificar pulso e ventilação	96 (48)	92 (46)	0.683
6 - Iniciar compressões torácicas	100 (50)	94 (47)	0.248
7 - Colocar as mãos na posição correta	90 (45)	66 (33)	0.010
8 - Profundidade correta da compressão	96 (48)	88 (44)	0.289
9 - Frequência correta das compressões	82 (41)	70 (35)	0.264
10 - Realizar ventilação com dispositivo de proteção	88 (44)	62 (31)	0.010
11 - Manter os 5 ciclos de 30:2 antes de reavaliar	100 (50)	76 (38)	0.002
12 - Não interromper a RCP na chegada do DEA	100 (50)	88 (44)	0.041
13 - Utilização do DEA de acordo com instruções	88 (44)	80 (40)	0.387
14 - Retomar RCP após uso do DEA se necessário	92 (46)	84 (42)	0.387

* valor de p calculado pelo teste de McNemar (bicaudal); RCP: ressuscitação cardiopulmonar; DEA: desfibrilador externo automático.

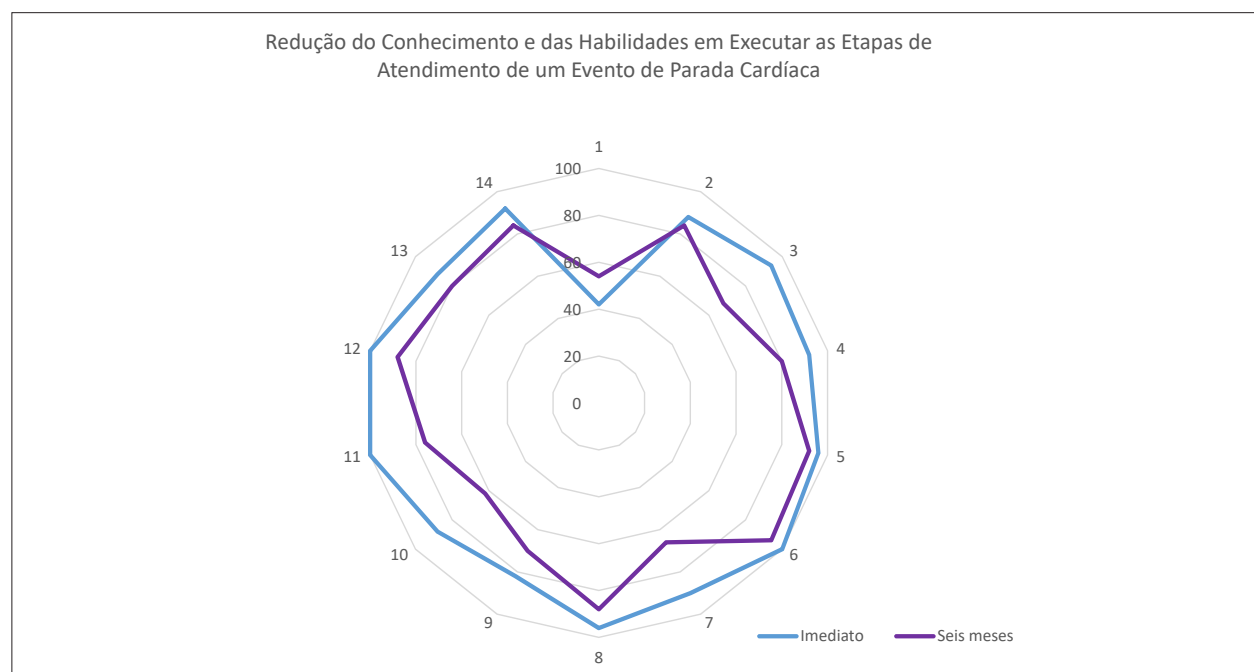


Figura 1 – Porcentagem de alunos que executaram de forma correta as etapas do atendimento, imediatamente após o curso e seis meses depois. A numeração corresponde à adotada na Tabela 1.

após seis meses. Enquanto 39 estudantes (78%) completaram corretamente mais de 12 das 14 etapas do atendimento simulado logo após o curso, apenas 20 (40%) atingiram o mesmo escore após seis meses do curso.

Nós avaliamos somente o aspecto referente às habilidades necessárias para um atendimento adequado e correto da PCR e observamos ao final do curso que os alunos demonstraram ter aprendido de forma satisfatória essas habilidades. Apenas a primeira etapa, onde eles deveriam checar a segurança antes de iniciar o atendimento, não foi realizada de forma correta pela maioria dos estudantes (42%). Quando questionados sobre isso, os estudantes alegaram que como estavam em uma sala de aula, atendendo um manequim estático e num ambiente já sabidamente seguro eles se esqueciam de checar a segurança. Outra justificativa foi a ansiedade por iniciar rapidamente o atendimento. Mesmo assim, o aproveitamento demonstrado ao final do curso foi adequado ao exigido pela AHA, que deve ser maior que 84%.¹⁶ Observou-se também que idade e sexo não interferiram nas notas dos alunos ao final do curso, reforçando que o curso foi um fator importante no aprendizado.

Um problema frequentemente relatado nos estudos sobre ensino do atendimento à PCR é como manter a retenção do que foi ensinado. Uma metanálise¹⁴ sobre o assunto deixa claro que as habilidades se perdem ao longo do tempo se não praticadas ou exercitadas, iniciando-se com poucas semanas e atingindo um ponto mais elevado de perda com cerca de nove meses há um ano. Esses estudos mostram que o tempo decorrido desde o último treinamento é diretamente proporcional ao grau de perda das habilidades e do conhecimento necessário para atender uma PCR.¹⁴

Em nosso estudo, observamos que essa perda também acontece de forma significativa com os estudantes de medicina do primeiro ano do curso, com uma perda de aproximadamente 15% na nota média da prova de habilidades, o que impactou numa perda de cerca de 50% na qualidade do atendimento global. Não esperávamos que a perda de retenção fosse diferente entre os estudantes de medicina, pois outros estudos com profissionais da saúde ou estudantes demonstram a ocorrência dessa perda,¹³ e por sabermos que os estudantes não praticam ou atendem com frequência eventos de PCR. Na realidade, seria necessário um estudo comparando essa perda entre estudantes de medicina e outros profissionais.

Na população estudada, foi nítida a redução das habilidades. Observamos que as perdas mais significativas foram nas etapas onde as habilidades práticas requerem agilidade e mais atenção. Vários outros estudos também mostraram que essas etapas foram mais esquecidas ou realizadas de forma inadequada.^{21,22} A não realização adequada dessas etapas (definir para quem ligar; colocar as mãos de forma correta e no local certo; realizar ventilação com dispositivo de proteção; manter os 5 ciclos e não interromper as manobras com a chegada do DEA) pode favorecer a ocorrência de eventos adversos ou complicações decorrentes do atendimento como, por exemplo, fratura de costelas e compressões ineficientes (que não geram circulação eficiente).²³

Ainda, nem idade nem sexo interferiu na perda da retenção de conhecimento e habilidades por nossos estudantes, e o tempo parece ter sido o único fator responsável pela perda de retenção. Isso é reforçado pelo fato de que nenhum dos estudantes atendeu eventos de PCR ou auxiliou na administração de cursos de RCP.

Uma estratégia para manter a retenção das habilidades, conforme proposto em outras publicações,^{17,24} seria um retreinamento periódico como, por exemplo, e-learning. Porém, uma questão ainda não respondida seria qual o intervalo e periodicidade do treinamento, qual tipo de treinamento e para qual tipo de população (profissionais da saúde ou não, que atuam em locais com elevada ocorrência de eventos de PCR). Outra questão é se o curso inicial deveria ser mais completo ou mais curto, particularmente para estudantes de medicina. Essa questão seria respondida por um estudo comparativo entre os dois métodos.

A limitação desse estudo está no número de alunos avaliados e por ter sido, apesar de prospectivo, uma observação em um único centro e após um único treinamento. Ruijter et al.,¹⁵ mostraram uma redução significativa das habilidades adquiridas por 120 alunos de medicina um e dois anos após um curso de SBV, semelhante ao que demonstramos. Assim, embora o objetivo tenha sido analisar a retenção das habilidades, nossos resultados foram muito semelhantes aos de outros estudos, essa limitação não compromete a importância do estudo. Outra limitação para aprofundarmos a discussão sobre a retenção e sobre qual seria o melhor tipo de curso é que os conhecimentos teóricos não foram avaliados, apesar de alguns estudos mostrarem que as perdas se dão mais nas habilidades práticas.¹¹ Embora os alunos soubessem que seriam reavaliados em algum momento depois do curso, isso parece não ter comprometido o resultado pois muitos deles haviam se esquecido que seriam reavaliados, pois na realidade já haviam sido aprovados no curso. Tal fato, porém, não minimiza a necessidade de os cursos de retreinamento serem mais frequentes, para tentar reduzir a perda das habilidades.

Conclusão

Seis meses após um curso com treinamento de atendimento simulado a vítimas de MS ou PCR, observamos uma perda significativa das habilidades em estudantes do primeiro ano da graduação em medicina, assim como observado na população que não é da área da saúde. Essa perda foi relacionada com o período em que os estudantes ficaram sem praticar ou sem revisar as técnicas e o conhecimento de se realizar as etapas da RCP corretamente, e isso prejudica a eficácia do atendimento. Um curso mais robusto parece melhorar o aprendizado, mas ainda assim não melhora a retenção das habilidades. A avaliação do aprendizado e da retenção poderia ser complementada com estudos envolvendo retreinamento e resultado clínico, ou seja, mostrar que treinar e retrainar melhora não só habilidades, mas que também pode salvar mais vidas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Moretti MA, Camboim AO, Ferrandez CA, Ramos IC, Costa IB, Canonaco JS, Mathia VL, Ferreira JFM. Obtenção de dados: Moretti MA, Camboim AO, Ferrandez CA, Ramos IC, Costa IB, Canonaco JS, Mathia VL. Análise e interpretação dos dados: Moretti MA, Camboim AO, Ferrandez CA, Ramos IC, Costa IB, Canonaco JS, Mathia VL. Análise estatística: Moretti MA. Redação do manuscrito: Moretti MA, Camboim AO, Ferrandez CA, Ramos IC, Costa IB, Canonaco JS, Mathia VL, Ferreira JFM, Chagas ACP. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Moretti MA, Ferreira JFM, Chagas ACP.

Potenciais conflitos de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Mansur AP, Favarato D. Tendências da Taxa de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(1):20-5.
2. Gonzalez MM, Timerman S, Gianotto-Oliveira R, Polastri M, Canesin MF, Schimidt H, et al. Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(2:Supl 3):1-221.
3. Pergola AM, Araujo IE. Laypeople and basic life support. *Rev Esc Enferm USP* .2009;43(2):335- 42.
4. Ferreira AVS, Garcia E. Suporte básico de vida. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2001;11(2):214-25.
5. Timerman S, Canesin M. TECA B – Treinamento de Emergências Cardiovasculares Básico da Sociedade Brasileira de Cardiologia. São Paulo: Editora Manole, 2012.
6. Travers AH, Perkins GD, Berg RA, Castren M, Considine J, Escalante R, et al. Part 3: Adult Basic Life Support and Automated External Defibrillation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132(16 Suppl 1):S51-83.
7. Kleinman ME, Goldberger ZD, Rea T, Swor RA, Bobrow B, Brennan EE, et al. 2017 American Heart Association Focused Update on Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2018;137(1):e7-e13.
8. Fredriksson M, Herlitz J, Nichol G. Variation in outcome in studies of out-of-hospital cardiac arrest: a review of studies conforming to the Utstein guidelines. *Am J Emerg Med*. 2003;21(4):276-81.
9. Perkins GD, Brace SJ, Smythe M, Ong G, Gates S. Out-of-hospital cardiac arrest: recent advances in resuscitation and effects on outcome. *Heart*. 2012;98(7):529-35.
10. Blewer AL, Buckler DG, Li J, Leary M, Becker LB, Shea JA. Impact of the 2010 resuscitation guidelines training on layperson chest compressions. *World J Emerg Med*. 2015;6(4):270-6.
11. Smith KK, Gilcreast D, Pierce K. Evaluation of staff's retention of ACLS and BLS skills. *Resuscitation*. 2008;78(1):59-65.
12. Pande S, Pande S, Parate V, Pande S, Sukhshale N. Evaluation of retention of knowledge and skills imparted to first-year medical students through basic life support training. *Adv Physiol Educ*. 2014 Mar;38(1):42-5.
13. Leary M, Abella BS. The challenge of CPR quality: Improvement in the real world. *Resuscitation*. 2008;77(1):1-3.
14. Yang CW, Yen ZS, McGowan JE, Chen HC, Chiang WC, Manani ME, et al. A systematic review of retention of adult advanced life support knowledge and skills in healthcare providers. *Resuscitation*. 2012;83(9):1055-60.
15. de Ruijter PA, Biersteker HA, Biert J. Retention of first aid and basic life support skills in undergraduate medical students. *Med Educ Online*. 2014;19:24841
16. Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, Swor RA, Terry M, Bobrow BJ, et al. Part 5: Adult basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):414-35.
17. Tipa RO, Bobirnac G, Davila C. Importance of basic life support training for first and second year medical students, a personal statement. *J Med Life*. 2010;3(4):465-7
18. Bobirnac G, Abbas A, Bukhari SI, Ahmad F. Knowledge of first aid and basic life support amongst medical students: a comparison between trained and un-trained students. *J Pak Med Assoc* 2011;61:613-616.
19. Freund Y, Duchateau FX, Baker EC, Goulet H, Carreira S, Schmidt M, et al. Self-perception of knowledge and confidence in performing basic life support among medical students. *Eur J Emerg Med*. 2013;20(3):193-6.
20. Altintas KH, Yildiz AN, Aslan D, Ozvaris SR, Behir N. First aid and basic life support training for first year medical students. *Eur J Emerg Med*. 2009;16(6): 336-8.
21. Arthur W, Bennett W, Stanush PL. Factors that influence skill decay and retention: a quantitative review and analysis. *Hum Perform*. 1998;11:57-101.
22. Hamilton R. Nurses' knowledge and skill retention following cardiopulmonary resuscitation training: a review of the literature. *J Adv Nurs*. 2005;51(3):288-97.
23. Beom JH, You JS, Kim MJ, Seung MK, Park YS, Chung HS, et al. Investigation of complications secondary to chest compressions before and after the 2010 cardiopulmonary resuscitation guideline changes by using multi-detector computed tomography: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017 Jan 26;25(1):8.
24. Thorne CJ, Lockett AS, Bullock I, Hampshire S, Begum-Ali S, Perkins GD; Advanced Life Support Subcommittee of the Resuscitation Council (UK). E-learning in advanced life support--an evaluation by the Resuscitation Council (UK). *Resuscitation*. 2015;90:79-84.



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

Retenção das Habilidades de Ressuscitação Cardiopulmonar nos Estudantes de Medicina: O que Fazer para Melhorar?

Retention of Cardiopulmonary Resuscitation Skills in Medical Students: What Can Be Done to Improve Them?

Sergio Timerman¹  e Thatiane Facholi Polatri¹

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

Minieditorial referente ao artigo: Retenção das Habilidades de Ressuscitação Cardiopulmonar nos Estudantes de Medicina

Desde os primórdios grandes pesquisadores trabalhavam para estimar qual seria a melhor técnica para manutenção do fluxo sanguíneo corpóreo de uma vítima em PCR. Foram aplicadas várias técnicas, como por exemplo: Método do trotar e rolamento sobre barril.¹ A técnica de compressões torácicas externa foi concebida em 1960, a partir da observação feita por Kouwenhoven, Jude e Knickerbocker² de que a compressão sobre o terço inferior do esterno, feita adequadamente, fornecia uma circulação artificial suficiente para manter a vida em animais e seres humanos com parada cardíaca. Desde então, muitos estudos foram realizados a fim de aprimorar qual seria a profundidade e frequência de compressões apropriadas para manter a perfusão coronariana em nível adequado, colaborando para o retorno da circulação espontânea.

De acordo com as publicações das diretrizes mundiais de 2020,³ a realização de compressões de alta qualidade refere-se à realização de compressões a uma frequência de 100-120 por minuto, profundidade de 5-6cm, retornar o tórax a posição normal entre as compressões minimizar interrupções nas compressões e evitar ventilação excessiva. Neste sentido, surge uma grande questão: entendemos quais são os parâmetros da realização de boas compressões, que colaboram significativamente no aumento da sobrevivência de vítimas de PCR. Porém, como garantir que profissionais da saúde e público em geral consiga aprender a técnica e reter este aprendizado, a ponto de reproduzi-lo em uma situação real de emergência?

A tecnologia e a simulação para educar a ressuscitação ganharam importância crescente, promovendo mudanças na forma como os treinamentos são realizados, uma vez que o treinamento em simuladores possibilita ao aluno que a mesma técnica seja repetida diversas vezes, desenvolvendo assim a competência necessária.^{4,5}

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Moretti et al.,⁶ apresentaram um estudo prospectivo caso controle, onde foi avaliado 50 estudantes de medicina em habilidades

de suporte básico de vida. Eles foram avaliados no desempenho das habilidades imediatamente após o curso e 06 meses depois. O número de etapas cumpridas de forma correta após seis meses foi significativamente menor que logo após o curso (10,8 vs 12,5 $p < 0,001$).

A principal questão para reflexão ao ler este artigo é: como manter a retenção do aprendizado das habilidades de RCP? Segundo as diretrizes de educação em ressuscitação da *European Resuscitation Council*,⁴ as habilidades de SBV decaem dentro de 3 a 12 meses após a educação inicial em RCP, mas as competências de ressuscitação são mais bem mantidas se o treinamento e o retreinamento forem distribuídos ao longo do tempo, entre dois e doze meses.

Neste sentido, a tendência atual nos treinamentos em emergências se baseia no novo conceito de “*low-dose and high frequency*” - baixa dosagem e alta frequência, que utiliza uma abordagem de desenvolvimento e promoção da máxima retenção do conhecimento clínico, habilidades e atitudes. O treinamento conta com as atividades de aprendizagem baseadas em simulações curtas e específicas, espaçadas ao longo do tempo e reforçadas com sessões práticas estruturadas e contínuas no local de trabalho.⁷

Outra proposta é a utilização de dispositivos de feedback durante o treinamento de ressuscitação. Estes dispositivos são providos de recursos audiovisuais, que permitem o acompanhamento do desempenho na realização da RCP, em relação a diversos parâmetros, como: frequência e profundidade das compressões, fração de compressão, frequência e volume das ventilações, entre outros.⁸

Uma revisão sistemática publicada em 2021,⁹ sobre a melhoria da qualidade da RCP, utilizando dispositivos de feedback, concluiu que estes dispositivos melhoram a aquisição de habilidades e o desempenho de RCP durante o treinamento de profissionais de saúde.

Palavras-chave

Medicina; Estudantes de Ciências da Saúde; Ocupações em Saúde/educação; Reanimação Cardiopulmonar/métodos; Habilidade; Competência Clínica; Capacitação Profissional.

Correspondência: Sergio Timerman •

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: sergio.timerman@hc.fm.usp.br, timerman@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210856>

Assim, a leitura deste estudo nos traz uma reflexão sobre o presente e futuro dos treinamentos em ressuscitação. Mais ainda, como os serviços e universidades de saúde podem

implementar melhores práticas educacionais, que levam a melhores resultados para o paciente após a parada cardíaca. Isto é a nossa prioridade máxima: salvar vidas!

Referências

1. Gordon A. História da Reanimação. In: Lane JC. Reanimação. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1981. p:226-46
2. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closedchest cardiac massage. JAMA. 1960;173(10):1064-7.
3. Panchal, AR, Barts JA, Cabanas JG, Donnino MW, Drenes IR. "Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care." Circulation. 2020;142(Suppl 2):S366-S468.
4. Greif J, Carmona F, Conaghan P, Kuzovlev A, Lockey A, Brechwaldt R, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Education for resuscitation. Resuscitation. 2021;161:388-407.
5. Bernoche, C, Timerman S, Polastri TF, Giannetti NS, Siqueira HW, Piscopo A, et al. Atualização da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3):449-663.
6. Moretti, MA, Camboim AO, Fernandez CA, Ramos IC, Costa IB, Canonasco et al. Retenção das habilidades de ressuscitação cardiopulmonar nos estudantes de medicina. Arq Bras Cardiol. 2021; 117(5):1030-1035.
7. Ugwa E, Otolorin E, Kabue M, Ishola G, Evans C, Oniyire A, et al. Simulation-based low-dose, high-frequency plus mobile mentoring versus traditional group-based training approaches on day of birth care among maternal and newborn healthcare providers in Ebonyi and Kogi States, Nigeria; a randomized controlled trial. BMC Health Serv Res. 2018;18(1):630.
8. Kandasamy J, Theobald PS, Maconochie IK, Jones MD. Can real-time feedback improve the simulated infant cardiopulmonary resuscitation performance of basic life support and lay rescuers? Arch Dis Child. 2019;104(8):793-801.
9. Gugelmin-Almeida D, Tobase L, Polastri TF, Peres, HHC, Timerman S. Do automated real-time feedback devices improve CPR quality? A systematic review of literature. Resusc Plus. 2021;6:10.1016/j.esplu.2021. 100108.



Tireotoxicose Induzida pela Amiodarona - Revisão de Literatura e Atualização Clínica

Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis - Literature Review & Clinical Update

Luciana Vergara Ferraz de Souza,¹ Maria Thereza Campagnolo,² Luiz Claudio Behrmann Martins,³ Maurício Ibrahim Scanavacca³

Faculdade de Medicina de Jundiaí,¹ Jundiaí, SP – Brasil

Centro Universitário Lusiada Faculdade de Ciências Médicas de Santos,² Santos, SP – Brasil

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Arritmia e Marcapasso,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A amiodarona é amplamente utilizada no tratamento de arritmias atriais e ventriculares, porém devido sua alta concentração de iodo, o uso crônico da droga pode induzir distúrbios tireoidianos. A tireotoxicose induzida pela amiodarona (TIA) pode descompensar e exacerbar anormalidades cardíacas subjacentes, provocando aumento da morbidade e mortalidade, principalmente em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo <30%.

Os casos de TIA são classificados em dois subtipos que direcionam a conduta terapêutica. Os riscos e benefícios de manter a amiodarona devem ser avaliados de maneira individualizada, e a decisão de continuar ou suspender a droga deve ser tomada conjuntamente por cardiologistas e endocrinologistas.

O tratamento de TIA tipo 1 é semelhante ao do hipertireoidismo espontâneo, sendo indicado o uso de drogas antitireoidianas (metimazol e propiltiouracil) em doses elevadas. A TIA tipo 1 mostra-se mais complicada, pois apresenta proporcionalmente maiores números de recorrências ou até mesmo a não remissão do quadro, sendo recomendado o tratamento definitivo (tireoidectomia total ou radioiodo).

TIA tipo 2 é geralmente autolimitada, mas devido a elevada mortalidade associada a tireotoxicose em pacientes cardiopatas, o tratamento deve ser instituído para que o eutireoidismo seja atingido mais rapidamente. Em casos bem definidos de TIA tipo 2, o tratamento com corticosteroides é mais efetivo do que o tratamento com drogas antitireoidianas.

Em casos graves, independentemente do subtipo, a restauração imediata do eutireoidismo por meio da

tireoidectomia total deve ser considerada antes que o paciente evolua com piora clínica excessiva, pois a demora na indicação da cirurgia está associada ao aumento da mortalidade.

Introdução

Amiodarona é uma droga antiarrítmica classe III frequentemente utilizada no tratamento de arritmias atriais e ventriculares,¹ principalmente quando são refratárias a outras drogas antiarrítmicas.² É também utilizada na profilaxia da morte súbita de causa cardíaca em pacientes de alto risco, sobretudo em pacientes sem acesso ao cardioversor desfibrilador implantável, apresentando redução da mortalidade quando comparada a placebo e outros antiarrítmicos.³

Devido à sua alta concentração de iodo, a amiodarona pode induzir disfunção tireoidiana (hipertireoidismo ou hipotireoidismo) em até 36% dos pacientes que fazem uso crônico desta medicação.^{4,5} A incidência de hipertireoidismo varia de 2% a 18%,⁴⁻¹² e a de hipotireoidismo de 5%-22% (Tabela 1).^{4-10,12} A influência do iodo no desenvolvimento desses distúrbios tireoidianos é tamanha que, de acordo com seu consumo alimentar regional, percebe-se uma mudança na forma como a amiodarona altera o comportamento da tireoide. Proporcionalmente, nas áreas onde o consumo de iodo é elevado predominam os casos de hipotireoidismo induzido pela amiodarona, enquanto em locais de baixa ingestão a incidência de tireotoxicose induzida pela amiodarona (TIA) é maior.^{4,6,8}

O hipotireoidismo induzido pela amiodarona é de menor gravidade que o hipertireoidismo e tem tratamento mais simples. Nos casos de hipotireoidismo não é necessária a retirada da amiodarona, e o tratamento pode ser feito apenas com a introdução da levotiroxina. Em alguns casos subclínicos o ajuste (redução) da dosagem da amiodarona pode ser suficiente para que ocorra a normalização da função tireoidiana. Portanto, nos pacientes subclínicos não é necessária a reposição hormonal, apenas a análise regular da função tireoidiana para avaliar a progressão para hipotireoidismo.^{13,14}

Clinicamente, quadros de TIA oferecem riscos maiores de complicações, além do diagnóstico e tratamento serem muito mais complexos. A exposição prolongada a altos níveis de hormônios tireoidianos pode levar ao aparecimento de arritmias e a uma rápida deterioração da função cardíaca.^{5,15}

Palavras-chave

Amiodarona/uso terapêutico; Arritmias Cardíacas; Iodo; Hipertireoidismo; Tireotoxicose; Hipotireoidismo; Tireotoxicose; Tireoidite.

Correspondência: Luciana Vergara Ferraz de Souza •

Faculdade de Medicina de Jundiaí - R. Francisco Teles, 250. CEP 13202-550, Vila Arens, II Jundiaí, SP – Brasil

E-mail: luciv.f@gmail.com

Artigo recebido em 06/11/2019, revisado em 16/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190757>

Tabela 1 – Estudos demonstrando incidência dos distúrbios tireoidianos induzidos pelo uso da amiodarona

Primeiro autor, Ano	País	Número de pacientes	Hipotireoidismo induzido pela amiodarona	Tireotoxicose induzida pela amiodarona	Tipo de estudo
Martino E, ⁸ 1984	Itália E.U.A.	Itália: 188 E.U.A.: 41	Itália 10 (5%) E.U.A.: 9 (22%)	Itália: 18 (9.6%) E.U.A.: 1 (2%)	Não descrito
Trip MD, ⁴ 1991	Países Baixos	58	10 (17,2%)	11 (18,9%)	Prospectivo
Yiu KH, ⁵ 2009	Hong Kong	354	73 (20.6%)	57 (16.1%) TIA 1: 5/57 TIA 2: 13/57 Mista/incerta: 35/57	Prospectivo 2000-2005
Stan MN, ²⁵ 2013	E.U.A.	169	Não estudado	23 (13,6%) TIA 1: 7/23 TIA 2: 13/23 TIA mista/incerta: 3/23	Retrospectivo 1987-2009 Adultos com doença cardíaca congênita
Huang C-J, ¹² 2014	Taiwan	527	69 (13.1%)	21 (4%)	Retrospectivo 2008-2009
Uchida T, ¹¹ 2014	Japão	225	Não estudado	13 (5.8%) TIA 2	Retrospectivo 2008-2012
Lee KF, ⁹ 2010	Hong Kong	390	87 (22%)	24 (6%)	Retrospectivo 2005-2007
Benjamins S, ⁶ 2017	Países Baixos	303	33 (10,8%)	44 (15,5%)	Retrospectivo 1984-2007
Barrett B, ¹⁰ 2019	E.U.A.	190	26 (13.7%)	4 (2.1%) 25% resolução espontânea	Retrospectivo 2007-2018 Crianças e adultos jovens

Um estudo observacional analisando 354 pacientes em uso crônico de amiodarona demonstrou um aumento significativo de eventos cardiovasculares maiores no grupo que desenvolveu TIA, comparado ao grupo que permaneceu eutireoideo (31,6% vs. 10,7%, $p < 0.01$), especialmente devido à alta incidência de arritmias ventriculares com necessidade de hospitalização (7% vs. 1,3%, $p = 0.03$).⁵ Outro estudo relatou uma taxa de mortalidade de 10% antes do controle da tireotoxicose, associada a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 30\%$.¹⁵

Com base em estudos e diretrizes recentes, foram revisados e sintetizados de forma prática os principais aspectos diagnósticos e terapêuticos da TIA. Também, destaca-se a importância das decisões terapêuticas a serem tomadas em conjunto entre cardiologistas e endocrinologistas.

Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura através de busca na MEDLINE utilizando as combinações dos termos MeSH: “Amiodarone”, “Thyrotoxicosis” e “Thyroid”. Também foram feitas buscas manuais e eletrônicas de referências citadas nos estudos avaliados. Foram incluídos estudos clínicos que abordam alterações tireoidianas secundárias ao uso da amiodarona, com foco na incidência e no tratamento clínico e cirúrgico. Foram excluídos os trabalhos que abordam transtornos causados pela amiodarona em outros órgãos e relatos de caso com número inferior a dez pacientes. Nos dados compilados também foram analisados os consensos

mais atuais da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Associação Americana de Tireoide (ATA) e Associação Europeia de Tireoide (ETA).

Amiodarona: mecanismo de ação sobre a tireoide

A amiodarona pode agir influenciando a glândula tireoide de diversas maneiras. Estruturalmente, a amiodarona é uma medicação diiodinada, sendo 37% do seu peso molecular referente ao iodo, portanto a cada 200mg de amiodarona (dose diária de manutenção) cerca de 7.5mg de iodo são liberadas. A dose diária de iodo recomendada pela Organização Mundial de Saúde é de 0,15mg (adultos),¹⁶ e com o uso da amiodarona, cerca de 7,5mg de iodo é liberado na forma livre no organismo diariamente, excedendo a dose recomendada em 50 vezes.¹⁷

A medicação também possui extrema similaridade com os hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4),¹⁸ e sua longa meia-vida garante a permanência da substância no organismo por até 100 dias, o que potencializa sua toxicidade e permite que os efeitos colaterais ocorram durante o uso e mesmo após a suspensão do medicamento.¹⁹⁻²¹

Apesar do reconhecimento de que a medicação influencia a tireoide propriamente dita e a metabolização de seus hormônios no organismo, ainda são escassas informações a respeito do seu mecanismo de ação. A inibição da enzima 5'-deiodinase é uma das teorias sobre a forma pela qual a amiodarona age sobre o metabolismo dos hormônios tireoidianos. Essa interação resulta em aumento sérico

do T3 reverso e T4, substratos da enzima em questão, concomitantemente com a diminuição do T3, produto da conversão realizada pela molécula inibida. A sobrecarga de iodo e a citotoxicidade induzidas pelo medicamento também corroboram a explicação do surgimento de distúrbios tireoidianos como efeitos colaterais do uso crônico da medicação.^{18,22}

Tireotoxicose induzida pela amiodarona (TIA)

A TIA está associada a altas taxas de eventos cardiovasculares maiores e ao aumento da mortalidade, principalmente da morte cardiovascular. O surgimento ou recorrência de arritmias ventriculares e a disfunção ventricular esquerda severa (FEVE <30%) são os principais fatores relacionados a este aumento.^{5,14,15} Portanto, a restauração do eutireoidismo deve ser estabelecida o quanto antes, e em casos emergenciais a tireoidectomia pode ser indicada para uma resolução rápida da tireotoxicose.^{14,19,23,24}

Os casos de TIA são divididos em dois subtipos devido a diferenças na fisiopatologia e a necessidade de tratamento direcionado. A TIA tipo 1 (TIA 1) tem lugar por meio da produção autônoma de hormônios tireoidianos devido à sobrecarga de iodo, particularmente concomitante às alterações prévias da tireoide (nódulos tireoidianos ou doença de Graves latente). A TIA tipo 2 (TIA 2) é a forma mais frequente e ocorre em pacientes com a tireoide previamente saudável, correspondendo a uma tireoidite destrutiva devido a citotoxicidade direta da amiodarona nas células foliculares, com consequente liberação das reservas hormonais pré-formadas e indução da tireotoxicose.^{11,14,19,24,25} A figura 1 ilustra as diferenças na fisiopatologia dos dois subtipos. Ocasionalmente essa distinção é complicada e existe sobreposição dos dois subtipos, e esses casos são denominados como formas mistas ou indefinidas.^{13,14,19}

Diagnóstico

Os meios para a identificação de pacientes sob maior risco de desenvolverem disfunção tireoidiana secundária ao uso da amiodarona ainda não foram definidos.^{14,26} A Associação Americana de Tireoide recomenda avaliação da função tireoidiana por meio da dosagem sérica de tireotropina (TSH) e T4 livre. A função tireoidiana deve ser avaliada antes de iniciar a amiodarona, dentro dos primeiros três meses após o início da droga, e posteriormente a cada três a seis meses.²⁴

Inicialmente, pacientes tratados com amiodarona apresentam alterações da função tireoidiana, porém a maioria retorna à normalidade sem a necessidade de tratamento ou descontinuação da droga. Nos três primeiros meses de tratamento com amiodarona, ocorre aumento dos níveis séricos de TSH, T4 e T3 reverso, e concomitante diminuição de T3. Posteriormente, ocorre normalização dos níveis de TSH, T4 e T3, podendo o T4 manter-se no limite superior de normalidade ou discretamente elevado, e o T3 reverso permanecer elevado.¹⁴

A dosagem de TSH é o método mais sensível e específico para o diagnóstico de hipertireoidismo, pois pequenas alterações nos níveis de T4 livre provocam mudanças expressivas nas concentrações de TSH. No hipertireoidismo subclínico, os níveis de TSH encontram-se baixos ou até indetectáveis, e os valores de T4 livre e T3 apresentam-se normais.²⁴ Na tireotoxicose, o TSH encontra-se muito baixo ou indetectável, e os níveis de T4 livre e/ou T3 elevados.^{19,24}

Os pacientes com TIA podem ser assintomáticos ou apresentar um quadro clínico típico de hipertireoidismo, como sintomas de palpitações, tremores, sudorese, intolerância ao calor, nervosismo e perda de peso. O bloqueio beta adrenérgico da amiodarona no coração pode justificar a ausência de palpitações, o que torna a apresentação clínica de TIA ainda mais insidiosa.¹⁷ O diagnóstico de tireotoxicose é confirmado pelos níveis séricos de TSH suprimidos e níveis elevados dos hormônios tireoidianos T3 e T4 livres.^{14,19}

A diferenciação entre os dois subtipos de TIA pode ser difícil, no entanto, alguns parâmetros laboratoriais associados à ultrassonografia de tireoide com Dopplerfluxometria podem ser usados para a distinção apropriada.^{13,14,19,24} As características dos subtipos de TIA estão sintetizadas na Tabela 2.

Acreditava-se que o nível sérico de interleucina-6 se apresentava altamente elevado nos casos de TIA 2 e assim seria útil na diferenciação dos subtipos de TIA, porém há uma sobreposição entre os subtipos e, portanto, não pode ser utilizado para a distinção.^{24,27} A captação de radioiodo (¹³¹I ou ¹²³I) é útil nessa diferenciação em áreas de baixa ingestão de iodo, pois nessas regiões os pacientes com TIA 2 apresentam captação suprimida de radioiodo. Na TIA 1 a captação pode ser baixa, normal ou até elevada. Todavia, em áreas com ingestão suficiente de iodo, caso da maior parte das regiões

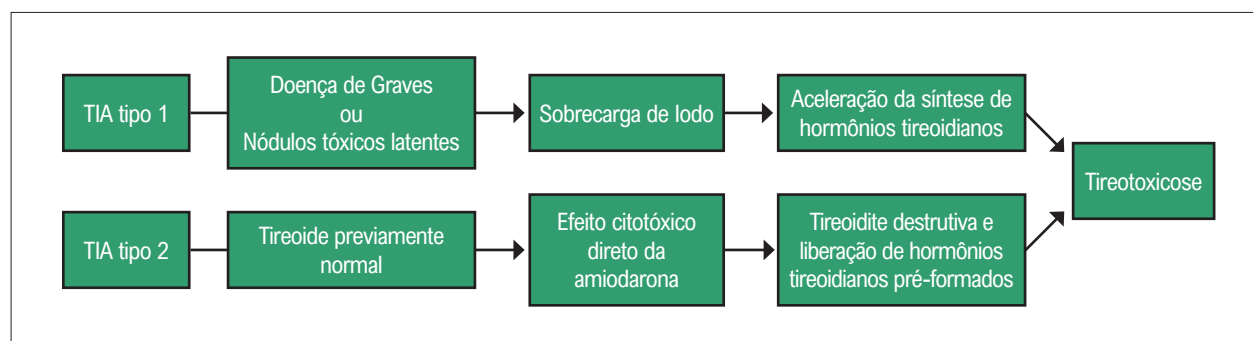


Figura 1 – Fisiopatologia das principais formas de TIA. TIA: tireotoxicose induzida pela amiodarona.

Tabela 2 – Principais características dos subtipos de TIA¹⁴

Características	TIA tipo 1	TIA tipo 2
Alterações tireoidianas prévias	Sim	Usualmente não
Doppler fluxometria	Vascularidade aumentada	Ausência de hipervascularidade
Captação de iodo radioativo	Baixa, normal ou elevada	Suprimida
Anticorpos antitireoidianos	Presente se relacionado a doença de Graves	Usualmente ausentes
Início após amiodarona	Curto (média de 3 meses)	Longo (média de 30 meses)
Remissão espontânea	Não	Possível
Evolução para hipotireoidismo	Não	Possível
Tratamento de primeira linha	Drogas antitireoidianas	Glicocorticoides orais
Tratamento definitivo subsequente	Geralmente sim	Não

Modificado de Bartalena L et al.,¹⁴ TIA: tireotoxicose induzida pela amiodarona.

metropolitanas do Brasil, a captação de radioiodo encontra-se sempre suprimida tornando a investigação inútil.^{14,24,28}

A detecção de anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO)^{14,24} e a presença de bócios difusos ou nodulares na ultrassonografia de tireoide apontam para TIA 1,^{21,23} contudo devido a sua elevada prevalência na população esses achados também não excluem a TIA 2.^{13,14,24} Diversos estudos recentes indicam que a ausência de hiperfluxo na dopplerfluxometria é sugestiva de TIA 2.^{19,24,27,28} Estes achados não devem ser utilizados de forma isolada devido a possibilidade de formas mistas.¹⁴

Manter ou suspender a amiodarona?

A necessidade da retirada da amiodarona ainda é controversa. Em muitos casos, ela é a única medicação capaz de controlar a arritmia cardíaca, e devido a sua meia-vida prolongada, a retirada não traria benefícios imediatos.¹⁴ Além disso, é importante salientar que alguns pacientes possuem recorrência dos distúrbios tireoidianos, mesmo meses após a suspensão de amiodarona. Ademais, a droga apresenta propriedades antagonistas de T3 e inibe a conversão de T4 para T3 no coração, portanto a sua suspensão poderia agravar as manifestações clínicas.^{20,21,24}

A TIA 2 é geralmente autolimitada, e a amiodarona pode ser mantida nesses pacientes.^{14,29-32} Estudos observacionais com pacientes TIA 2 revelaram que os pacientes retornam ao eutireoidismo mesmo mantendo a amiodarona.^{29,30,31} No entanto, estudos mostram uma variação de 8% a 73% de recorrência da tireotoxicose em pacientes que mantiveram o uso da medicação.^{29,31,33,34} Um estudo com 10 anos de seguimento envolvendo 50 pacientes que mantiveram amiodarona apresentou apenas três casos de recorrência da tireotoxicose, sendo muito mais brandos do que no primeiro episódio.³²

A decisão de retirar a amiodarona deve ser individualizada e tomada em conjunto pelo cardiologista e pelo endocrinologista, levando em consideração os riscos e benefícios da retirada da droga.^{14,19,24} É amplamente aceito que se continue a medicação em pacientes críticos com arritmias que ameaçam a vida e que apresentem boa resposta cardíaca a droga.^{14,24,32} Se as condições cardíacas estiverem estáveis e houver uma alternativa segura, a amiodarona pode ser descontinuada.^{13,14}

Tratamento

Em pacientes clinicamente estáveis com evidência que diferencia o subtipo, o tratamento deve ser estabelecido de acordo com o subtipo no qual o paciente se encaixa.^{14,19,24} Nos quadros de tireotoxicose moderada com comprometimento da função cardíaca, a Associação Americana de Tireoide recomenda iniciar terapia combinada com drogas antitireoidianas e corticosteroides.²⁴

Se o paciente apresentar deterioração rápida da função cardíaca, tireoidectomia de emergência deve ser feita independentemente do subtipo TIA.^{14,24} A Figura 2 mostra o algoritmo para manejo de TIA conforme proposto pela Associação Europeia de Tireoide.¹⁴ Como nos casos de TIA a tireoide encontra-se repleta de iodo, o tratamento com iodo radioativo é inviável por pelo menos seis a nove meses a partir da suspensão da droga.^{13,19,20}

Tratamento: TIA 1

O tratamento de TIA 1 é feito com drogas antitireoidianas (DAT), mas estas são menos efetivas devido à alta concentração de iodo, e se faz necessário o uso de doses maiores (40-60mg/dia de metimazol ou doses equivalentes de propiltiouracil).^{14,24} Se o paciente permanecer estável, a DAT deve ser mantida até a restauração do eutireoidismo,^{14,19,20,35} geralmente entre três e seis meses.²⁴

O perclorato de potássio pode ser associado nas primeiras semanas para diminuir a captação de iodo pela tireoide e tornar a tireoide mais sensível as DAT.^{1,14,19,35,36} Devido a sua toxicidade, este não deve exceder 1g/dia e não deve ser mantido por mais de 4-6 semanas.^{1,14}

A tireotoxicose pode recorrer ou até não entrar em remissão, e nesses casos o tratamento definitivo é recomendado.^{14,19,36} Se a amiodarona for descontinuada, o tratamento definitivo com radioiodo pode ser feito após seis a nove meses. A tireoidectomia deve ser considerada se não for possível a retirada da amiodarona.^{14,19} De uma forma geral, o tratamento definitivo de TIA 1 é semelhante ao do hipertireoidismo espontâneo.¹⁴

Tratamento: TIA 2

A TIA 2 é geralmente autolimitada, entretanto devido ao aumento da mortalidade associada a tireotoxicose em

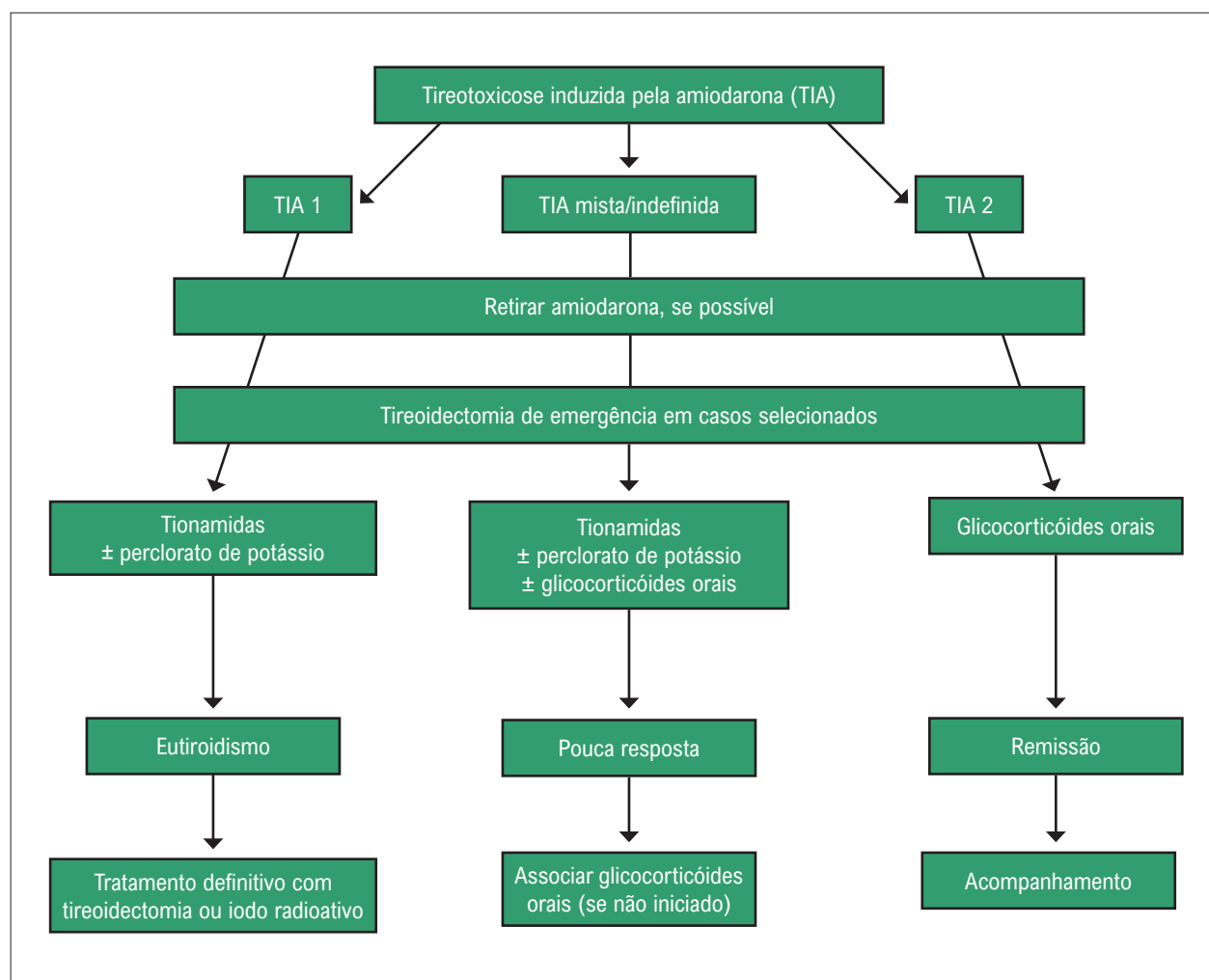


Figura 2 – Algoritmo para manejo de tireotoxicose induzida pela amiodarona (TIA). Modificado de Bartalena L, et al.¹⁴

pacientes cardiopatas, o tratamento deve ser instituído para que o eutiroidismo seja atingido mais rapidamente.^{14,19,36} A decisão de tratar casos leves ou subclínicos deve ser feita levando em consideração as alterações cardíacas do paciente.¹⁴

Tem sido sugerido que, em casos bem definidos de TIA 2, o tratamento com corticosteroides é mais efetivo do que o tratamento com DAT.^{29,37} As doses utilizadas são de 30-40mg/dia de prednisona ou dose equivalente de outro glicocorticoide por dois a três meses, com posterior retirada gradual baseada na resposta clínico.^{14,24} Em casos graves, assim como nos casos de TIA 1 e mista/indefinida, a tireoidectomia radical deve ser considerada.^{8,14,38}

Tratamento: TIA mistas ou indefinidas

Formas mistas ou indefinidas ainda não estão completamente caracterizadas. Acredita-se que esses casos envolvam mecanismos patogênicos mistos dos dois subtipos, tanto de aumento da produção hormonal quanto por tireoidite destrutiva.^{14,36}

O tratamento das formas mistas ou indefinidas deve ser feito com DAT, podendo ser associados corticosteroides orais no início do tratamento, ou após 4-6 semanas se a resposta for pequena.^{14,19,35} Em casos mais severos, a terapia combinada com DAT e corticosteroides deve ser iniciada prontamente.²⁴

Tratamento: Tireoidectomia

À tireoidectomia total corresponde à melhor opção em pacientes cujo tratamento clínico é falho ou naqueles em que há demora de resposta terapêutica associada a função ventricular deprimida, sendo a melhor alternativa para restauração imediata do eutiroidismo.^{14,39,40} Apesar dos riscos associados à tireoidectomia, esta deve ser considerada antes que o paciente evolua com piora clínica severa, pois a demora na indicação da cirurgia está associada ao aumento da mortalidade.^{24,39-42} Diversos estudos avaliando pacientes com TIA submetidos à tireoidectomia relataram baixa morbidade associada ao procedimento, apresentando mortalidade de 0% a 1.9%.⁴⁰⁻⁴⁴

Um estudo observacional recente, 207 pacientes com TIA (57 tireoidectomizados, 156 tratamento clínico), evidenciou

menor mortalidade nos pacientes submetidos a tireoidectomia comparada aos tratados apenas clinicamente, particularmente em pacientes com FEVE <40%. Neste mesmo estudo foi demonstrada uma melhora significativa da FEVE após a restauração do eutireoidismo, sendo mais evidente nos pacientes com FEVE <40%.⁴² Outros três estudos também relataram melhora significativa da função cardíaca após tireoidectomia, sendo três pacientes retirados da lista de transplante cardíaco após restauração do eutireoidismo.^{40,41,43}

Se a tireoidectomia total for considerada, a avaliação individualizada dos riscos e benefícios deve ser feita, e a decisão deve ser multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, endocrinologistas, cirurgiões e anestesistas. É imprescindível que um cirurgião com alto volume operatório e experiência com tireoidectomias seja o responsável pelo procedimento.¹⁴

Tireoidectomia total deve ser considerada quando há:^{14,24,39,43}:

- Resposta insuficiente ao tratamento medicamentoso com DAT e corticosteroides;
- Deterioração rápida da função cardíaca;
- Doença cardíaca avançada, displasia arritmogênica ventricular direita, e arritmias malignas;
- Tratamento definitivo alternativo ao radioiodo;

Conclusão

Dadas as consequências acarretadas pela TIA, salienta-se a importância de diagnosticar e tratar os subtipos de TIA conjuntamente. Enfatiza-se a importância de as decisões terapêuticas serem tomadas de forma conjunta

por cardiologistas e endocrinologistas, e que nos casos mais severos a tireoidectomia deve ser considerada antes que ocorra piora clínica exagerada.

Estudos clínicos envolvendo pacientes com TIA ainda são limitados e insuficientes, principalmente ensaios clínicos randomizados multicêntricos. Visto que a amiodarona é uma droga bastante utilizada, e devido as consequências da TIA, destaca-se a necessidade de novos ensaios clínicos para aprimorar o manejo destes pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza LVF, Campagnolo MT, Martins LCB, Scanavacca MI; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados: Souza LVF, Campagnolo MT, Martins LCB.

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. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22(2): 240–54.
2. Peter T, Hamer A, Mandel WJ, Weiss D. Evaluation of amiodarone therapy in the treatment of drug-resistant cardiac arrhythmias: Long-term follow-up. *Am Heart J*. 1983;106(4):943–50. doi:10.1016/0002-8703(83)90020-0
3. Claro J, Candia R, Rada G, Baraona F, Larrondo F, Letelier LM. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;12:No CD008093. DOI: 10.1002/14651858. CD008093.pub2
4. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med*. 1991;91(5):507–11. doi:10.1016/0002-9343(91)90187-3
5. Yiu KH, Jim MH, Siu CW, Lee CH, Yuen M, Mok M, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):109–14.
6. Benjamins S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, Rienstra M, van Gelder IC, Links TP. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(1):9–14.
7. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Lenziardi M, Ceccarelli C, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: Risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol*. 1987;126(2):227–37. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00781.x
8. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, et al. Environmental Iodine Intake and Thyroid Dysfunction During Chronic Amiodarone Therapy. *Ann Intern Med*. 1984;101(1):28–34. doi: 10.7326/0003-4819-101-1-28
9. Lee KF1, Lee KM, Fung TT. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J*. 2010 Dec;16(6):434–9.
10. Barrett B, Hawkes CP, Isaza A, Bauer AJ. The Effects of Amiodarone on Thyroid Function in Pediatric and Young Adult Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov;104(11):5540–6. doi: 10.1210/je.2019-00990
11. Uchida T, Kasai T, Takagi A, Sekita G, Komiya K, Takeno K, et al. Prevalence of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis and Associated Risk Factors in Japanese Patients. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1–6. doi:10.1155/2014/534904
12. Huang CJ, Chen PJ, Chang JW, Huang DF, Chang SL, Chen SA, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharmacy*. 2014;36(2):405–11. doi:10.1007/s11096-013-9910-9
13. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(3):340–8. doi:10.3275/8298
14. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubelewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55–66.
15. O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(4):533–6.

Artigo de Revisão

16. World Health Organization. (WHO) Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. [Internet] Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43398>
17. Ross IL, Marshall D, Okreglicki A, Isaacs S, Levitt NS. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *S Afr Med J*. 2005;95(3):180-3.
18. Pavan R, Jesus AMX, Maciel LMZ. A amiodarona e a tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(1):176-82.
19. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Carvalho GA, Graf H, et al. Consenso Brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3):205-32.
20. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid*. 2001;11(5):511-9. doi: 10.1089/105072501300176471
21. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik-Hussain N, Kozhippally M, Pappachan JM. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: a clinical Update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018; 126(6):333-41. doi: 10.1055/a-0577-7574.
22. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetics studies during Amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62(3):563-8.
23. Tavares MB, Motta PRV, Barros VF, Cezana C, Ferreira LB, Saar SMA, Brandão CDG. Distúrbios da função tireoidiana induzidos pela amiodarona. *Sales J Health Sci*. 2016;2(2):39-47.
24. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association (ATA) guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421. Doi: 10.1089/thy.2016.0229.
25. Stan, M N, Ammash N M, Warnes C A, Brennan M D, Thapa P, et al. Body mass index and the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease—A cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):821-6. doi:10.1016/j.ijcard.2012.02.015
26. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA: Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med*. 1991;91(5):507-11.
27. Eaton SEM, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol*. 2002;56(1):33-8. doi:10.1046/j.0300-0664.2001.01457.x
28. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, Brogioni S, Cosci C, Aghini-Lombardi F, et al. Thyroid color flow Doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(7):635-40.
29. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Gerskus RB, Dullaart RP, Links TP, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;92(7):499-506.
30. Uzan L, Guignat A, Meune C, Mouly S, Weber S, Bertagna X, et al. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Drug Saf*. 2006;29(3):231-6.
31. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Brogioni S, Martino E: Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11): 3374-80.
32. Sato K, Shiga T, Matsuda N, Onoda N, Takano K, Hagiara N, Kasanuki H: Mild and short recurrence of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis in three patients receiving amiodarone continuously for more than 10 years. *Endocrine J* 2006;53(4):531-8.
33. Maqdasy S, Batisse-Lignier, M, Auclair C, Desbiez F, Citron B, Thieblot, P, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Recurrence After Amiodarone Reintroduction. *Am J Cardiol*. 2016; 117(7), 1112-6. doi:10.1016/j.amjcard.2016.01.003
34. Stan, M, Sathananthan M, Warnes C, Brennan M, Thapa P, Bahn R. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis in Adults with Congenital Heart Disease - Clinical Presentation and Response to Therapy. *Endocr Pract*. 2014;20(1):33-40. doi:10.4158/ep13059.
35. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2930-3.
36. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95 2529-35.
37. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, Dell'Unto E, Pepe P, Bartalena L, Martino E: Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3757-62.
38. Isaacs M, Costin M, Bova R, Barrett HL, Heffernan D, Samaras K, et al. Management of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis at a Cardiac Transplantation Centre. *Front Endocrinol*. 2018;482. doi: 10.3389/fendo.2018.00482.
39. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinical Experience. *World J Surg*. 2004; 28(11):1083-7.
40. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, Rossi G, Marchello A, Moretti M, et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3515-21.
41. Kaderli RM, Fahrner R, Christ ER, Stettler C, Fuhrer J, Martinelli M, et al. Total thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis in the hyperthyroid state. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(1):45-8.
42. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, Tomisti L, Mantuano M, Di Certo AM, et al. Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 1;105(1):242-51.
43. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg*. 2006;30(11):1957-61.
44. Patel N, Inder W J, Sullivan C, Kaye G. An Audit of Amiodarone-induced Thyrotoxicosis - do Anti-thyroid Drugs alone Provide Adequate Treatment? *Heart, Lung Circ*. 2014;23(6):549-54. doi:10.1016/j.hlc.2014.01.013



Trombose de Aorta e Artéria Renal como Manifestação Clínica Inicial da COVID-19 em um Receptor de Transplante Cardíaco

Aortic and Renal Artery Thrombosis as the First Clinical Manifestation of COVID-19 in a Heart Transplant Recipient

Deborah de Sá Pereira Belfort,¹ Fabiana G. Marcondes-Braga,¹ Sandrigo Mangini,¹ Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro,¹ Diógenes Amauri Gonçalves Furlan,¹ Fernando Bacal¹

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

Introdução

A nova infecção pelo coronavírus surgiu em Wuhan, na China, no final do ano de 2019, e é hoje uma pandemia.¹ A relação da COVID-19 com eventos trombóticos já está bem estabelecida, mesmo em pacientes em anticoagulação profilática. Embora eventos tromboembólicos arteriais e venosos tenham sido descritos, principalmente acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (IAM),^{2,3} existem poucos relatos de trombose arterial em locais incomuns.⁴ Quase todos os relatos são de eventos trombóticos ocorridos em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), e a incidência de tromboembolismo em casos moderados de COVID-19 ainda não está clara.

Nós apresentamos um caso de um receptor de transplante cardíaco, do sexo masculino, admitido no departamento de emergência apresentando trombose da artéria renal direita e da aorta torácica descendente associada com COVID-19.

Apresentação do caso

Paciente de 28 anos de idade, do sexo masculino, receptor de transplante cardíaco desde 2018, com história de cardiomiopatia dilatada familiar, foi admitido no departamento de emergência com dor aguda no flanco direito por três dias, associada a febre, calafrios, náusea e vômitos. O paciente negou sintomas respiratórios, mialgia, cefaleia, ou outros sintomas que poderiam sugerir infecção viral. Além de diabetes mellitus e dislipidemia, o paciente não apresentava nenhuma outra comorbidade. O paciente estava em uso regular de tacrolimo, micofenolato e prednisona.

O exame físico revelou pressão arterial de 150/100 mmHg, frequência cardíaca de 100 bpm, taxa respiratória de 20 ciclos por minuto, e saturação de oxigênio sanguíneo de 96% em ar ambiente. Não foram detectados ruídos respiratórios na avaliação pulmonar, e o exame abdominal revelou sensibilidade no ângulo costovertebral. Os exames de

sangue mostraram níveis de proteína C reativa de 317mg/dL, lactato desidrogenase de 1827U/L, D-dímero de 4126ng/mL, ferritina de 651ng/mL, leucócitos de 16100/mm³ e nenhuma outra alteração.

Tomografia computadorizada (TC) abdominal e de tórax revelou trombose luminal periférica esparsa na aorta torácica descendente (Figura 1). Um dos trombos se estendeu até o óstio da artéria renal direita, causando oclusão parcial do segmento proximal da artéria (Figuras 2 e 3). O rim direito apresentou áreas hipodensas compatíveis com infarto renal (Figura 3). Nenhuma outra artéria foi afetada. Além desses achados, opacidade em vidro fosco foi detectada em 25% do parênquima pulmonar (Figura 4) e, por essa razão, suspeitou-se de COVID-19. O método de reação em cadeia da polimerase fluorescente em tempo real (teste nasofaríngeo) revelou resultado positivo para SARS-Cov-2. Testes de coagulopatias foram realizados antes de se iniciar a anticoagulação. Níveis de proteína C, proteína S, a antitrombina III foram normais, o teste de mutação da protrombina foi negativo, os testes de detecção de anticorpos anticardiolipina (aCL) (IgG e IgM) foram negativos, e o teste de detecção de anticoagulante lúpico foi positivo.

Foram prescritos hidratação, antibióticos (ceftriaxona e azitromicina), e anticoagulação com enoxaparina. Tacrolimo e micofenolato foram interrompidos, e a prednisona substituída por hidrocortisona 150 mg/dia na admissão. O paciente apresentou melhora e ficou assintomático. Marcadores inflamatórios diminuíram nos dias seguintes. A imunossupressão foi reiniciada após cinco dias de admissão, e prescrita varfarina. O paciente recebeu alta no 15º de internação após ajuste da dose de varfarina.

Discussão

Desde o surto da COVID-19, uma variedade de apresentação clínica tem sido descrita. A maioria dos pacientes apresentam sintomas leves, mas até 14% dos pacientes infectados desenvolvem pneumonia intersticial, e 5% necessitam de ventilação mecânica.¹ Eventos tromboembólicos em pacientes críticos foram associados com COVID-19 em vários estudos.²⁻⁴

Os mecanismos de distúrbios trombóticos e das coagulopatias não foram totalmente esclarecidos. A COVID-19 está associada a um estado pró-inflamatório, e a tempestade de citocinas descrita na COVID-19 contribui para trombose por meio da ativação de monócitos, neutrófilos e endotélio.⁴ Essas células ativam plaquetas e aumentam os níveis de fator de von Willebrand e fator VIII, que contribuem para a geração

Palavras-chave

COVID-19; Tromboembolia; Transplante de Coração.

Correspondência: Fabiana G. Marcondes-Braga •
Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas
Instituto do Coração - Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44.
CEP 05410-020, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: fgmarcondes@yahoo.com.br, fgmarcondes@gmail.com
Artigo recebido em 12/11/2020, revisado em 27/01/2021, aceito em 24/03/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201210>

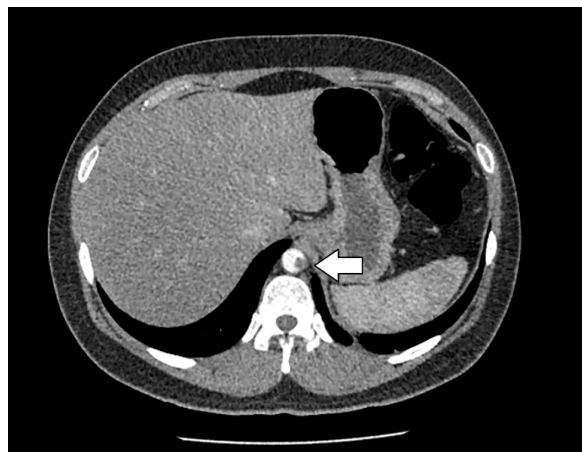


Figura 1 – Tomografia computadorizada abdominal revelando trombose luminal periférica esparsa na aorta torácica descendente (seta).



Figura 2 – Reconstrução tridimensional da aorta abdominal mostrando suboclusão do segmento proximal da artéria renal direita.

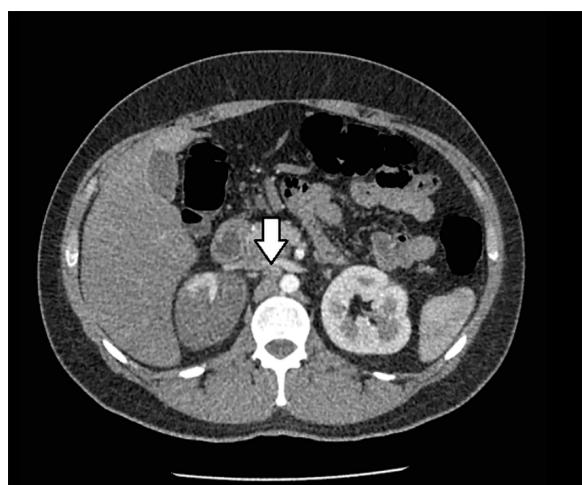


Figura 3 – Tomografia computadorizada abdominal mostrando um dos trombos se estendendo até o ostio da artéria renal direita, causando oclusão parcial do segmento proximal da artéria (seta). Rim direito com áreas hipodensas compatíveis com infarto renal.

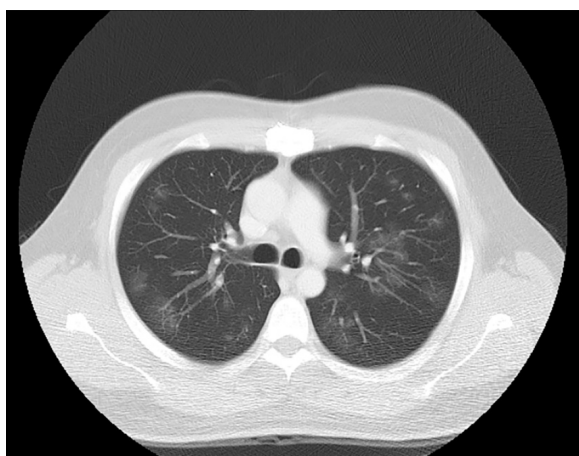


Figura 4 – Tomografia computadorizada de tórax apresentando opacidade em vidro fosco em 25% do parênquima pulmonar.

de trombina e formação de coágulo de fibrina. A trombina, por outro lado, amplifica as vias pró-inflamatórias.⁵ O vírus pode ainda causar endotelite pelo receptor de enzima conversora da angiotensina 2, levando a microangiopatia trombótica.⁶

Apesar de a doença grave provocar um estado de hipercoagulabilidade, eventos tromboembólicos podem ocorrer em ambientes ambulatoriais, o que reforça que a doença crítica não é o único fator envolvido. Overstad et al. relataram tromboembolismo venoso (TEV) em quatro pacientes em isolamento domiciliar,⁷ e um estudo na Itália mostrou que 50% dos eventos tromboembólicos foram diagnosticados nas primeiras 24 horas de internação.⁸

Eventos tromboembólicos arteriais, apesar de menos comuns que TEV, ocorrem em até 10,5% dos pacientes hospitalizados.² Acidente vascular cerebral foi descrito em 1,6% a 3,8% dos pacientes com COVID-19,^{2,4} enquanto a incidência de infarto agudo do miocárdio variar de 1,1% a 8,9% em diferentes centros de Nova Iorque.² Locais incomuns de ocorrência de trombose também são descritos. Acroisquemia e isquemia nos membros foram descritos em um caso associado com múltiplos infartos cerebrais.⁹ Isquemia intestinal foi detectada em uma mulher com insuficiência respiratória aguda trombose da veia porta direita e trombose da veia mesentérica superior na admissão.¹⁰

Dois casos de infarto renal foram relatados por Post et al.,¹¹ um deles em um receptor de transplante renal, e ambos internados na UTI.

Há poucos relatos de casos de COVID-19 envolvendo receptores de transplante cardíaco. Uma série de casos em Nova Iorque relatou mortalidade de 25%, mas nenhum caso de evento tromboembólico foi descrito.⁸ Nós descrevemos aqui o primeiro caso de trombose arterial em um paciente submetido a transplante cardíaco.

Devido à apresentação atípica, buscamos por uma trombofilia subjacente, e encontramos resultado positivo no teste de detecção de anticoagulante lúpico. Foi relatada associação da COVID-19 com resultado positivo para anticorpos antifosfolipídios (AA). Zhang et al.⁹ descreveram três casos de trombose associada com AA, representada por aCL e anti- β 2-glicoproteína I (a β 2GPI), mas não foi detectado anticoagulante lúpico em nenhum dos pacientes.⁹ Por outro lado, Harzallah et al.¹² relataram positividade para o anticoagulante lúpico em 45% dos 56 pacientes, e teste positivo para aCL ou a β 2GP somente em 10% dos pacientes, a maioria associado com aCL.¹² Contudo, sabe-se que infecções agudas são sabidamente associadas com AA positivos.¹³ Por isso, a importância da positividade para AA na COVID-19 precisa ainda ser determinada.

Conclusões

Este relato de caso ilustra a heterogeneidade da apresentação clínica da COVID-19, e reforça a

existência de um estado pró-trombótico, mesmo em ambiente ambulatorial. Ainda, este estudo contribui com informações sobre a presença de AA na COVID-19, apesar que sua importância na fisiopatologia dos eventos tromboembólicos ainda não ter sido definida nesse cenário. A implicação desses achados nos pacientes transplantados é ainda menos clara, e este relato de caso destaca a necessidade de mais pesquisas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Belfort DSP, Marcondes-Braga FG, Mangini S, Cafezeiro CRF, Furlan DAG, Bacal F; Obtenção de dados: Belfort DSP, Cafezeiro CRF, Furlan DAG; Redação do manuscrito: Belfort DSP, Marcondes-Braga FG, Cafezeiro CRF, Furlan DAG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Belfort DSP, Marcondes-Braga FG, Mangini S, Bacal F.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324(8):799-801. doi: 10.1001/jama.2020.13372.
3. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and Arterial Thromboembolic Complications in COVID-19 Patients Admitted to an Academic Hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
4. Abou-Isma MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The Hypercoagulable State in COVID-19: Incidence, Pathophysiology, and Management. *Thromb Res*. 2020;194:101-15. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.029.
5. Foley JH, Conway EM. Cross Talk Pathways between Coagulation and Inflammation. *Circ Res*. 2016;118(9):1392-408. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306853.
6. Nascimento JHP, Gomes BFO, Carmo PRD Jr, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBSDS, et al. COVID-19 and Hypercoagulable State: A New Therapeutic Perspective. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):829-33. doi: 10.36660/abc.20200308.
7. Overstad S, Tjonnfjord E, Garabet L, Fronas S, Bergan J, Aballi S, et al. Venous Thromboembolism and Coronavirus Disease 2019 in an Ambulatory Care Setting - A report of 4 Cases. *Thromb Res*. 2020;194:116-8. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.032.
8. Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, Habal MV, Takeda K, Naka Y, et al. Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1165-9. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2159.
9. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
10. Barry O, Mekki A, Diffre C, Seror M, El Hajjam M, Carlier RY. Arterial and Venous Abdominal Thrombosis in a 79-year-old Woman with COVID-19 Pneumonia. *Radiol Case Rep*. 2020;15(7):1054-7. doi: 10.1016/j.radcr.2020.04.055.
11. Post A, den Deurwaarder ESG, Bakker SJL, Haas RJ, van Meurs M, Gansevoort RT, et al. Kidney Infarction in Patients with COVID-19. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3):431-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.004.
12. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus Anticoagulant is Frequent in Patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):2064-5. doi: 10.1111/jth.14867.
13. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, Laa B. Laboratory Criteria for Antiphospholipid Syndrome: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):809-13. doi: 10.1111/jth.13976.



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

Impacto da COVID-19 na Vida do Cardiologista e Cirurgião Cardiovascular Brasileiros

Impact of COVID-19 on the Life of Brazilian Cardiologists and Cardiovascular Surgeons

Andre Luiz Cerqueira Almeida,^{1,2} Marcelo Melo,³ Rodrigo Elton Ferreira Rodrigues,³ Luis Fábio Botelho,³ Paulo André Abreu Almeida,⁴ Silvio Henrique Barberato^{5,6}

Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana – Cardiologia,¹ Feira de Santana, BA - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia Departamento de Imagem Cardiovascular,² São Paulo, SP - Brasil

Universidade Federal da Paraíba,³ João Pessoa, PB - Brasil

UNIFACS Curso de Medicina,⁴ Salvador, BA - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia - Diretoria de Qualidade Assistencial,⁵ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

CardioEco - Centro de Diagnóstico Cardiovascular,⁶ Curitiba, PR - Brasil

Introdução

A pandemia da COVID-19 (sigla do inglês *Coronavirus Disease - 2019*) impactou significativamente os serviços de cardiologia. O número de consultas, exames e intervenções cardiológicas diminuiu em várias partes do mundo nos últimos meses.^{1,2} Contudo, apesar da pressão crescente e da carga sobre o sistema de saúde, a oferta de serviços em cardiologia não foi interrompida, já que doença cardiovascular preexistente coloca os pacientes sob maior risco de infecção, complicações e a manifestações cardíacas primárias da COVID-19.³

Além disso, os efeitos da COVID-19 têm afetado a sociedade em geral e os profissionais de saúde em particular, a saber: impacto na saúde física e mental, perturbações financeiras e alterações na qualidade de vida.³⁻⁵ Sendo assim, a pandemia causou verdadeira ruptura em diversos aspectos da prática profissional e da vida de médicos e demais profissionais de saúde.^{1,2,5}

Nosso estudo visou avaliar o impacto causado pela pandemia de COVID-19 na vida dos médicos(as) cardiologistas e cirurgiões(ãs) cardiovasculares brasileiros(as), considerando questões ligadas à atividade profissional, renda, saúde e estilo de vida.

Material e Métodos

Os autores disponibilizaram e divulgaram um formulário online no site da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Palavras-chave

COVID-19; Coronavirus-19; Pandemia; Cardiologistas; Cirurgiões; Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Sistemas de Saúde; Infecção/complicações; Profissionais de Saúde; Comportamento Sedentário; Epidemiologia.

Correspondência: Andre Luiz Cerqueira Almeida •

Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana – Cardiologia - Rua Edelvira de Oliveira, 192. CEP 44001-032, Feira de Santana, BA – Brasil

E-mail: andrealmeida@cardiol.br, andrealmeida@uefs.br

Artigo recebido em 16/11/2020, revisado em 09/05/2021, aceito em 09/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201231>

e no site da Diretoria de Qualidade Assistencial da SBC, convidando os médicos especialistas em cardiologia a participarem. Adicionalmente foram enviados convites por meio de aplicativo de mensagem amplamente disponível para grupos de cardiologistas de sociedades regionais, departamentos e grupos de estudo pertencentes à SBC. Esta participação foi voluntária e secreta, não havendo a opção do cardiologista se identificar. Não houve qualquer compensação financeira ou material como retorno à participação na pesquisa. O período da coleta de dados foi de 10 de julho de 2020 a 22 de julho de 2020. O formulário online (<https://wdcom.typeform.com/report/fmQda3LQ/tOSTzUhXlifr8JPj>) consistiu em 28 perguntas com preenchimento obrigatório, sobre a prática assistencial e a qualidade de vida do cardiologista brasileiro durante a pandemia da COVID-19. A maioria das questões foi do tipo múltipla escolha, sendo que em muitas delas era possível responder mais de uma opção.

Aspectos éticos

Seguindo a recomendação da Resolução 510 do Conselho Nacional de Saúde, este questionário não foi encaminhado para avaliação pelo sistema CEP/CONEP, visto tratar-se de uma pesquisa de opinião pública com participantes não identificados.

Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva dos dados obtidos na amostra. As variáveis nominais ou categóricas foram descritas por seus valores absolutos, percentagens ou proporções. As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, a depender do padrão de distribuição. O teste exato de Fisher foi utilizado para testar associações entre variáveis categóricas, utilizando um nível de significância de 5%. A análise dos dados, assim como a construção dos gráficos, foi feita com o auxílio do Excel®, Microsoft 365®. As análises inferenciais foram feitas utilizando o programa estatístico Stata/SE versão 16.1, desenvolvido pela StataCorp®.

Resultados

Aspectos gerais

Um total de 1224 cardiologistas acessaram o questionário. Destes, dois recusaram a participação e 1222 responderam, representando 9,4% dos cardiologistas adimplentes na SBC. A média de idade da população do estudo foi $47,9 \pm 11,5$ anos; 711 (58,2%) do sexo masculino. A Figura 1 mostra a distribuição dos respondentes por região do Brasil (1A), seus locais de trabalho (1B), a renda mensal antes e durante a pandemia (1C) e a reestruturação imposta à rotina de trabalho dos cardiologistas (1D).

Observou-se uma associação significativa ($p < 0,001$) entre sexo masculino e maiores faixas de renda (Tabela 1). Cardiologistas que trabalham no setor privado ou têm atividade de docência tiveram maior mudança de renda durante a pandemia ($p < 0,001$).

Aspectos relacionados à renda e ao trabalho

Houve um aumento de 37,5% no número de cardiologistas que passaram a trabalhar em três ou mais plantões por semana durante a pandemia. Por outro lado, 64% reduziram a carga horária no consultório, 22% cancelaram aluguel de sala de consultório, 18% precisaram demitir funcionários e 9% cancelaram investimentos em marketing (Figura 1-D).

Como reflexo da redução do retorno financeiro durante a pandemia, 15% dos cardiologistas deixaram de pagar entidades de classe. Outras medidas para redução de custos estão expressas na Figura 2A.

Quando analisamos o impacto da pandemia por faixa etária, considerando 50 anos como ponto de corte, dos resultados válidos, 56% dos entrevistados tinham menos de 50 anos e 44% tinham 50 anos ou mais. Desses dois grupos, observamos um aumento ($p < 0,001$) no número de plantões entre os médicos mais jovens, sem impactar na renda média entre os dois grupos.

Cardiologistas clínicos representaram 42% da amostra, seguidos por ecocardiografistas (39%), cardiopediatras (7%), hemodinamicistas (6%), eletrofisiologistas (4%) e cirurgiões cardiovasculares (2%) (Figura 3A). Dentre os ecocardiografistas, 54,5% constataram uma redução superior a 50% no volume de exames realizados/mês durante a pandemia (Figura 3B). Na hemodinâmica, 62,8% dos entrevistados relataram redução maior que 50% no volume de exames ou procedimentos no mesmo período (Figura 3-C). Entre os cirurgiões cardiovasculares, 77,3% relataram redução superior a 50% no número de cirurgias (Figura 3-D). A subespecialidade ecocardiografia mostrou associação com redução na prática de atividade física pelos profissionais ($p < 0,001$).

As consultas por videoconferência no âmbito da Telemedicina foram autorizadas recentemente no Brasil. Nesta pesquisa, 30% dos entrevistados as realizaram, porém apenas 36% foram reembolsados integralmente pelo serviço (Figura 4). Antes da pandemia, 48,8% das mulheres ganhavam mais de R\$20 mil ao mês e, durante a pandemia, houve uma redução de 63%, e apenas 18% continuaram com essa renda. Entre os homens a redução foi de 45% (81,2% para 44,6%) (Figura 5). Apenas 7,6% das mulheres e 1,8% dos homens ganhavam menos de R\$10mil por mês antes da pandemia, e esse número

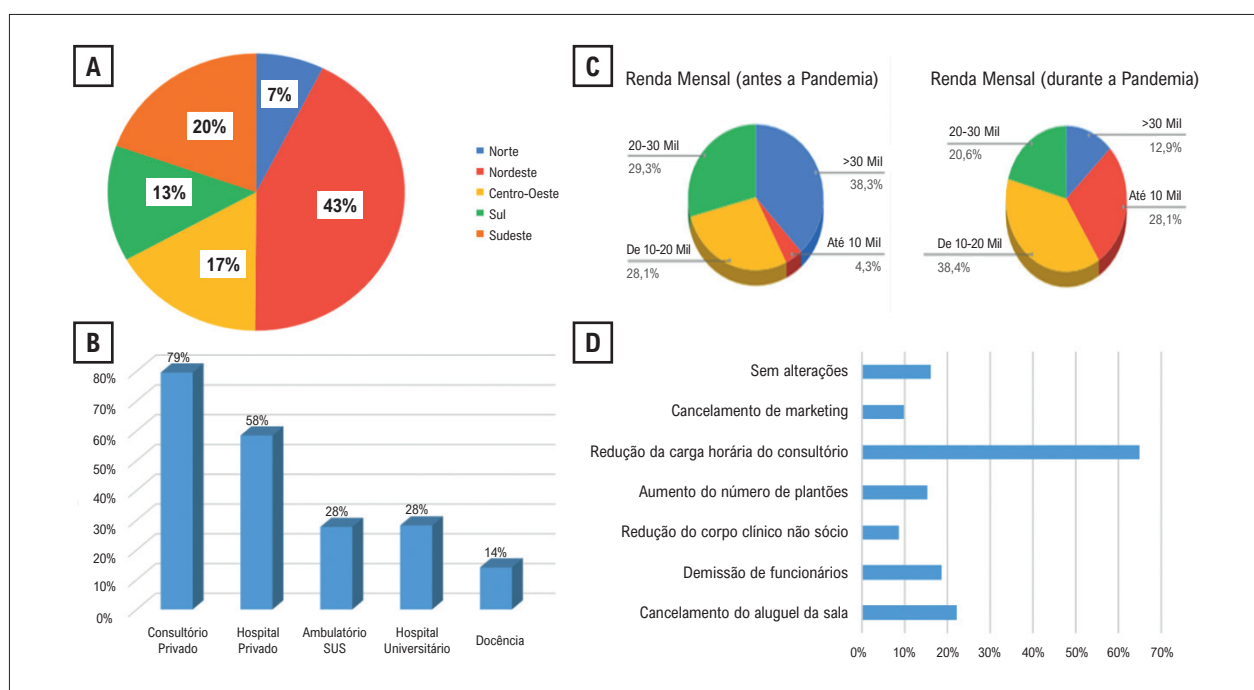


Figura 1 – Distribuição dos cardiologistas participantes do estudo por região geográfica (A), local de trabalho (B); renda mensal antes e durante a pandemia (C), e reestruturação no trabalho devido à pandemia (D).

Tabela 1 – Associação entre as variáveis avaliadas na pesquisa sobre o impacto da pandemia da COVID-19 na vida de cardiologistas brasileiros (n=1222)

Variável 01	Variável 02	Associação (valor de p)
Sexo feminino	Redução de atividade sexual	< 0,001
Sexo masculino	Maiores faixas de renda	< 0,001
Trabalho no setor privado	Maior mudança de renda	< 0,001
Atividade de docência	Maior mudança de renda	< 0,001
Idade < 50 anos	Aumento de plantões	< 0,001
Subespecialidade ecocardiografia	Redução na atividade física	< 0,001
Renda mensal	Redução na atividade física	> 0,05
Ganho de peso	Redução na atividade física	> 0,05
Sexo	Redução na atividade física	> 0,05
Sexo	Mudanças na rotina do trabalho	> 0,05
Faixa etária	Medidas adotadas para reduzir os custos	> 0,05

passou para 38,2% e 20,8%, respectivamente, durante a pandemia (Figura 5).

As medidas adotadas para reduzir os custos durante a pandemia não tiveram associação significativa com a faixa etária da amostra (Figura 6).

Aspectos relacionados às mudanças de rotina e de estilo de vida

Dos entrevistados, 69% praticavam atividade física antes da pandemia. Desses, 63% reduziram ou suspenderam a prática da atividade física durante a pandemia. Doze por cento experimentaram conflito familiar (quatro relatos de violência doméstica); 17% passaram a fazer uso de antidepressivos ou ansiolíticos e 11% aumentaram o uso de drogas lícitas (Figura 2B). Não houve associação de redução da prática de atividade física com o sexo ou com a renda ($p > 0,05$).

Considerando as últimas quatro semanas da pandemia, 44% dos entrevistados relataram ganho de peso, sendo que 13% relataram ganho superior a 3 kg. Em 35% dos casos, o peso manteve-se estável. Neste mesmo período de observação, 26% relataram aumento do consumo de bebidas alcoólicas, enquanto 30% referiram que o consumo permaneceu estável. Não houve associação entre ganho de peso e mudança na atividade física ($p > 0,05$).

Dos entrevistados, 40,2% relataram diminuição na frequência das relações sexuais, para 41,6% essa frequência manteve-se estável, e apenas 7,4% relataram aumento na frequência de relações (Figura 7). Essa redução foi mais significativa nos profissionais do sexo feminino ($p < 0,001$).

Aspectos relacionados à infecção pela COVID-19

Do total de investigados, 54,9% mostraram moderada ou muita preocupação em trabalhar na linha de frente do combate à COVID-19. Até o final do período pesquisado (22/07/2020), 20% dos cardiologistas entrevistados tinham tido infecção sintomática confirmada pelo novo coronavírus. Em 1,8% dos casos, os sintomas foram graves, necessitando internamento, ao passo que os sintomas foram leves e sem

necessidade de hospitalização em 15% dos que responderam ao questionário. Em 3% dos casos a infecção foi confirmada, mas a evolução foi assintomática.

Discussão

O presente estudo relata os resultados da primeira pesquisa nacional que avaliou o impacto causado pela pandemia da COVID-19 nas questões profissionais, financeiras, de saúde (física e mental), e de estilo de vida dos médicos cardiologistas brasileiros. As respostas de 1222 cardiologistas, distribuídos por todas as regiões do Brasil, demonstraram um forte impacto em todas as áreas investigadas. Foi nítida a redução nos ganhos financeiros, associada à redução da carga horária no consultório e à necessidade de aumento no número de plantões semanais. Como consequência, a quitação de alguns compromissos financeiros ficou comprometida, incluindo pagamento de entidade de classe, cursos de aprimoramento profissional e custeio da educação dos filhos. Notamos ainda uma importante redução na prática de atividades físicas e de relações sexuais durante a pandemia, além de aumento nos conflitos familiares e no uso de antidepressivos e ansiolíticos. Quase metade dos cardiologistas relataram aumento no peso corporal e 25% relataram aumento na ingestão de bebidas alcoólicas.

Assim como aconteceu com os cardiologistas brasileiros, uma pesquisa divulgada pela British Medical Association em julho de 2020 apontou que 39,5% dos médicos britânicos relataram redução nos ganhos financeiros e 30,7% referiram condições de saúde mental relacionadas ou agravadas pelo seu trabalho durante a pandemia da COVID-19, como depressão, ansiedade, estresse, esgotamento e sofrimento emocional.⁴ Em recente pesquisa realizada com 766 urologistas brasileiros, 54,8% relataram redução nos ganhos financeiros superior a 50% durante a pandemia da COVID-19, 32,9% relataram ganho de peso, 60,0% redução na prática de atividade física, 39,9% aumentaram o consumo de álcool e 34,9% referiram redução na atividade sexual.⁵

Vários níveis de evidências sugerem que a inatividade física pode provocar importantes repercussões na fisiologia

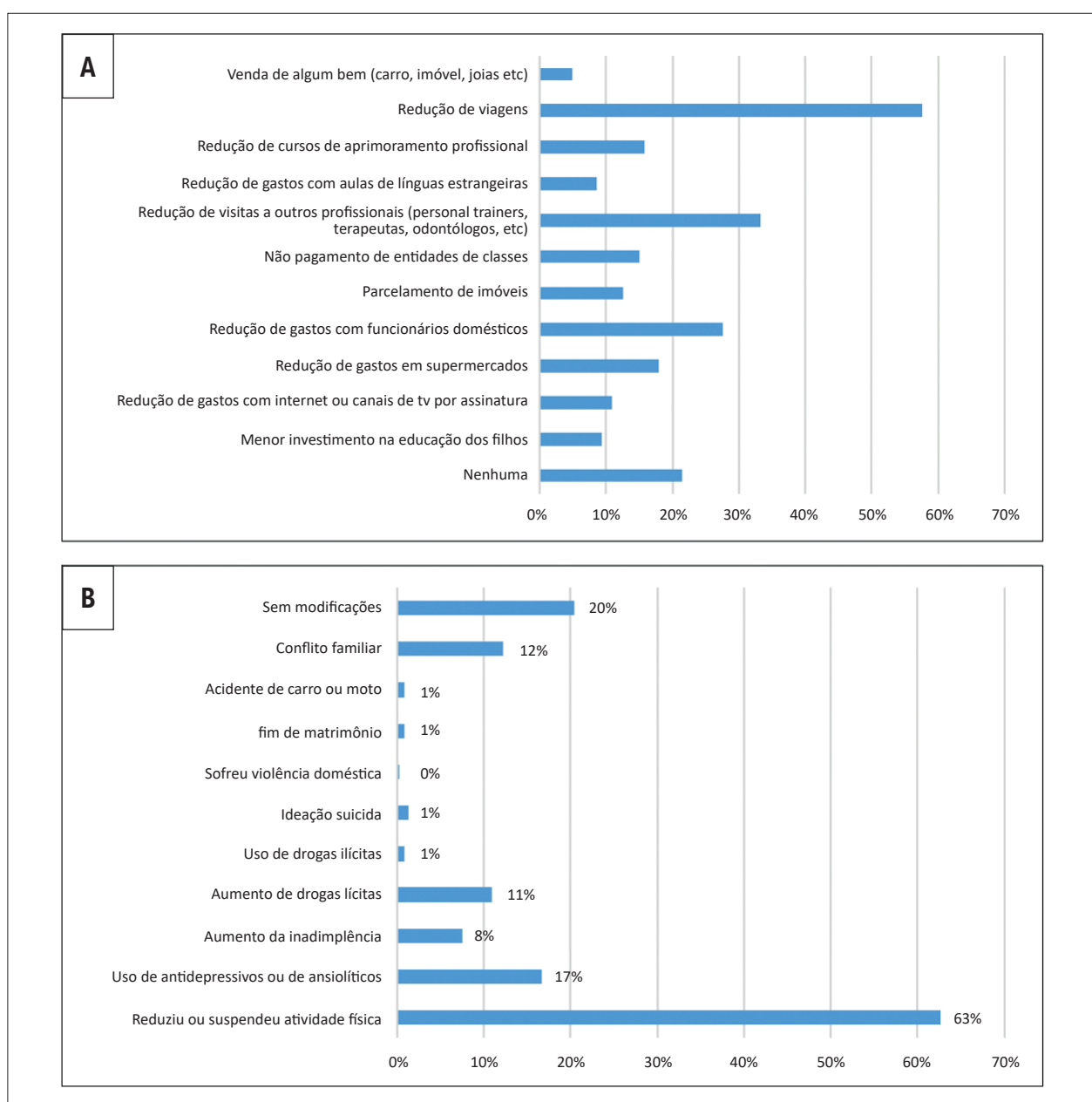


Figura 2 – Medidas de redução de custos (A) mudanças no estilo de vida (B) durante a pandemia da COVID-19 relatadas por cardiologistas brasileiros.

cardiovascular.⁶ As atividades físicas dos cardiologistas estudados foram reduzidas ou suspensas em 63% dos casos, o que pode ter impactado nos 44% que tiveram aumento de peso superior a 3kg. Uma publicação recente relacionou a redução de atividade física e ganho de peso com o aumento do risco de doenças cardiovasculares, além de alertar sobre outros perigos da obesidade.⁷

Pelo nosso levantamento, 26% passaram a ingerir mais bebidas alcoólicas, enquanto 40% dos entrevistados afirmaram uma diminuição no número de relações sexuais em comparação a antes da pandemia. É plausível a associação do aumento do consumo de álcool e da exacerbação de conflitos

familiares com o impacto psicológico causado pelo isolamento social prolongado. O aumento de conflitos familiares foi relatado por 12% dos nossos entrevistados, incluindo quatro profissionais que sofreram violência doméstica. Esse número pode ser bem maior, posto que houve aumento desses casos durante o período de isolamento social em outros países como a China (onde os casos triplicaram),⁸ Reino Unido, Estados Unidos e França (atingindo 36%).⁹ No Brasil, esse índice chegou a aumentar em 17%, conforme dados do Ministério da Mulher.¹⁰

O governo brasileiro regularizou e autorizou temporariamente o atendimento remoto de pacientes por

Carta Científica

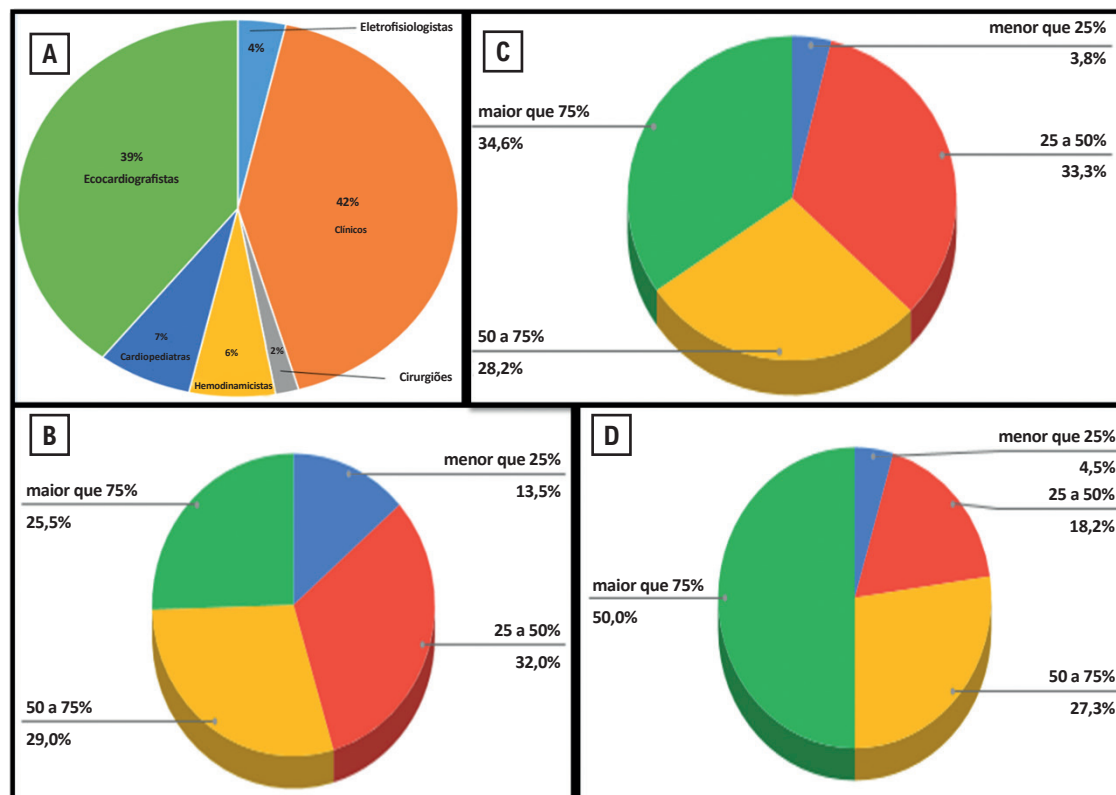


Figura 3 – Distribuição dos cardiologistas participantes (n=1222) por subespecialidade (A); e por porcentagem de profissionais que relataram redução nos procedimentos de ecocardiografia (B); hemodinâmica (C) e cirurgia cardíaca (D)

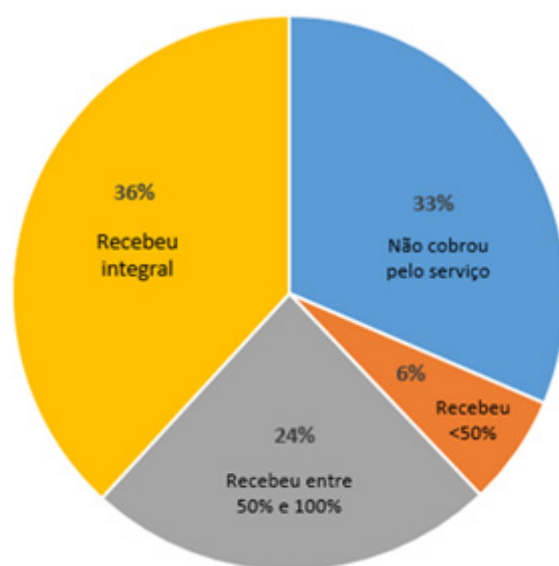


Figura 4 – Reembolso das consultas por videoconferência realizadas durante a pandemia da COVID-19 por cardiologistas brasileiros (n=1222).

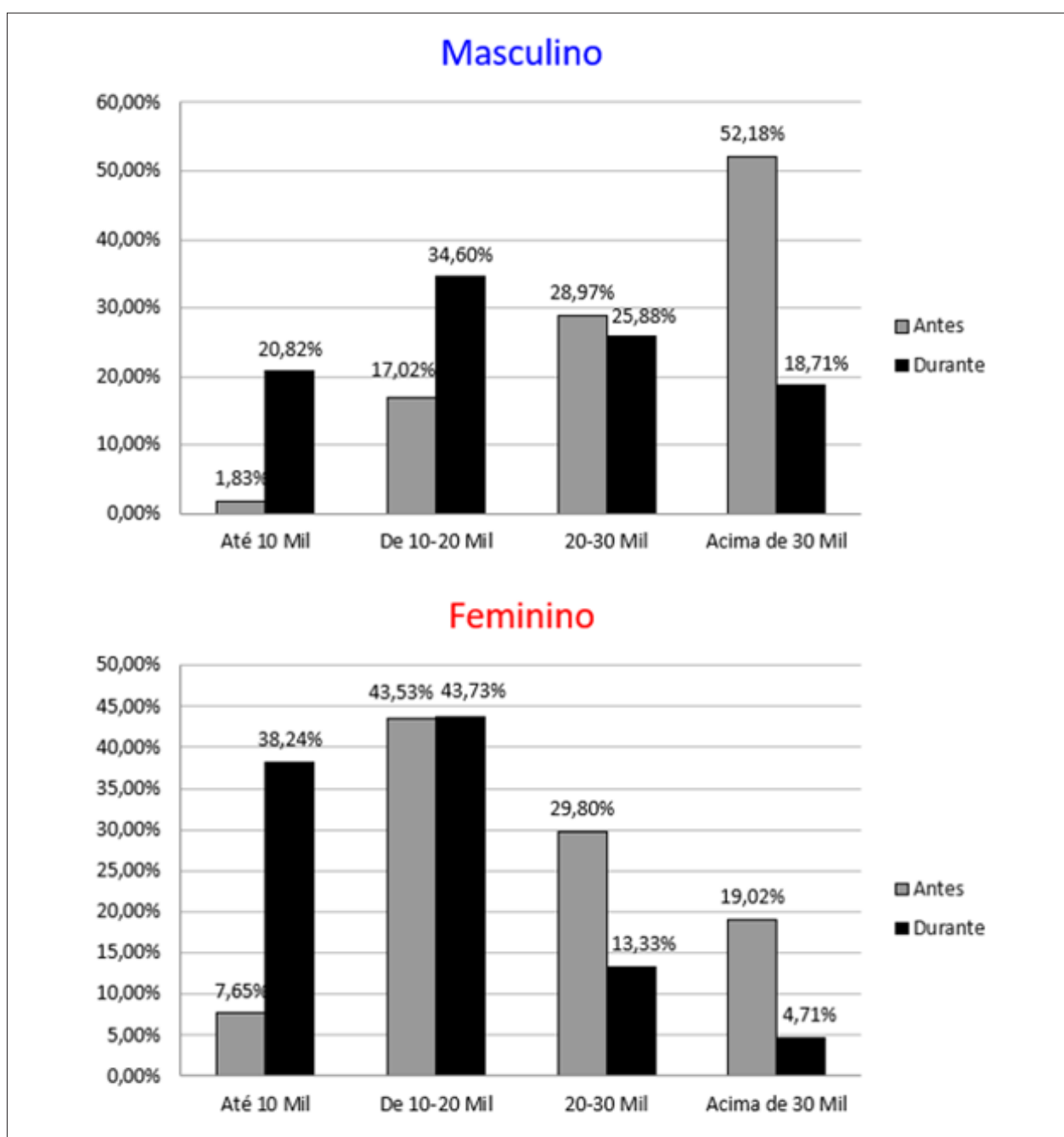


Figura 5 – Distribuição dos cardiologistas brasileiros (n=1222) quanto à renda e sexo antes e durante a pandemia da COVID-19.

meio da telemedicina no Brasil.¹¹ Mesmo em fase ainda inicial, precipitada pelo isolamento social imposto pela pandemia, 30% dos cardiologistas que responderam ao questionário afirmaram ter realizado teleconsultas, embora apenas 36% destes tenham sido reembolsados integralmente pelo serviço. Como comparação, 38,7% dos urologistas brasileiros relataram ter realizado teleconsultas, com mais de 50% informando reembolso pelo serviço prestado.⁵

Em 2017, um questionário foi enviado via e-mail a todos os 13 462 cardiologistas adimplentes associados à SBC; 2101

(15,6%) responderam efetivamente, sendo 1509 (71,8%) homens e 592 (28,2%) mulheres.¹² Dos 1222 (9,1% dos sócios da SBC) que responderam ao nosso questionário, 711 (58,2%) eram homens. A faixa etária foi semelhante aos respondedores das duas enquetes, sendo que 51,3% dos que responderam à pesquisa da SBC tinham mais de 50 anos, contra 44% dos respondedores do nosso trabalho. Em relação à distribuição geográfica, 54% dos sócios adimplentes da SBC estão na região Sudeste, 19% no Nordeste, 15% no Sul, 8% na região Centro-Oeste e 3% no Norte. Dentre os que responderam

Carta Científica

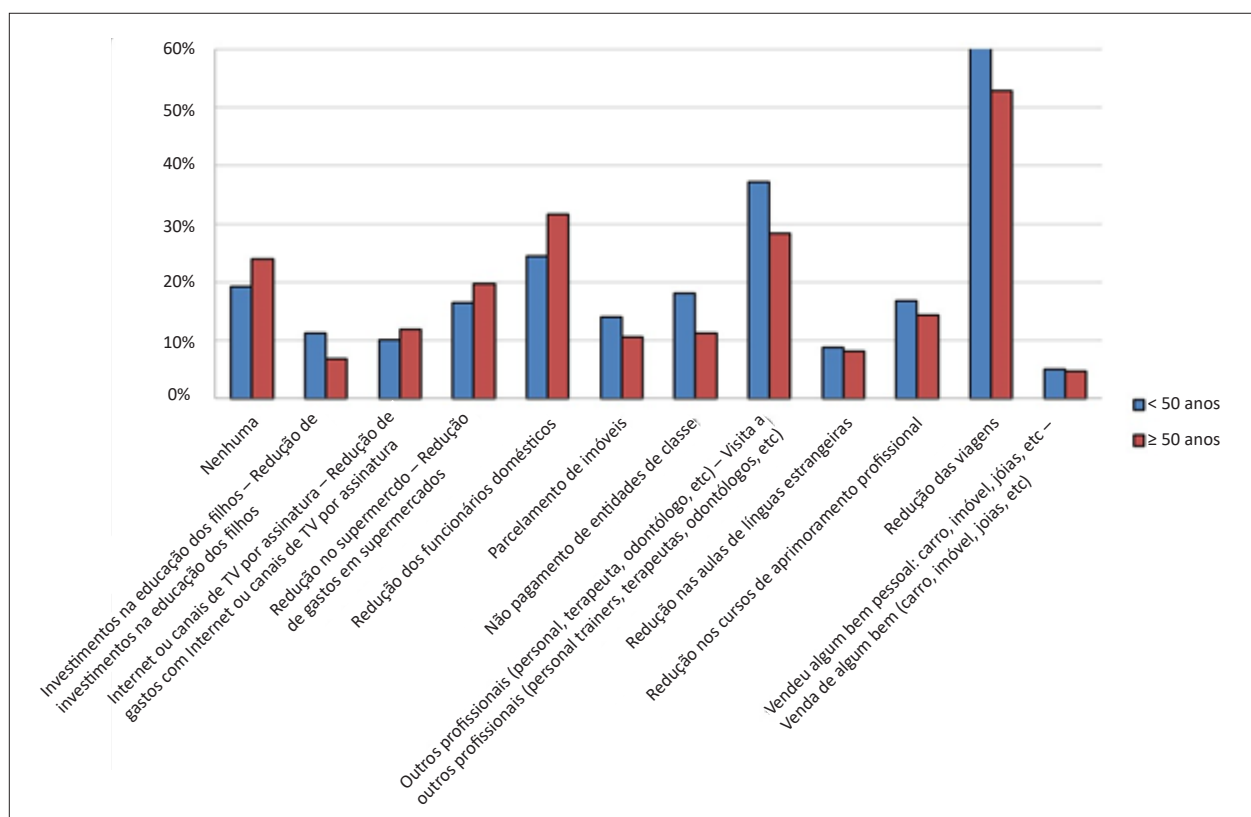


Figura 6 – Relação da faixa etária com as medidas para redução de custos durante a pandemia.

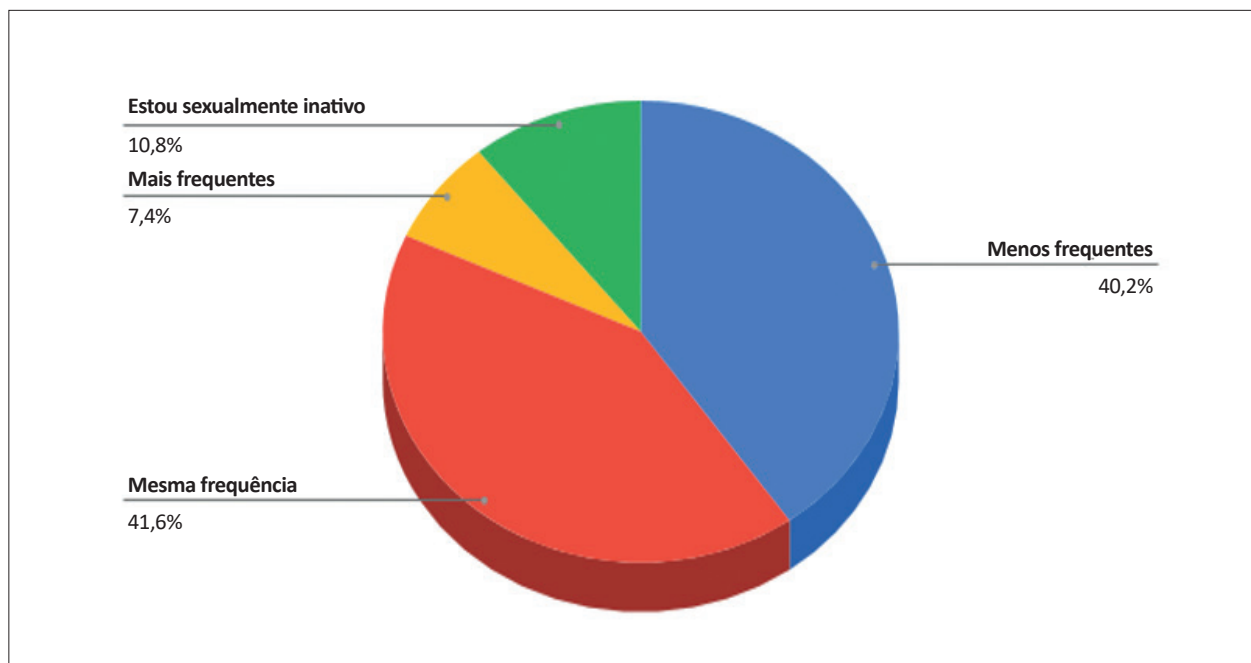


Figura 7 – Frequência de relações sexuais relatadas pelos cardiologistas durante a pandemia (n=1222)

ao nosso questionário, 43% estavam na região Nordeste, 17% no Centro-Oeste, 13% no Sul, 20% no Sudeste e 7% no Norte do Brasil.

O presente estudo possui algumas limitações inerentes aos estudos transversais baseados em resposta a um questionário. O número de respondentes da atual pesquisa representa pouco menos de 10% do número de cardiologistas associados à SBC. A distribuição geográfica dos participantes da pesquisa é diferente da dos sócios da SBC. Outro ponto relevante é a impossibilidade de comprovar as respostas ou esclarecê-las; porém, apesar da incerteza da veracidade das respostas, o estudo foi coerente com outros dados publicados em âmbito nacional e internacional. Embora nosso estudo tenha encontrado algumas associações interessantes e com significância estatística, tais achados devem ser considerados meramente exploratórios, não podendo desconsiderar a possibilidade de achados falso-positivos pela quantidade de testes de hipóteses realizados.

Conclusão

Esse estudo demonstra o impacto negativo da pandemia de COVID-19 no trabalho, renda, saúde e estilo de vida dos médicos cardiologistas brasileiros. São dados de extrema relevância que ajudarão no planejamento em futuros cenários de caos como o atual enfrentamento pandêmico.

Referências

1. Almeida ALC, Santo TME, Mello MSS, Cedro AV, Lopes NL, Ribeiro APMR, et al. Repercussions of the COVID-19 Pandemic on the Care Practices of a Tertiary Hospital. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(5):862-70. doi: 10.36660/abc.20200436.
2. Adam S, Zahra SA, Chor CYT, Khare Y, Harky A. COVID-19 pandemic and its impact on service provision: A cardiology prospect. *Acta Cardiol.* 2020 Jul 10;1-8. doi: 10.1080/00015385.2020.1787636.
3. Collins GB, Jenner WJ, Kaier TE, Bhattacharyya S. COVID-19: A United Kingdom National Health Service Cardiology Perspective. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1426-8. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.024.
4. COVID-19: analysing the impact of coronavirus on doctors. 2020. [Internet]. [Cited in 2020 July 13] Available from: <<https://www.bma.org.uk/advice-and-support/covid-19/what-the-bma-is-doing/covid-19-analysing-the-impact-of-coronavirus-on-doctors>>.
5. Gomes CM, Favorito LA, Henriques JVT, Canalini AF, Anzolch KMJ, de Carvalho Fernandes R, et al. Impact of COVID-19 on clinical practice, income, health and lifestyle behavior of Brazilian urologists. *Int Braz J Urol.* 2020;46(6):1042-71. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.99.15.
6. Schmid D, Ricci C, Baumeister SE, Leitzmann MF. Replacing Sedentary Time with Physical Activity in Relation to Mortality. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(7):1312-9. doi:10.1249/MSS.0000000000000913.
7. Clemmensen C, Petersen MB, Sorensen TIA. Will the COVID-19 pandemic worsen the obesity epidemic? *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(9):469-70. doi: 10.1038/s41574-020-0387-z
8. China's Hidden Epidemic: Domestic Violence. 2020 [Internet]. [Cited in 2020 Aug 18] Available from: <https://thediplomat.com/2020/04/chinas-hidden-epidemic-domestic-violence>
9. Network E. Domestic violence increases in France during COVID-19 lockdown [Internet]. [Cited in 2020 Aug 18] Available from: <https://www.euractiv.com/section/politics/news/domestic-violence-increases-in-france-during-covid-19-lockdown/>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos [Internet]. [Cited in 2020 Aug 12] Disponível em: <https://www.gov.br/mdh/pt-br/navegue-por-temas/politicas-para-mulheres/ligue-180>
11. Diário Oficial da União - Portaria nº 467, de 20 de março de 2020. Available from: <<http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-467-de-20-de-marcode-2020-249312996>>; <Acessado em August 29, 2020>.
12. Faganello LS, Pimentel M, Polanczyk CA, Zimerman T, Malachias MVB, Dutra OP, et al. O perfil do cardiologista brasileiro –uma amostra de sócios da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(1):62-8. doi: 10.5835/abc.20190089

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Almeida ALC, Melo M, Barberato SH; Obtenção de dados: Almeida ALC, Melo M, Rodrigues REF, Almeida PAA, Barberato SH; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida ALC, Melo M, Rodrigues REF, Botelho LF, Almeida PAA, Barberato SH; Análise estatística: Botelho LF.

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.



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

Hipertrofia Ventricular Esquerda: Um Fenótipo, Duas Hipóteses, Três Lições

Left Ventricular Hypertrophy: One Phenotype, Two Hypotheses, Three Lessons

Patrícia Rodrigues,¹ Ana Rita Soares,¹ Ricardo Taipa,¹ Sofia Ferreira,¹ Hipólito Reis¹

Centro Hospitalar Universitário do Porto EPE,¹ Porto – Portugal

Histórico médico

Uma mulher de 58 anos com polineuropatia amiloidótica familiar causada pela mutação Val30Met (p.Val50Met) no gene da transtirretina (TTR) começou a apresentar sintomas neuropáticos aos 37 anos e uma biópsia da glândula salivar confirmou a deposição de amiloide TTR. Foi submetida a transplante hepático sete anos após o início dos sintomas e fazia uso de imunossuppressores, com alterações neurológicas estáveis desde então. Ela também apresentava insuficiência renal crônica (estágio 3b) e um marcapasso implantado devido a doença do nó sinusal.

História da apresentação

A paciente foi encaminhada ao Ambulatório de Cardiologia 14 anos após o transplante hepático, por apresentar dispneia progressiva e edema nos dois pés. Ao exame físico, apresentava sinais de congestão periférica e pulmonar.

Os resultados do ECG e a interrogação do marcapasso revelaram fibrilação atrial e estimulação ventricular com frequência cardíaca controlada.

O ecocardiograma transtorácico revelou hipertrofia ventricular esquerda (HVE) importante, função sistólica preservada e disfunção diastólica - Figura 1.

Iniciou anticoagulação oral e diuréticos, com melhora clínica.

Diagnóstico diferencial

Na presença de insuficiência cardíaca com HVE, devemos primeiro considerar as condições de carga, como hipertensão ou doença valvar, que não foram observadas nesta paciente.

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) sarcomérica era um diagnóstico possível, que pode se apresentar com diferentes padrões de HVE, sendo a causa genética mais comum de HVE. A doença de Fabry poderia ser outra possibilidade, embora mais rara.

Palavras-chave

Hipertrofia Ventricular Esquerda; Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Hipertrófica; Amiloidose; Neuropatias Amiloides Familiares/diagnóstico por imagem.

Correspondência: Patrícia Rodrigues •

Centro Hospitalar Universitário do Porto EPE - Largo Professor Abel Salazar
Porto 4099-001 – Portugal

E-mail: pfdrodrigues@gmail.com

Artigo recebido em 09/02/2021, revisado em 19/04/2021, aceito em 09/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210103>

Contudo, nesta paciente com uma mutação conhecida, o diagnóstico mais provável era Cardiomiopatia Amiloidótica por Transtirretina (CM-ATTR). Pacientes sem cardiomiopatia significativa no momento do transplante de fígado, particularmente se sua mutação não era Val30Met, podem progredir depois, devido à deposição aumentada de proteína do tipo selvagem.¹

Investigações

Surpreendentemente, a cintilografia com Tecnécio-99m (Tc-99m) com ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (DPD) foi negativa (escore zero de Perugini) - Figura 2.

A amiloidose AL foi excluída após análise de imunofixação (urina de 24h e soro) e cadeias leves livres no soro.

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) não foi realizada, uma vez que os eletrodos e gerador do marcapasso não eram condicionais para a RMC e a paciente era claustrofóbica. Foi solicitada biópsia endomiocárdica, que foi negativa para amiloide e não mostrou alterações significativas. Nesse ponto, outros diagnósticos foram reconsiderados para HVE.

Um estudo genético com um painel de CMH (incluindo doença de Fabry) foi solicitado e uma variante provavelmente patogênica em heterozigose foi encontrada no gene MYH7 (p.Arg783Leu). Isso nos fez questionar se o fenótipo poderia ser atribuído à CMH.

No entanto, a paciente necessitava de altas doses de diuréticos (pelo menos 120 mg de furosema por dia para permanecer euvolêmica), embora não houvesse obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e era dependente de marcapasso. Revisando o ecocardiograma (Figura 1), ela apresentava um padrão de fluxo transmitral restritivo, baixas velocidades da onda S' no Doppler tecidual e ligeiro derrame pericárdico. Todos esses achados não são típicos de CMH.

Foi solicitada revisão da biópsia endomiocárdica por um patologista mais experiente, a qual na verdade mostrou infiltração amiloide grave (Figura 3).

Discussão

Faltam critérios universalmente aceitos para o diagnóstico de cardiomiopatia amiloide, especificamente para CM-ATTR, e o algoritmo proposto por Gillmore et al.² ajuda a determinar o tipo de amiloidose, mas parte de achados “sugestivos de amiloidose cardíaca”, que são bastante amplos. Uma recente declaração de posição europeia propõe um algoritmo mais claro para a suspeita e diagnóstico de amiloidose cardíaca.³

Geralmente, o diagnóstico requer aumento da espessura da parede ventricular (usualmente >12 mm), combinado com os resultados de exames hematológicos, cintilografia óssea e, às vezes, biópsia.

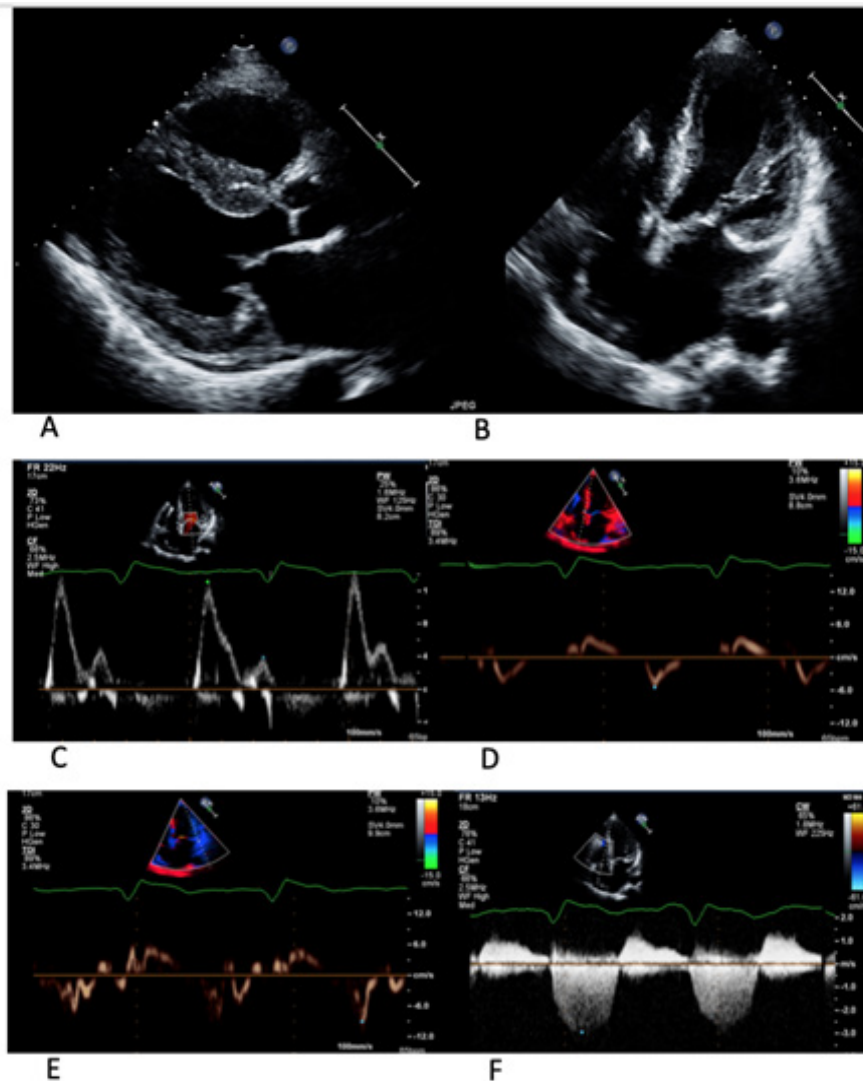


Figura 1 – Achados da ecocardiografia transtorácica. Os painéis A (projeção paraesternal de eixo longo) e B (apical de 4 câmaras) mostram aumento da espessura da parede (máximo de 15 mm no septo interventricular basal) e átrio esquerdo levemente dilatado (volume indexado pela superfície corporal de 40 mL / m²). O painel C mostra uma razão E/A aumentada de 3,4. O painel D mostra uma velocidade de e' lateral de 9 cm/s e o painel E uma e' septal de 5 cm/s, dando uma média E/e' de 15. No painel F, a velocidade de regurgitação tricúspide é estimada em 2,9 m/s com Cw Doppler. Portanto, a paciente preenchia os critérios para disfunção diastólica.

A cintilografia com ^{99m}Tc-DPD mostrou excelente sensibilidade e especificidade para detectar CM-ATTR, muitas vezes dispensando a confirmação histológica,² particularmente quando um escore de Perugini de 2 ou 3 (captação cardíaca moderada ou intensa) é observado.^{4,5} No entanto, mais recentemente, achados falso-negativos em imagens de radionuclídeos foram encontrados em pacientes com a mutação TTR Val30Met e início precoce de sintomas neurológicos.⁶ A causa parece estar relacionada ao fato de que esses pacientes apresentam exclusivamente fibrilas do tipo B (comprimento total), com baixa avidéz por ^{99m}Tc-DPD, ao contrário de pacientes com início tardio ou outras mutações, que também têm fibrilas do tipo A (truncadas).⁷ Nos primeiros casos, uma investigação adicional, incluindo biópsia endomiocárdica, pode ser necessária.

Curiosamente, nesta paciente, a biópsia endomiocárdica foi inicialmente negativa, levando-nos a explorar outros diagnósticos, a saber, CMH (como as biópsias eram muito pequenas e provenientes do ventrículo direito, a hipertrofia dos cardiomiócitos pode passar despercebida). Entretanto, devemos reconhecer que um patologista com experiência no diagnóstico de amiloidose é crucial.

Nosso grupo e vários outros descreveram o desenvolvimento de CM-ATTR anos após o transplante de fígado, não apenas em pacientes com início tardio ou mutações não-Val30Met, como relatado inicialmente, mas também em pacientes com Val30Met de início precoce. Esse fenômeno foi atribuído a mecanismos de sementeira: pequenos depósitos de fibrilas amiloides com um precursor de TTR mutado podem promover o acúmulo

Carta Científica



Figura 2 – Imagens de cintilografia com Tecnécio-99m (^{99m}Tc) com DPD (^{99m}Tc -DPD). As imagens à esquerda foram obtidas 10 minutos após a administração do ^{99m}Tc -DPD e as imagens à direita 2 horas depois. O escore de Perugini foi zero, o que significa ausência de captação cardíaca e captação óssea normal.

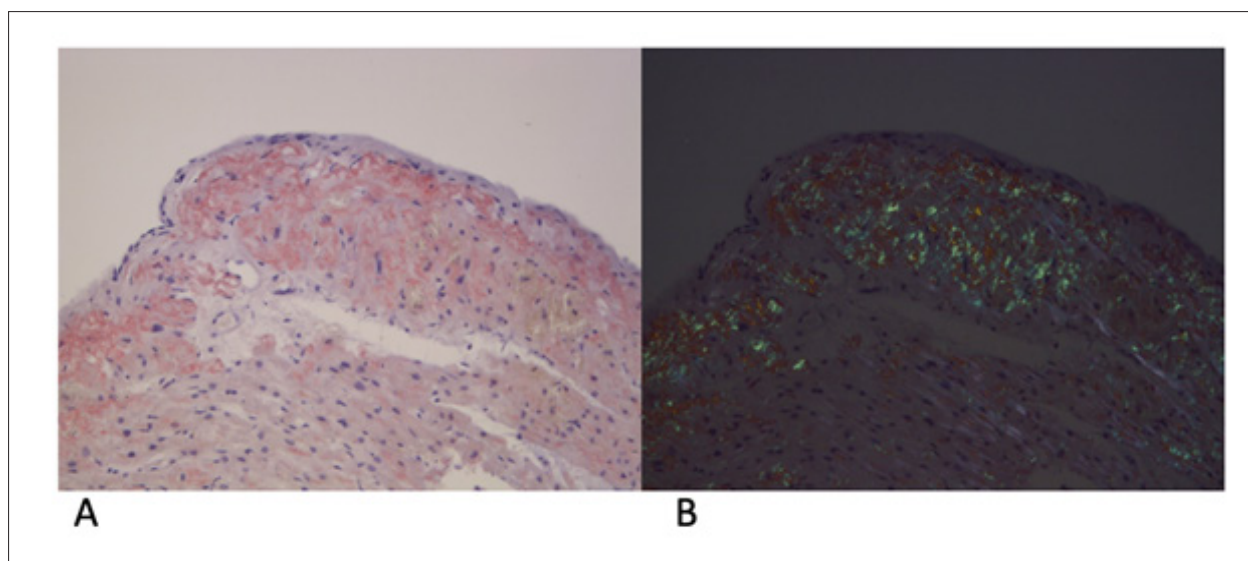


Figura 3 – Biópsia endomiocárdica, mostrando infiltração amiloide no interstício miocárdico e particularmente no endocárdio. Coloração com Vermelho Congo (A) e coloração com Vermelho Congo sob luz polarizada (B); amplificação 200x.

tardio de fibrilas de tipo selvagem. No entanto, ainda não entendemos por que esses pacientes não têm um escore positivo na cintilografia com ^{99m}Tc -DPD com mais frequência, similar a pacientes com doença do tipo selvagem. Por fim, o teste genético tem sido cada vez mais útil na investigação das cardiomiopatias, mas os resultados precisam ser discutidos com cautela, pois podem ter implicações no diagnóstico e no rastreamento familiar. O conhecimento acumulado sobre cardiogênese vai esclarecer a classificação de algumas variantes. Quando uma variante patogênica ou provavelmente patogênica é encontrada, o rastreamento genético é geralmente oferecido aos membros da família.

Conclusões

Nosso diagnóstico final foi CM-ATTR, embora os primeiros exames parecessem ter afastado essa hipótese, destacando o fato de que as biópsias endomiocárdicas são altamente dependentes do patologista e a cintilografia com ^{99m}Tc -DPD pode apresentar resultados falso-negativos. Além disso, os resultados dos testes genéticos em CMH precisam ser interpretados no contexto clínico, uma vez que o achado de uma mutação, principalmente se ela não for claramente patogênica, não significa que a mesma seja a causadora do fenótipo.

Infelizmente, atualmente não há medicamentos aprovados para o tratamento da cardiomiopatia amiloide em pacientes transplantados; contudo, esperamos que isso mude em um futuro próximo.

O que já se sabe sobre esse assunto? O que este estudo adiciona?

Este caso fornece três lições importantes:

- a identificação da causa da HVE é frequentemente negligenciada, mas buscar hipóteses diferentes e identificar a etiologia tem implicações clínicas para o paciente e sua família;

- devemos estar cientes das armadilhas da identificação de amiloide em biópsias, particularmente a importância de um patologista experiente;

- A cintilografia com ^{99m}Tc -DPD também tem limitações, principalmente em pacientes com mutação Val30Met de início precoce; combinar a história clínica com os resultados de diferentes exames é fundamental para o diagnóstico da amiloidose cardíaca.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Rodrigues P; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Rodrigues P, Soares AR, Taipa R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rodrigues P, Soares AR, Taipa R, Ferreira S, Reis H.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Hospitalar do Porto sob o número de protocolo 2017.219 (189-DEFI/181-CES). 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. Stangou AJ, Hawkins PN, Heaton ND, Rela M, Monaghan M, Nihoyannopoulos P et al. Progressive cardiac amyloidosis following liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy: implications for amyloid fibrillogenesis. Transplantation. 1998; 66(2): 229-33. doi: 10.1097/00007890-199807270-00016.
2. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016; 133(24): 2404-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
3. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021;42(16):1554-68. doi:10.1093/eurheartj/ehab072
4. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc -3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 2005; 46(6): 1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
5. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/ AHA/ ASE/ EANM/ HFSA/ ISA/ SCMR/ SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis. J Card Fail. 2019; 25(11): e1-39. doi:10.1016/j.cardfail.2019.08.001.
6. Coutinho MCA, Cortez-Dias N, Cantinho G, Gonçalves S, Menezes MN, Guimarães T et al. The sensitivity of DPD scintigraphy to detect transthyretin cardiac amyloidosis in V30M mutation depends on the phenotypic expression of the disease. Amyloid. 2020; 27(3):174-83. doi:10.1080/13506129.2020.1744553.
7. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, Westermark P, Lindqvist P, Sundström T. (^{99m}Tc)-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. Ups J Med Sci 2016; 121(1):17-24. doi: 10.3109/03009734.2015.1122687.



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

Arq Bras Cardiol. 2021; [online].ahead print, PP.0-0

No Artigo Original “Treinamento de Não-Cardiologistas pode Melhorar os Resultados do Tratamento de Infarto Agudo do Miocárdio com Supra de ST”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200180>, publicado em ahead of print no período Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Arq Bras Cardiol. 2021; [online].ahead print, PP.0-0, incluir os autores Bruno Mahler Mioto e Pedro Silvio Farsky e suas respectivas instituições: InCor - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, SP - Brasil e Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil. O autor Bruno Mahler Mioto inserir após o autor João Fernando Monteiro Ferreira e o autor Pedro Silvio Farsky inserir após a autora Naide Aparecida de Oliveira.

Edição de Janeiro de 2021, vol. 116 (1), págs. 119-126

No Artigo Original “Ablação por Cateter de Taquicardia Atrial Focal com Ativação Precoce Próxima ao Feixe de His, a Partir da Cúspide Aórtica não Coronária”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180449>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 116(1):119-126, na página 119, corrigir o nome da autora Vera Aiello para Vera Demarchi Aiello.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210905>



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